

cardio, vascular & metabolic news

FOCUS!

The latest news, studies and reports.

Ф.Р. Акрас, С.И. Мак-Фарлейн, Государственный университет г. Нью-Йорка США

Телмисартан и кардиопротекция

Несмотря на то что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний за последние 10 лет снизилась, медицинская и экономическая значимость этой патологии остается очень высокой. В 2006 г. сердечно-сосудистые заболевания были причиной 34,4% (831 272) всех смертельных исходов в США. Прямые и косвенные экономические потери, обусловленные заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в 2010 г. в США составили 503,2 млрд долларов.

Хроническая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет центральную роль в патогенезе атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (СН). Подавление РААС можно достичь путем ингибирования ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или с помощью непосредственной блокады рецепторов ангиотензина. Использование ИАПФ снижает смертность и сердечно-сосудистый риск у пациентов высокого риска. В свою очередь, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) доказанно эффективны в лечении АГ, а также СН после инфаркта миокарда. До настоящего времени

роль БРА в кардиопротекции оставалась неясной.

Настоящий обзор посвящен ключевым результатам клинических исследований, в которых изучали эффективность БРА телмисартана на протяжении всего спектра сердечно-сосудистого континуума (табл.).

Телмисартан и контроль артериального давления

АГ является ведущим фактором риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой и почечной патологии. БРА эффективно снижают артериальное давление (АД) и при этом не вызывают побочных эффектов, таких как кашель и ангионевротический отек, что является их

значимым преимуществом перед ИАПФ. Телмисартан для лечения АГ был одобрен FDA США в ноябре 1998 г. По сравнению с другими антигипертензивными препаратами телмисартан обеспечивает более эффективный и стойкий контроль АД. В метаанализе 28 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 5157 пациентов с АГ, телмисартан по эффективности контроля АД превосходил различные ИАПФ (эналаприл, рамиприл и периндоприл), ассоциировался с более низкой частотой лекарственно-индуцированных побочных эффектов и значительно лучше переносился (G.L. Xi et al., 2008). В другом метаанализе 11 исследований с участием 1832 пациентов телмисартан обеспечивал достоверное снижение диастолического АД (средневзвешенная разница 1,52 мм рт. ст.) и систолического АД (2,77 мм рт. ст.) по сравнению с лосартаном, а также значительное снижение среднесуточного амбулаторного АД (В. Williams et al., 2009).

На сегодня получены убедительные доказательства, что сердечно-сосудистый риск подвержен циркадианным колебаниям, при этом высокая частота развития инфаркта миокарда и инсульта в ранние утренние часы коррелирует с утренним пиковым подъемом АД. Антигипертензивные средства различаются по своей способности контролировать 24-часовое АД. Идеальный препарат должен поддерживать контроль АД на протяжении всего междозового интервала, особенно в последние 6 ч перед приемом очередной дозы.

В двух проспективных исследованиях PRISMA I и II пациентов с эссенциальной АГ рандомизировали для получения телмисартана 80 мг/сут (n=802) либо рамиприла 5 или 10 мг/сут (n=811) на протяжении 14 нед. Первичной конечной точкой было изменение среднего амбулаторного систолического и диастолического АД в последние 6 ч 24-часового дозового цикла. После 14 нед терапии телмисартан значительно превосходил рамиприл в отношении контроля АД на протяжении всего 24-часового междозового интервала и в ранние утренние часы (средняя разница систолического/диастолического АД -4,1/-3,0 мм рт. ст.; p<0,0001). Такой результат, очевидно, получен благодаря большей продолжительности антигипертензивного эффекта телмисартана.

Телмисартан, экскреция белка с мочой и сердечно-сосудистый риск

Значимость экскреции белка с мочой как фактора сердечно-сосудистого риска была продемонстрирована в многочисленных исследованиях.

В исследовании HOPE, включившем 9043 пациента высокого риска, наблюдалась корреляция между степенью альбуминурии и сердечно-сосудистым риском как у больных сахарным диабетом (СД), так и у пациентов с нормальным обменом глюкозы. После поправки на другие факторы риска относительный риск (ОР) больших сердечно-сосудистых событий (кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда и инсульт), связанный с микроальбуминурией, составил 1,83 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,64-2,05).

