

cardio, vascular & metabolic news

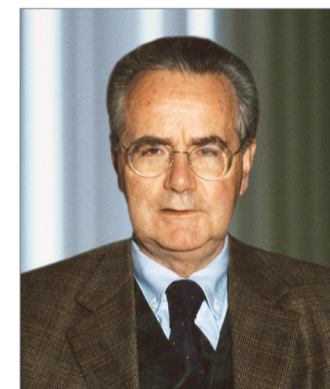
FOCUS!

The latest news, studies and reports.

Дж. Мансиа, Университет Милано-Бикокка, г. Милан, Италия; Г. Шумахер, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, г. Ингельхайм, Германия

Телмисартан vs ингибиторы АПФ: сравнительная переносимость и безопасность

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) ингибируют опосредуемые рецепторами ангиотензина II 1 типа неблагоприятные сосудосуживающие, пролиферативные и атерогенные эффекты, играющие важную роль в развитии артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистых заболеваний (S. Wassman, G. Nickenig, 2004). Как и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), БРА обеспечивают эффективный контроль артериального давления (АД) у пациентов с АГ (D.B. Matchar et al., 2008). Кроме того, БРА телмисартан доказанно снижает смертность и заболеваемость в широкой популяции больных высокого риска (S. Yusuf et al., 2008). Приверженность пациентов к лечению БРА значительно лучше, чем к приему ингибиторов АПФ (G. Corrao et al., 2008; I.M. Kronish, 2011), что, очевидно, обусловлено благоприятным профилем переносимости БРА. Высокий комплаенс имеет огромное клиническое значение, так как прерывание терапии является ведущим фактором плохого контроля АД (P. Marques-Vidal, J. Tuomilehto, 1997) и ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском и увеличением расходов на здравоохранение (M.C. Roebuck et al., 2011).



Дж. Мансиа

Телмисартан – единственный БРА, показанный как для лечения АГ, так и для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий (European Medicines Agency, 2011). Последнее показание основано на результатах исследования ONTARGET, включившего 25 620 пациентов с заболеванием сосудов или сахарным диабетом с повреждением органов-мишеней, в котором телмисартан снижал частоту первичной конечной точки (сумма всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности) так же эффективно, как и рамиприл – ингибитор АПФ, ранее продемонстрировавший эффективность у таких больных (S. Yusuf et al., 2008). В данном исследовании лечение прервали больше пациентов в группе рамиприла, чем в группе телмисартана (23,7 vs 21,0% соответственно), несмотря на то что перед включением проводился скрининг на непереносимость ингибиторов АПФ и на протяжении всего исследования делалось все возможное, чтобы предотвратить досрочное прекращение лечения. Очевидно, что у пациентов, не подвергающихся скринингу на непереносимость ингибиторов АПФ, различия в комплаенсе в пользу телмисартана будут еще больше, так как кашель – известный побочный эффект ингибиторов АПФ – является важным фактором, ограничивающим приверженность к приему данных препаратов (S. Bangalore et al., 2010).

В предыдущем объединенном анализе мы представили убедительные доказательства того, что профиль переносимости телмисартана не отличается от такового плацебо (H. Schumacher, G. Mancini, 2008). Тем не менее до настоящего времени детальное изучение сравнительной переносимости БРА и ингибиторов АПФ не проводилось. В недавно осуществленном анализе частоты прекращения приема антигипертензивной терапии были установлены существенные различия внутри отдельных классов препаратов (G. Mancini et al., 2011). В этом исследовании, включившем 131 472 пациента из Ломбардии (Италия), наблюдались значительные расхождения при лечении различными ингибиторами АПФ и, в меньшей степени, БРА. Таким образом, сравнение переносимости препаратов одного класса, а также представителей разных классов антигипертензивных средств является актуальным.

Для настоящего исследования мы использовали объединенные данные сравнительных исследований телмисартана у пациентов с АГ с целью оценки переносимости этого препарата по сравнению

с ингибиторами АПФ как классом и его отдельными представителями. В отличие от предыдущих анализов, объединявших опубликованные результаты разных исследований (например, S. Bangalore et al., 2010), мы имели доступ к полной базе данных по телмисартану. Это позволило нам проанализировать данные на уровне отдельных пациентов, что гарантирует достоверность регистрации побочных эффектов и позволяет избежать систематической ошибки (последняя может приводить к неточностям в результатах анализов, основанных на опубликованных источниках).

