ZU_13_ ardio_1---.qxd 19.02.2013 17:32 Page 36



# Телмисартан: ключ к решению проблемы органопротекции у пациентов с АГ

**Негативное влияние АГ на сердечно-сосудистый прогноз обусловлено тем, что повышенный уровень артериального давления (АД), особенно сохраняющийся длительно, индуцирует развитие каскада патологических изменений в различных органах. Независимо от того, какой из органов-мишеней окажется наиболее чувствительным к повреждающему действию АГ, патогенез указанных нарушений сводится к хронической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).**

Принимая во внимание особенности патогенеза повреждения органов-мишеней на фоне АГ, при выборе лечения предпочтение следует отдавать препаратам, точкой приложения которых служит РААС, обладающим органопротекторными свойствами, а также не изменяющими либо улучшающими метаболический профиль больного.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены два класса антигипертензивных препаратов (АГП) с различными механизмами действия, позволяющие контролировать активность РААС, – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БРА.

С момента появления в 1970-хх гг. и до настоящего времени ИАПФ остаются одной из основных групп АГП. Однако добиться полной блокады РААС на фоне их применения невозможно, что обусловлено несовершенством механизма действия препаратов данного класса.

За счет блокады АПФ ИАПФ препятствуют трансформации АТ I в АТ II и распаду брадикинина, в то же время они не влияют на синтез АТ II по АПФ-независимым путям, в частности при участии химаз. В итоге не происходит полного блокирования РААС, поскольку $АТ_1$-рецепторы продолжают подвергаться воздействию АТ II. Кроме того, нарастание концентрации брадикинина влечет за собой не только желаемый вазодилатирующий эффект, но и ряд побочных явлений (сухой кашель и ангионевротический отек).

В свою очередь БРА обладают принципиально иным механизмом действия на РААС, селективно блокируя определенный тип рецепторов АТ II. Связываясь с $АТ_1$-рецепторами, БРА предупреждают ряд негативных последствий, возникающих вследствие их активации АТ II (вазоконстрикцию, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, увеличение секреции альдостерона, провоспалительное действие и др.), при этом не препятствуя или даже способствуя положительному влиянию последнего на $АТ_2$-рецепторы. В частности, противовоспалительный эффект, развивающийся на фоне стимуляции $АТ_2$-рецепторов, имеет немаловажное значение, поскольку хроническое воспаление рассматривается как один из ведущих механизмов прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний, а развитие воспалительной реакции в ответ на манифестацию инфаркта миокарда и инсульта считается отягощающим патологическим фактором.

**В сравнении с другими АГП, в том числе ингибиторами РААС, более мощным и стойким гипотензивным действием, а также рядом дополнительных благоприятных эффектов обладает БРА телмисартан.**

Для телмисартана характерны высокая аффинность и наибольшая среди других БРА продолжительность блокирования $АТ_1$-рецепторов, отсутствие влияния на рецепторы ацетилхолина, аденозина, катехоламинов, дофамина, гистамина, серотонина, высокая липофильность, облегчающая проникновение действующего вещества в ткани, а также длительный период полувыведения (около 24 ч). Эффективность и безопасность данного препарата подтверждены многочисленными клиническими исследованиями. Так, метаанализ 28 рандомизированных контролированных исследований (n=5157), в которых проводилось изучение эффективности различных АГП в лечении пациентов с АГ, выявил превосходство телмисартана в отношении контроля АД над эналаприлом, рамиприлом и периндоприлом, при этом телмисартан значительно лучше переносился пациентами и реже вызывал побочные эффекты (G.L. Xi и соавт., 2008).

Еще один немаловажный аспект, связанный с применением телмисартана, касается длительности производимого им гипотензивного эффекта. Как показал анализ двух независимых исследований, проведенный Lacourciere и соавт. (2004), телмисартан 80 мг не только обеспечивал выраженную 24-часовую редукцию систолического АД (даже при пропуске дозы), но и достоверно более эффективно уменьшал его значение во всех временных интервалах суток по сравнению с валсартаном 160 мг.

## Органопротекторные свойства телмисартана

### Нефропротекция

Все представители класса БРА в той или иной степени способны замедлять прогрессирование почечной дисфункции, благодаря снижению клубочкового давления, а также интенсивности окислительного стресса и воспаления.