ИАПФ обладают доказанной способностью уменьшать микроальбуминурию и улучшать почечную функцию. В исследовании DETAIL у пациентов с СД телмисартан как минимум не уступал ИАПФ эналаприлу в предотвращении прогрессирования почечной дисфункции, определяемого как снижение скорости клубочковой фильтрации.

В исследовании INNOVATION пациентов с СД и микроальбуминурией (n=527) рандомизировали для получения телмисартана в дозе 40 или 80 мг либо плацебо. На протяжении 30-недельного периода терапии переход в явную диабетическую нефропатию был дозозависимым и наблюдался значительно реже в группе телмисартана 80 мг и телмисартана 40 мг по сравнению с группой плацебо (16,7 и 22,6% vs 49,9% соответственно; p<0,0001). Телмисартан предотвращал переход микроальбуминурии в протеинурию как у пациентов с АГ, так и у больных с нормальным уровнем АД, что свидетельствует о наличии у телмисартана собственных нефропротекторных свойств, не зависящих от антигипертензивного действия.

В исследовании VIVALDI телмисартан 80 мг/сут и валсартан 160 мг/сут обеспечивали сопоставимое снижение 24-часовой экскреции белка с мочой – на 33% после 12 мес терапии у пациентов с СД, АГ и явной нефропатией. Авторы этого исследования полагают, что отмеченный нефропротекторный эффект достигался исключительно за счет снижения АД. Тем не менее в исследовании AMADEO телмисартан 80 мг/сут в отношении нефропротекции был значительно эффективнее лосартана 100 мг/сут: несмотря на одинаковое снижение АД, телмисартан демонстрировал более выраженное снижение соотношения альбумина и креатинина в моче (на 29,8% по сравнению с 21,4% в группе лосартана; p<0,0031).

Телмисартан и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях было установлено, что у пациентов с СН лечение БРА уменьшает смертность и частоту госпитализаций. У пациентов с АГ и ГЛЖ терапия БРА снижает риск сосудистых событий по сравнению с таковым на фоне приема атенолола. Кроме того, у пациентов с острым инфарктом миокарда и СН в отношении снижения общей смертности БРА сопоставимы с ИАПФ.



МІКАРДИС

ТЕЛМІСАРТАН

Інформація про препарат*

Показання
Гіпертензія
Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих.
Попередження серцево-судинних захворювань
Зниження захворюваності на серцево-судинні хвороби у пацієнтів з:

- маніфестним атеротромботичним серцево-судинним захворюванням (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі) або
- цукровим діабетом II типу із задокументованим ураженням органів-мішеней.

Склад: діюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмисартану 80 мг; допоміжні речовини: натрію гідроксид, повідон (E 1201), меглюмін, сорбіт (E 420), магнію стеарат (E 470b).

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II. Код АТС C09C A07.

Противопоказання. Гіперчутливість до складових препарату; вагітність і період годування груддю; обструктивні біліарні порушення; тяжкі порушення функції печінки; дитячий вік (до 18 років). У випадку рідкісних спадкових станів, через які можлива несумісність із допоміжною речовиною препарату, приймати МІКАРДИС протипоказано.

Побічні реакції. Для докладної інформації див. Інструкцію для медичного застосування препарату.

Фармакологічні властивості. Телмисартан є специфічним та ефективним антагоністом рецепторів ангіотензину II (тип AT1). Телмисартан з дуже високою спорідненістю заміщує ангіотензину II у місцях його зв'язування на рецепторах субтипу AT1. У людини телмисартан у дозі 80 мг майже повністю інгібує підвищення артеріального тиску, який викликається ангіотензином II. Блокуючий ефект зберігається протягом 24 годин і залишається відчутним до 48 годин.

Відпускається за рецептом.

* Повну інформацію див. в Інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

Представництво компанії Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко ІГ:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Исследование ONTARGET стало важнейшим клиническим испытанием, в котором была установлена роль БРА в профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска.