Материалы и методы Дизайн исследования

В настоящем анализе использованы данные по безопасности из всех исследований, включенных в базу данных Boehringer Ingelheim и завершившихся между 1994 и 2007 гг., в которых телмисартан сравнивался с ингибиторами АПФ у пациентов с АГ (в целом 12 исследований, обозначенных как 1236.1, 502.202, 502.206, 502.210, 502.211, 502.214, 502.222, 502.223, 502.317, 502.331, 502.391, 502.392). В двух исследованиях (502.222 и 502.223) участвовали пациенты, у которых в анамнезе отмечался кашель на фоне приема ингибиторов АПФ. Во всех исследованиях препараты назначались 1 раз в сутки утром. Запланированная протоколом длительность терапии варьировала от 28 до 365 дней. Во всех исследованиях изучаемые препараты назначались исключительно в монотерапии, и на протяжении периода лечения назначались другие антигипертензивные средства не допускались. Исследование ONTARGET в анализ не включили потому, что его участники подвергались предварительному скринингу на переносимость ингибиторов АПФ и в исследовании разрешалось назначать дополнительную антигипертензивную терапию. Все исследования были одобрены локальными этическими комитетами, и все пациенты перед включением предоставили информированное согласие.

Восемь исследований были двойными слепыми, в четырех использовался проспективный рандомизированный слепой дизайн. Во всех исследованиях участвовали пациенты с легкой и умеренной АГ, что в большинстве работ определялось как диастолическое АД 95–114 мм рт. ст. Больных рандомизировали на лечение телмисартаном (в суточной дозе от 20 до 160 мг) или ингибиторами АПФ; последние включали эналаприл 5–20 мг, лизиноприл 10–40 мг и рамиприл 1,25–20 мг. У пациентов, ранее получавших антигипертензивную терапию, периоду рандомизации

предшествовал период «вымывания», как правило длительностью 4 нед, на протяжении которого участники получали плацебо. Терапия назначалась в фиксированных дозах в семи исследованиях, и в пяти исследованиях в дальнейшем осуществлялась титрация дозы в зависимости от достигнутого уровня АД.

Оценка безопасности

Побочный эффект (ПЭ) определялся как любое неблагоприятное событие медицинского характера, сообщенное пациентом или зарегистрированное при клиническом обследовании. ПЭ считали тяжелыми, если они были фатальными или жизнеугрожающими, требовали госпитализации пациента или продления периода госпитализации. Все ПЭ – как сообщенные пациентами, так и выявленные исследователями, – произошедшие во время терапии или на протяжении дня после отмены лечения, регистрировали и кодировали в соответствии с Медицинским словарем регуляторной деятельности (MedDRA) версии 8.1. Тяжесть и причинную связь ПЭ отмечали исследователи. Лекарственно-индуцированные ПЭ определяли как события, для которых причинную связь с терапией подозревал сообщивший о них или анализировавший их медработник (как правило, исследователь или клинический монитор). Многократное появление одного и того же ПЭ у отдельного пациента считали одним ПЭ; если у больного было несколько ПЭ различного типа, в анализ включали каждый такой эффект.

Статистический анализ

Частоту ПЭ представляли в виде процентов и количества случаев на пациента в год. Последний

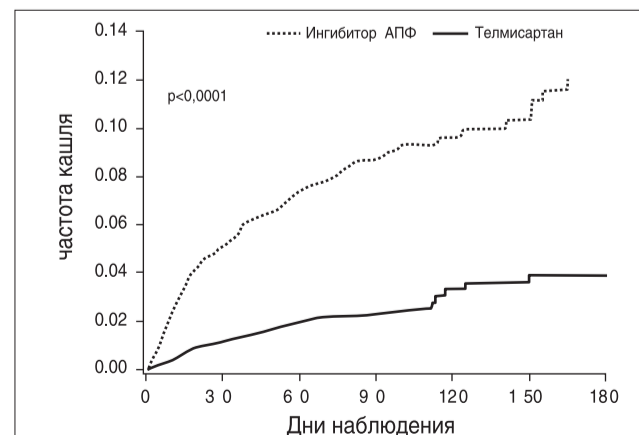


Рис. 1. Частота кашля на протяжении 6 мес терапии ингибиторами АПФ или телмисартаном

