ZU_2013_21.qxd 21.11.2013 19:18 Page 23

Риторические вопросы в лечении артериальной гипертензии: нужны ли сартаны в клинической практике?

Сегодня можно констатировать, что все возможности, связанные с медикаментозным воздействием на важнейшие звенья патогенеза артериальной гипертензии (АГ), уже хорошо изучены и апробированы в клинической практике. Актуальным остается только вопрос о преимуществах того или иного класса антигипертензивных препаратов в снижении риска осложнений у пациентов с АГ, то есть о преимуществах в обеспечении органопротекторных эффектов.

Наиболее оживленная дискуссия разворачивается при сравнении представителей класса препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). «Нужны ли сартаны в клинической практике?» – этот вопрос стал темой дискуссионного клуба, состоявшегося в рамках XIV Национального конгресса кардиологов Украины (18-20 сентября, г. Киев).

Заведующая кафедрой кардиологии Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Марина Николаевна Долженко обозначила основные вопросы, которые обсуждаются сегодня при сравнении ИАПФ и БРА.

– В настоящее время ИАПФ и сартаны относятся к 1-й линии лечения АГ и являются обязательным компонентом антигипертензивной терапии при многих сопутствующих состояниях. В современных европейских рекомендациях по лечению АГ подчеркивается, что представители этих групп обеспечивают сопоставимый антигипертензивный эффект при АГ; таким образом, в случае необходимости эффективной блокады РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сопутствующими состояниями (перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность – СН, метаболический синдром, сахарный диабет, бессимптомное поражение органов-мишеней) оправданным является использование как ИАПФ, так и БРА.

Механизм действия ИАПФ – обеспечение полной блокады РААС путем воздействия на ангиотензиновые рецепторы 1 и 2 типа, а также влияние на брадикининовую систему – служит одним из первых аргументов, которые выдвигаются в пользу ИАПФ. Нельзя не принимать во внимание и наличие у ИАПФ обширной доказательной базы в лечении АГ и других ССЗ. Что касается наиболее важного вопроса – эффективности ИАПФ и БРА в снижении риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, то в первую очередь дискуссии разворачиваются вокруг способности препаратов указанных групп снижать риск развития ишемической болезни сердца (ИБС). Поводом для этого послужили результаты обзора группы TTC (Treatment Trialists' Collaboration, 2007), которые продемонстрировали преимущество ИАПФ перед БРА в предотвращении развития ИБС.

Другой важный вопрос в области обеспечения органопротекции на фоне терапии ИАПФ и БРА – эффективность этих препаратов в лечении пациентов с СН. В настоящее время для лечения хронической СН (ХСН) используют 3 препарата из группы БРА: кандесартан, валсартан и лосартан. Однако в недавнем обзоре Кокрановской библиотеки (B.S. Heran et al., 2012) показано отсутствие влияния БРА на уровень общей смертности у больных СН с нарушенной систолической функцией (фракция выброса <40%).

В исследовании HF-PEF не было показано влияния БРА на исходы у больных СН с сохраненной систолической функцией: общую смертность, частоту госпитализаций по поводу СН и всех госпитализаций.

В то же время у пожилых пациентов с СН и сохраненной систолической функцией (фракция выброса >45%) БРА оказались эффективнее ИАПФ в снижении риска общей смертности, о чем свидетельствуют результаты исследования американских ученых (Am J Cardiol., 2011 November 15; 108 (10): 1443-1448).

Влияние блокаторов РААС на общую смертность кардиологических пациентов оценивали в метаанализе исследований с применением ИАПФ (ALLHAT, ASCOT, ADVANCE, HYVET, JMIC-B) и БРА (LIFE, SCOPE, VALUE, NAVIGATOR, JKEY Heart, HIJ-CREAT, PRoFESS). Согласно полученным результатам, ИАПФ достоверно снижали уровень общей смертности на 10%, тогда как сартаны не продемонстрировали достоверного уменьшения этого показателя.