В исследование включали пациентов с заболеваниями коронарных, церебральных или периферических сосудов, а также больных СД с признаками поражения органов-мишеней. Пациентов с застойной СН из участия исключали. Больных, не переносивших ИАПФ, включали в параллельное исследование TRANSCEND, в котором телмисартан сравнивался с плацебо. В исследовании ONTARGET 25 620 пациентов рандомизировали для получения телмисартана 80 мг/сут, рамиприла 10 мг/сут или комбинации этих препаратов с последующим наблюдением на протяжении 56 мес. По первичной конечной точке, которая включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализацию вследствие СН, телмисартан продемонстрировал такую же эффективность, как и рамиприл (16,7 vs 16,5%; ОР 1,01). Однако телмисартан ассоциировался с более низкой частотой кашля (1,1 vs 4,2%; $p < 0,001$) и ангионевротического отека (0,1 vs 0,3%; $p = 0,01$). Комбинация двух препаратов не улучшала исходы и ассоциировалась с более высокой частотой неблагоприятных событий, в том числе случаев досрочного прекращения лечения (29,3 vs 24,5% в группе рамиприла и 23,0% в группе телмисартана; $p < 0,001$). Эти результаты свидетельствуют о том, что блокада РААС с помощью телмисартана или рамиприла оптимальна для сердечно-сосудистой протекции. У пациентов высокого риска (с сосудистыми заболеваниями или СД с поражением органов-мишеней) телмисартан по эффективности не уступал рамиприлу, однако значительно реже вызывал такие побочные эффекты, как кашель и ангионевротический отек.

В исследовании TRANSCEND 5926 пациентов, не переносивших ИАПФ, но с таким же профилем сердечно-сосудистого риска, как и в ONTARGET, рандомизировали для получения телмисартана 80 мг/сут или плацебо. Несмотря на то что после 56 мес терапии снижение первичной конечной точки (включавшей госпитализацию вследствие СН) не достигло статистической значимости, было зафиксировано достоверное снижение комбинационной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт (именно эта конечная точка была первичной в исследовании HOPE) на 14% по сравнению с плацебо. Нейтральный эффект телмисартана в отношении частоты госпитализаций по поводу СН в исследовании TRANSCEND, очевидно, обусловлен более высокой частотой применения диуретиков (32,8%) и β -блокаторов (57,2%) в группе плацебо, в то время как в группе плацебо исследования HOPE эти показатели составляли 15,2 и 39,8% соответственно. Таким образом, результаты исследований ONTARGET и TRANSCEND подтвердили эффективность телмисартана в профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов, относящихся к категории высокого риска.

В рандомизированном контролируемом исследовании PROFESS приняли участие 20 322 пациента в возрасте старше 50 лет с анамнезом ишемического инсульта в предшествующие 120 дней. На момент включения в исследование состояние пациентов было клинически и неврологически стабильным. Участников рандомизировали для получения телмисартана 80 мг/сут или плацебо с последующим наблюдением до 2,5 лет. Первичной конечной точкой был повторный инсульт; вторичные конечные точки