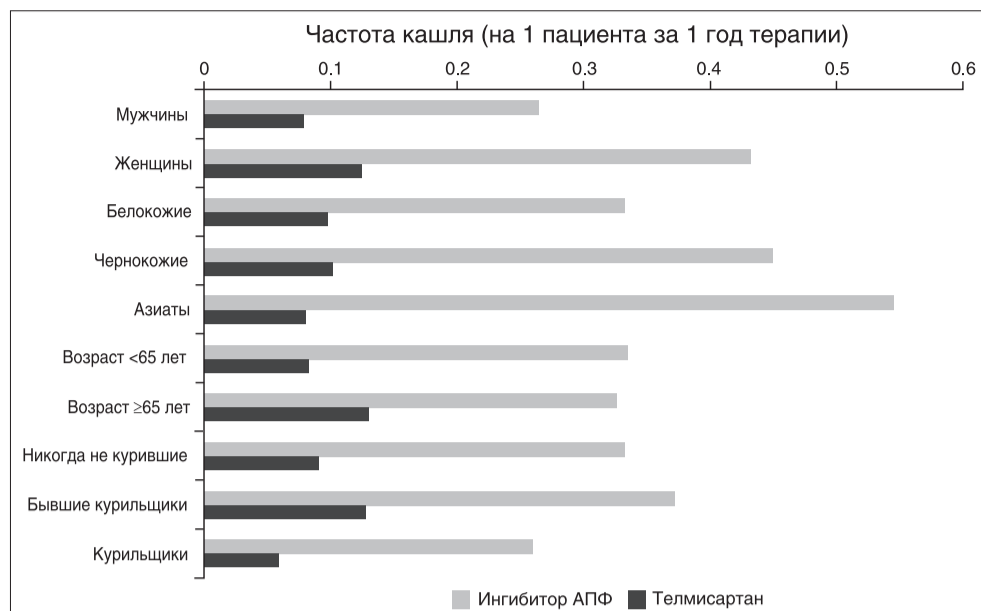


Рис. 2. Частота кашля (на 1 пациента за 1 год терапии)

показатель учитывает различия в длительности приема препарата и является стандартизованным количеством событий, которые наблюдались у одного пациента, получавшего терапию в течение одного года. Представление данных в виде пациенто-лет позволяет клиницистам идентифицировать отдаленные ПЭ, ассоциированные с тем или иным лечением, и облегчает сравнение исследований различной продолжительности (G. Mancía et al., 2011). В то же время показатель «пациенто-лет» предполагает, что частота событий является константной во времени, что может ввести врача в заблуждение, если это предположение не реализуется. Различия в частоте ПЭ оценивали с помощью теста χ^2 ; также рассчитывали снижение относительного риска. Частоту кашля во времени представляли в виде кривой Каплана-Мейера.

Результаты

В 12 исследованиях приняли участие 4708 пациентов, из которых 2564 получали телмисартан, 755 – эналаприл, 220 – лизиноприл и 1169 – рамиприл. Исходные характеристики участников представлены в таблице 1. Длительность антигипертензивной терапии варьировала от 95,8 пациенто-лет для лизиноприла до 698,0 пациенто-лет для телмисартана.

Общая частота ПЭ составила 37,7% (1,46 на пациента в год) для эналаприла, 69,1% (1,59 на пациента в год) для лизиноприла, 41,1% (1,82 на пациента в год) для рамиприла (суммарный показатель для ингибиторов АПФ – 42,8%; 1,65 на пациента в год) и 43,9% (1,61 на пациента в год) для телмисартана. Соответствующие показатели для лекарственно-индуцированных ПЭ составили 15,8% (0,61); 32,75 (0,75); 10,3% (0,45) (для всех ингибиторов АПФ – 14,5% [0,56]) и 10,2% (0,37) соответственно.