Положительное влияние телмисартана на почечный эндотелий и функцию почек в целом у больных с СД 2 типа иллюстрирует исследование TRENDY (R.E. Schmeider и соавт., 2007), а сопоставимость данного БРА с эналаприлом в отношении долгосрочного нефропротекторного эффекта – DETAIL (A.H. Barnett и соавт., 2004). В свою очередь, анализ эффективности телмисартана 80 мг и валсартана 160 мг в отношении замедления темпов протеинурии, организованный J. Galle и соавт. в 2008 г., не выявил значимых различий между основной и контрольной группами (уменьшение на 33% от исходного значения).

Интересные результаты также были получены в ходе масштабного исследования INNOVATION (Makino и соавт., 2007), в котором у пациентов с нормальным или повышенным уровнем АД, получавших на протяжении 52 недель телмисартан (40 или 80 мг), регистрировалась существенно более низкая частота перехода микроальбуминурии в клинически явную нефропатию, а также чаще встречался регресс заболевания в нормоальбуминурию по сравнению с группой плацебо (15,5 и 19,6% в группе 40 и 80 мг телмисартана и 1,9% – плацебо).

Прямое сравнение лосартана и телмисартана в лечении пациентов с СД 2 типа, АГ и клинической нефропатией выявило преимущество последнего как в отношении уменьшения выраженности протеинурии (соотношение «белок/креатинин» в моче понизилось на 20 и 29% от исходного значения соответственно; p=0,03), так и снижения вдвое (p=0,037) риска формирования кардиоваскулярной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу СН или нестабильная стенокардия и реваскуляризация коронарных или периферических сосудов) (исследование AMADEO, Bakris и соавт., 2008). Похожие данные были зарегистрированы в наблюдении ONTARGET – телмисартан превзошел рамиприл по улучшению показателя «альбумин/креатинин» спустя 2 года и на момент окончания терапии.

Безусловно, одно из наиболее значимых свидетельств нефропротекторных возможностей телмисартана предоставило исследование TRANSCEND. Включение указанного препарата в наилучшую стандартную схему антигипертензивной терапии привело к дополнительному снижению АД на 4,1 мм рт. ст., двукратному уменьшению риска прогрессирования микроальбуминурии в макроальбуминурию и существенно снизило общий риск сосудистых катастроф (Schmieder и соавт., 2009).

### Нейропротекция

Активация $АТ_1$-рецепторов головного мозга под действием АТ II сопровождается развитием ишемического эффекта, имеющего немаловажное значение в патогенезе инсульта. Назначение БРА в данном случае позволяет улучшить кровоснабжение головного мозга и устранить явления ишемии.

В настоящее время подтверждение положительного влияния телмисартана при цереброваскулярных заболеваниях получено в исследованиях на животных. Так, в 2002 г. J. Xu с соавт. обнаружили, что назначение субгипотензивных доз телмисартана животным с АГ способствовало замедлению формирования инсульта. Позже были получены доказательства антагонизма телмисартана по отношению к вазоконстрикторному действию АТ II (J.M. Vincent и соавт., 2005) и ремоделированию церебральных сосудов на фоне АГ (F. Dupuis и соавт., 2005).

Применение телмисартана с целью предупреждения повреждений головного мозга у пациентов с АГ представляется довольно перспективным, однако требует дальнейшего изучения в контролируемых клинических исследованиях. Тем не менее уже сегодня появляются свидетельства позитивного действия телмисартана, используемого в качестве компонента комбинированного лечения АГ, на когнитивные функции у людей пожилого возраста (R. Fogari и соавт., 2006).

### Кардиопротекция

Положительное влияние телмисартана на состояние сердечно-сосудистой системы реализуется за счет различных механизмов. Одно из центральных мест среди них занимает поддержание нормального функционального состояния эндотелия.

Наряду с эндотелиальной дисфункцией телмисартан позволяет модифицировать жесткость артерий, выступающую в качестве еще одного весомого фактора риска сердечно-сосудистой смерти (R. Asmar и соавт., 2003; N.M. Vingerhoedt и соавт., 2003; Uchida и соавт., 2004).