Таблица. Результаты основных клинических исследований телмисартана

Исследование	Количество пациентов	Популяция пациентов	Длительность	Первичная конечная точка	Терапия	Основные результаты
PRISMA I, II	1613	АГ	14 нед	Изменение среднего амбулаторного АД в последние 6 ч 24-часового дозового цикла	Телмисартан 80 мг/сут vs рамиприл 5 или 10 мг/сут	Телмисартан эффективнее рамиприла на протяжении 24-часового интервала и в ранние утренние часы
DETAIL	250	СД 2 типа + АГ + ранняя ДПН	5 лет	Изменение СКФ	Телмисартан 80 мг/сут vs эналаприл 20 мг/сут	В долгосрочной нефропротекции телмисартан как минимум не уступал эналаприлу
INNOVATION	527	СД 2 типа + МАУ	1,3 года	Переход МАУ в протеинурию	Телмисартан 80 мг/сут vs телмисартан 40 мг/сут vs плацебо	Телмисартан снижал риск перехода МАУ в протеинурию
VIVALDI	885	СД 2 типа + АГ + явная нефропатия	1 год	Изменение 24-часовой протеинурии	Телмисартан 80 мг/сут vs валсартан 160 мг/сут	Снижение на 33% в обеих группах
AMADEO	860	СД 2 типа + АГ + явная нефропатия	1 год	Изменение соотношения альбумина и креатинина в моче	Телмисартан 80 мг/сут vs лосартан 100 мг/сут	Телмисартан значительно эффективнее лосартана
ONTARGET	25 620	Заболевания коронарных, церебральных или периферических сосудов либо СД с поражением органов-мишеней	4,7 года	Кардиоваскулярная смерть + инфаркт миокарда + инсульт + госпитализация по поводу СН	Телмисартан 80 мг/сут vs рамиприл 10 мг/сут vs комбинация	Сопоставимая эффективность телмисартана и рамиприла
TRANSCEND	5926	То же + непереносимость ИАПФ	4,7 года	Кардиоваскулярная смерть + инфаркт миокарда + инсульт + госпитализация по поводу СН	Телмисартан 80 мг/сут vs плацебо	Телмисартан снижал суммарную частоту кардиоваскулярной смерти, ИМ и инсульта
PROFESS	20 322	Возраст >50 лет + недавний ишемический инсульт	2,5 года	Повторный инсульт, новые случаи СД, большие кардиоваскулярные события	Телмисартан 80 мг/сут vs плацебо	После исключения первых 6 мес терапии – снижение риска повторного инсульта при лечении телмисартаном

Примечание. ДПН – диабетическая нефропатия, МАУ – микроальбуминурия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

включали большие кардиоваскулярные события (смерть от кардиоваскулярных причин, повторный инсульт, инфаркт миокарда, развитие или усугубление СН) и новые случаи СД. После 2,5 лет наблюдения в отношении первичной конечной точки была отмечена тенденция в пользу телмисартана. Однако проведенный post-hoc анализ показал, что после исключения первых 6 мес терапии частота повторного инсульта и больших сосудистых событий была статистически значимо ниже в группе телмисартана (5,3 vs 6,0%; ОР 0,88; 95% ДИ 0,78-0,99). Этот результат указывает на то, что благоприятный эффект телмисартана был времязависимым и что исследование могло быть слишком коротким для того, чтобы зафиксировать статистически значимое различие.

В исследовании NAVIGATOR валсартан по сравнению с плацебо не обеспечил значимого снижения частоты кардиоваскулярных исходов у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и кардиоваскулярными заболеваниями или другими факторами риска (8,1 vs 8,1%; ОР 0,99; 95% ДИ 0,86-1,14; $p = 0,85$).

Телмисартан и влияние на массу левого желудочка

Влияние телмисартана и рамиприла на ГЛЖ изучалось в одном из анализов ONTARGET и TRANSCEND. В исследовании TRANSCEND распространенность ГЛЖ на момент включения составила 12,7%. После 5 лет лечения она снизилась до 9,9% в группе телмисартана, оставшись практически неизменной в группе плацебо (12,8%; ОР 0,79; 95% ДИ 0,68-0,91; $p = 0,0017$). Кроме того, телмисартан снижал вероятность развития новых случаев ГЛЖ на 37% по сравнению с плацебо. В исследовании ONTARGET телмисартан демонстрировал тенденцию к более высокой эффективности снижения ГЛЖ по сравнению с рамиприлом (ОР 0,92; 95% ДИ 0,83-1,01; $p = 0,07$). Комбинация телмисартана и рамиприла не обеспечивала дополнительных преимуществ по сравнению с рамиприлом (ОР 0,93; 95% ДИ 0,84-1,02; $p = 0,12$). Новые случаи ГЛЖ, зарегистрированные на протяжении наблюдения, ассоциировались с повышенным риском достижения первичной конечной точки (ОР 1,77; 95% ДИ 1,50-2,07). Более выраженное влияние БРА телмисартана по сравнению с ИАПФ рамиприлом на регрессию ГЛЖ

можно объяснить тем, что на фоне приема БРА активируются рецепторы ангиотензина 2 типа, что сопровождается кардио- и вазопротекторными эффектами.