Распространенность наиболее частых ПЭ (тех, которые встречались с частотой >1% у пациентов, получавших телмисартан или ингибиторы АПФ)

в целом в разных группах лечения была сопоставимой. Однако частота кашля была значительно выше у больных, получавших ингибиторы АПФ (8,6%; 0,33 на пациента в год), по сравнению с лицами, которые принимали телмисартан (2,6%; 0,10 на пациента в год). Частота кашля в динамике представлена на рисунке 1 ($p<0,0001$; логранговый тест). Частота кашля у больных, получавших ингибиторы АПФ, имела тенденцию быть выше у женщин, чем у мужчин (рис. 2). Телмисартан ассоциировался с более низкой частотой кашля по сравнению с ингибиторами АПФ во всех подгруппах пациентов независимо от пола и расовой принадлежности (рис. 2). Снижение относительного риска было практически одинаковым во всех подгруппах, в том числе у мужчин (68%) и женщин (69%), несколько больше у пациентов моложе 65 лет (74%) по сравнению с больными в возрасте 65 лет и старше (58%) и незначительно меньше у бывших курильщиков (63%), чем у никогда не куривших (72%) и куривших в течение исследования (77%).

Частота ангионевротического отека (считался тяжелым ПЭ) также была статистически значимо выше на фоне терапии ингибиторами АПФ, чем при лечении телмисартаном: это осложнение развилось у 4 больных (0,2%), получавших ингибиторы АПФ, в то время как среди принимавших телмисартан не зарегистрировано ни одного случая ангионевротической отека ($p=0,043$). Частота инфекций верхних дыхательных путей была в числовом выражении несколько выше для телмисартана по сравнению с ингибиторами АПФ, однако это различие было статистически незначимым (0,19 vs 0,14 на пациента в год соответственно).

ПЭ, расцененные как лекарственно-индуцированные, наблюдались у 311 (14,5%) больных, получавших ингибиторы АПФ, и у 261 (10,2%) пациента, принимавших телмисартан ($p<0,0001$), что соответствует стандартизованной частоте 0,56 на пациента

в год для ингибиторов АПФ и 0,37 на пациента в год для телмисартана.

Тяжелые ПЭ зарегистрированы у 39 (1,8%) больных, получавших ингибиторы АПФ, и у 44 (1,7%) пациентов, принимавших телмисартан (стандартизованная частота на пациента в год – 0,07 и 0,06 соответственно). Между телмисартаном и ингибиторами АПФ, а также между отдельными ингибиторами АПФ наблюдались небольшие различия в числовом выражении. Лечение по причине ПЭ прервали в целом 107 (5,0%) больных, получавших ингибиторы АПФ, и 93 (3,6%) пациента, принимавших телмисартан, что соответствует снижению относительного риска на 27% ($p=0,021$) в группе телмисартана. Значимой причиной прекращения терапии был кашель: вследствие этого ПЭ от лечения отказались 35 больных, получавших ингибиторы АПФ (32,7% всех случаев прекращения терапии по причине ПЭ), и всего 5 пациентов (5,4%), принимавших телмисартан, что соответствует снижению относительного риска на 88% ($p<0,0001$) в группе телмисартана.

Несмотря на то что настоящий анализ посвящен безопасности и переносимости телмисартана по сравнению с ингибиторами АПФ, мы также оценили эффективность терапии по средним изменениям систолического и диастолического АД против исходных показателей. Следует отметить, что эти данные проанализированы с целью полноты представленных результатов и должны учитываться с осторожностью вследствие различий в дизайне и небольшого количества пациентов в некоторых группах. Снижение АД, достигавшееся с помощью телмисартана в стандартных дозах (40–80 мг), было сопоставимым с таковым на фоне приема ингибиторов АПФ.

Продолжение следует.

Patient Preference and Adherence 2012; 6: 1-9

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Телмісартан – єдиний БРА, затверджений FDA та EMEA, не тільки для лікування артеріальної гіпертензії, але й для профілактики кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з високим атеротромботичним ризиком і ЦД 2 типу^{1,2}

МІКАРДИС
ТЕЛМІСАРТАН

Сила та захист

Посилання: 1. The ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559 2. Committee for medical products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Micardis. Doc Ref. EMEA/CHMP/676934/2009 (на січень 2011).
Реєстраційне свідоцтво: UA/2681/01/01, UA/0465/01/02.
Представництво компанії Берінгер Інгельхайм РЦВ Глобал Енд Ко КФ:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05.
MCS42/08/11