В числе аргументов против БРА упоминается так называемый сартановый парадокс – увеличение частоты инфаркта миокарда на фоне их применения. Этой теме была посвящена, в частности, статья M.H. Strauss и соавт. (2006), где приводились результаты метаанализа 11 исследований, в которых БРА сравнивали с плацебо или другими антигипертензивными препаратами. Общая смертность при приеме БРА не уменьшалась, в то время как частота развития инфаркта миокарда достоверно увеличивалась на 8%.

Как объяснить столь противоречивые данные и на какие критерии прежде всего следует ориентироваться при выборе ингибиторов РААС в лечении АГ? На эти вопросы ответил **руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.**

– Противоречивость выводов некоторых исследований и метаанализов в области использования БРА можно объяснить в первую очередь некорректным сравнением результатов применения различных антигипертензивных препаратов без учета главных целей проводившихся испытаний. Например, в качестве обоснования неэффективности БРА в лечении пациентов с СН с сохраненной систолической функцией (т. е. с диастолической СН) используются результаты исследования I-PRESERVE, в котором оценивали влияние ирбесартана на смертность и кардиоваскулярную заболеваемость у таких больных, получавших, кроме того, стандартную терапию с включением β-адреноблокаторов и антагониста альдостерона. В этом исследовании терапия ирбесартаном, длившаяся в среднем 4 года, не привела к снижению риска развития жестких конечных точек по сравнению с соответствующим показателем на фоне применения плацебо.

Однако вспомним, что пациенты с диастолической СН – крайне специфическая группа больных, для которой и сегодня не определены оптимальные пути повышения выживаемости. К тому же в исследовании PER-CHF, в котором в лечении пациентов с диастолической СН использовали ИАПФ периндоприл, также не удалось достигнуть улучшения исходов заболевания.

Рассматривая результаты метаанализов исследований в области АГ, в которых ИАПФ продемонстрировали влияние на общую смертность, следует принять во внимание несколько немаловажных фактов. Во-первых, в метаанализы включали исследования с разными конечными точками и совершенно неоднородными когортами пациентов. Во-вторых, далеко не все крупные испытания, результаты которых в значительной мере повлияли на результаты метаанализов, можно отнести к области изучения эффектов ИАПФ. Например, в исследовании ASCOT основой антигипертензивной терапии, обеспечившей выраженное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с АГ высокого риска, служил антагонист кальция, и только 60% пациентов получали в дополнение к нему ИАПФ.

ИАПФ не являлся основным препаратом и в исследовании HYVET, в котором у лиц старческого возраста, получавших в качестве основы терапии диуретик индапамид, удалось снизить риск не только первичной конечной точки – инсульта, но и смерти от всех причин.

Комбинированную антигипертензивную терапию использовали также в лечении пациентов с АГ и СД в известном исследовании ADVANCE. Не вызывает сомнений, что данная тактика обусловливает более значимые результаты в снижении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности по сравнению с монотерапией любым антигипертензивным препаратом.

Возможно ли результаты исследований со столь разными исходными характеристиками пациентов оценивать в одном метаанализе – вопрос дискуссионный. На мой взгляд, целесообразнее сопоставлять данные исследований, организованных с одинаковыми целями и включавших пациентов с похожими характеристиками.

Например, в исследовании NAVIGATOR одной из главных целей было снижение риска развития СД 2 типа у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и хотя бы одним фактором сердечно-сосудистого риска, и применение БРА обеспечило достижение этой цели. Снижения частоты сердечно-судистых событий в этом исследовании не отмечено, но это и не являлось его главной целью, учитывая умеренную степень кардиоваскулярного риска у пациентов. В то же время ИАПФ рамиприл в исследовании DREAM не обеспечил дополнительного снижения риска развития СД 2 типа и частоты сердечно-судистых событий у пациентов с НТГ или гипергликемией натощак.