Телмисартан и фибрилляция предсердий

В настоящее время появляется все больше данных о значении РААС в патофизиологии фибрилляции предсердий, а также о возможной роли ИАПФ и БРА в первичной и вторичной профилактике этого нарушения ритма. Метаанализ 23 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 87 048 пациентов, показал, что блокада РААС снижала ОР фибрилляции предсердий на 33% ($p < 0,00001$). В первичной профилактике блокада РААС эффективна у пациентов с СН, АГ и ГЛЖ, но не у больных, перенесших инфаркт миокарда. В отношении вторичной профилактики добавление блокатора РААС к антиаритмическим препаратам и другим методам лечения эффективно снижает риск фибрилляции. В исследовании ONTARGET новые случаи фибрилляции предсердий наблюдались с одинаковой частотой в группах телмисартана (6,9%), рамиприла (6,5%; ОР 0,97; 95% ДИ 0,86-1,09) и комбинированной терапии. Эти результаты подтверждают роль блокады РААС в профилактике фибрилляции предсердий, однако для лучшего понимания данной проблемы необходимы дальнейшие исследования.

Телмисартан и профилактика сахарного диабета

Блокада РААС может играть роль в профилактике СД. В post-hoc анализе исследования HOPE рамиприл ассоциировался со снижением риска развития новых случаев СД на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,51-0,85; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. В то же время в исследовании DREAM, в котором участвовали пациенты с нарушенной толерантностью глюкозы или нарушенной гликемией натощак, относящиеся к категории низкого кардиоваскулярного риска, рамиприл после 3 лет терапии не снижал частоту первичной конечной точки, которая включала случаи СД и смерти. Метаанализ 13 исследований, включивших около 67 тыс. пациентов, показал, что ИАПФ и БРА статистически значимо снижали частоту новых случаев СД у пациентов с АГ или другими факторами кардиоваскулярного риска, при этом показатель ОР составил

0,79 (95% ДИ 0,74-0,85) для ИАПФ и 0,78 (95% ДИ 0,73-0,84) для БРА.

В исследовании ONTARGET частота новых случаев СД в группах телмисартана и рамиприла была сопоставимой. В исследовании TRANSCEND телмисартан значительно снижал риск развития СД (вторичная конечная точка) по сравнению с плацебо (ОР 0,85; 95% ДИ 0,71-1,02).

На сегодня накоплен большой объем доказательств, свидетельствующих о том, что телмисартан является частичным агонистом рецепторов гамма, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR α). Многочисленные исследования in vitro и эксперименты на животных показали, что сигнальный путь PPAR α принимает значимое участие в патогенезе дислипидемии, метаболического синдрома и заболеваний сосудов. Плейотропные эффекты телмисартана как селективного модулятора PPAR α могут играть важную роль в профилактике и лечении СД и кардиоваскулярных заболеваний.

Выводы

Телмисартан был одобрен FDA для лечения АГ в ноябре 1998 г. В октябре 2009 г. на основании результатов исследования ONTARGET телмисартан стал первым БРА, получившим одобрение FDA для снижения кардиоваскулярного риска у пациентов, которые не могут принимать ИАПФ. Преимуществами телмисартана по сравнению с другими блокаторами БРА являются большая продолжительность антигипертензивного эффекта, обеспечивающая 24-часовой контроль АД. В отличие от валсартана телмисартан позволяет достичь более выраженного снижения экскреции белка с мочой. На сегодня получены доказательства, указывающие на потенциальную роль телмисартана в профилактике новых случаев СД и фибрилляции предсердий. Наконец, согласно результатам исследований ONTARGET и TRANSCEND, у пациентов высокого риска блокада РААС с помощью телмисартана обеспечивает оптимальную кардиопротекцию при хорошем профиле переносимости.

Статья печатается в сокращении. Список литературы находится в редакции.

Vascular Health and Risk Management 2011; 7: 677-683

Перевод с англ. Алексея Терещенко