Что касается обширной доказательной базы ИАПФ, то она включает не только удачные, но и провальные исследования, и нередко негативные результаты получали при проведении прямых сравнений ИАПФ и современных антигипертензивных препаратов других групп, используемых в адекватных дозах. С другой стороны, доказательная база сартанов насчитывает немало крупных исследований, в которых продемонстрирована эффективность этих препаратов в снижении риска сердечно-судистых осложнений и смерти у пациентов разных категорий. В их числе – исследование JKEY Heart Study с участием пациентов с АГ высокого риска и сопутствующими ИБС, СН, СД или множественными факторами риска; CREATE, в котором преимущества БРА проявились даже при их добавлении к стандартной терапии, включающей ИАПФ и др.

Доказательства эффективности в лечении ИБС получены для двух представителей группы ИАПФ – рамиприла и периндоприла – и для одного представителя группы БРА – валсартана. Нельзя сказать, что на стороне ИАПФ в этом отношении наблюдается значимый перевес.

По поводу увеличения риска развития инфаркта миокарда на фоне применения БРА напомню, что отсутствие такого риска подтвердили результаты метаанализа R. Tsuyuki и соавт. (2006). В сравнительном анализе ИАПФ и БРА в лечении инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома показана сопоставимая эффективность препаратов обеих групп (S. Verma et al., 2007), поэтому продолжение дискуссии на данную тему является маловероятным.

Результаты крупнейшего метаанализа S. Bangalore и соавт. (2010), включившего 324 168 пациентов, которые участвовали в клинических рандомизированных исследованиях с использованием антигипертензивных препаратов на протяжении 60 лет, продемонстрировали отсутствие увеличения риска развития опухолевых заболеваний на фоне применения БРА по сравнению с другими препаратами. Такой же вывод сделан и Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) в 2011 г.

Сегодня исследователи пришли к выводу об отсутствии разницы в обеспечении снижения риска основных сердечно-сосудистых осложнений при применении ИАПФ и сартанов. Однако лучшая переносимость терапии при применении последних и связанная с этим лучшая приверженность к лечению являются неоспоримыми. Меньшая частота побочных эффектов – главным образом сухого кашля, возникающего у некоторых больных на фоне приема ИАПФ, – играет не последнюю роль в выборе препарата, особенно когда необходимо устранить все возможные препятствия для осуществления непрерывной длительной антигипертензивной терапии.

Выбор БРА по сравнению с ИАПФ сегодня не так велик, поэтому появление на рынке новой молекулы – азилсартана (Эдарби) – не может не привлекать внимания. Тем более что этот препарат обладает некоторыми особенностями, обусловливающими его преимущества перед другими представителями группы. Особенности химической структуры молекулы азилсартана обусловливают стойкую блокаду AT_1-рецепторов, медленную диссоциацию этих рецепторов и длительный период полужизни в плазме (11 ч), что способствует обеспечению продолжительного и надежного клинического эффекта.

Азилсартан одобрен FDA в феврале этого года как антигипертензивный препарат для применения 1 р/сут в рекомендованных дозах.

Азилсартан изучался в многочисленных клинических исследованиях с общей численностью пациентов с АГ около 6 тыс. и продемонстрировал более выраженный антигипертензивный эффект при суточном мониторировании артериального давления (АД) в сравнении с одними из наиболее часто используемых в лечении АГ препаратов – валсартаном (D. Sica et al., 2011) и ИАПФ рамиприлом (G. Bonner et al., 2013). Принимая во внимание роль снижения АД как универсального механизма уменьшения кардиоваскулярного риска, антигипертензивный препарат, обладающий столь мощным эффектом, является перспективным во многих отношениях.

На сегодня уже получены результаты использования азилсартана в комбинации с хлорталидоном – одним из наиболее широко используемых в США диуретиков. Данная комбинация оказалась более эффективной в контроле АД при суточном мониторировании по сравнению с другой современной комбинацией – олмесартан + гидрохлортиазид (W.C. Cushman et al., 2012).

Таким образом, группа сартанов в настоящее время развивается, демонстрируя хорошие перспективы и определенные преимущества в будущем, что укрепит ее позицию как компонента 1-й линии терапии многих кардиоваскулярных заболеваний.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

CONC-FPA-082013-001

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476