В последние годы появляется все большее количество сообщений, детализирующих роль РААС в патогенезе фибрилляции предсердий (ФП), а также указывающих на потенциальную значимость БРА в профилактике и лечении данной аритмии. В свою очередь прямое сравнение эффективности карведилола и телмисартана в профилактике рецидива ФП у пациентов с АГ и недавним проявлением ФП, не требующих противоаритмической терапии (n=154), продемонстрировало превосходство последнего (37 против 14,2%; p<0,005) (D. Galzerano с соавт., 2007).

Следует учитывать, что кардиопротекторный потенциал телмисартана не исчерпывается лишь вышеупомянутыми механизмами. Доказано, что применение данного БРА связано с положительным влиянием на прогрессию ГЛЖ, наличие которой у контингента лиц с АГ практически утраивает вероятность дебюта ИБС и инсульта, а также сопровождается увеличением в 7 раз частоты встречаемости СН. Центральное место в патогенезе ГЛЖ занимает АТ II, оказывающий прямое пролиферативное действие и обеспечивающий прирост массы левого желудочка вследствие повышения АД.

Так, анализ TRANSCEND показал, что в группе пациентов, получавших терапию телмисартаном, риск формирования ГЛЖ был на 38% ниже по сравнению с контролем (Yusuf и соавт., 2008). В другом исследовании телмисартан обеспечивал более значимое снижение темпов ГЛЖ в сравнении с рамиприлом (относительный риск 0,92; 95% доверительный интервал 0,83-1,01; p=0,07), вероятно, за счет кардио- и вазопротекторных эффектов стимуляции $АТ_2$-рецепторов (ONTARGET). При этом новые случаи ГЛЖ ассоциировались с увеличением частоты достижения пациентами первичной конечной точки (ОР 1,77; 95% ДИ 1,50-2,07).

Похожие результаты были получены в 2005 г. Galzerano и соавт., продемонстрировавшими более выраженный регресс индекса массы миокарда левого желудочка под влиянием телмисартана в сравнении с карведилолом, несмотря

Boehringer Ingelheim

МІКАРДІС
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 телмісартану 80 мг; допоміжні речовини: натрію гідроксид, повідон (Е 1201), меглюмін, сорбіт (Е 420), магнію стеарат (Е 470b).

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

**Протипоказання.** 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 МІКАРДІС протипоказано.

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

**Фармакологічні властивості.** Телмісартан є специфічним та ефективним антагоністом рецепторів ангіотензин II (тип АТ1). Телмісартан з дуже високою спорідненістю заміщує ангіотензин II у місцях його зв'язування на рецепторах субтипу АТ1. У людини телмісартан 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.

MIC08/06.09.12

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

Реєстраційні посвідчення UA/2681/01/01, UA/0465/01/02

ZU_13_ ardio_1---.qxd 19.02.2013 17:32 Page 37



на сопоставимое снижение систолического/диастолического АД в основной и контрольной группах. Кроме того, в отношении рассматриваемого параметра телмисартан (80 мг/сут) превосходил ГТ (25 мг), значительно сильнее уменьшая показатели массы левого желудочка на каждый процент снижения АД (J.B. McGill, P.A. Reilly, 2001), а также оказывал дополнительное положительное влияние на ГЛЖ при его добавлении к лечению АГ рамиприлом (J. Petrovic и соавт., 2005).

### Метаболическое действие

Благодаря частичному агонизму к PPARγ телмисартан способен влиять на атерогенез на уровне эндотелия путем противовоспалительного, антиоксидантного и антипролиферативного действия. Наличие указанных плейотропных свойств подтверждается результатами экспериментальных исследований, в которых применение телмисартана ассоциировалось со снижением уровней глюкозы, инсулина и триглицеридов в плазме крови, чего не было зафиксировано при использовании лосартана.

Метаболические эффекты телмисартана представляют значительную клиническую ценность, особенно в контексте комплексного лечения больных с СД 2 типа и АГ, за счет возможности разностороннего положительного влияния на метаболический синдром, а также предупреждения формирования и прогрессирования СД 2 типа на фоне АГ и нарушений обмена белков, углеводов и липидов. Объединенный анализ TRANSCEND и PRoFESS, проведенный Kurtz и Klein в 2009 г. также указывает на способность телмисартана уменьшать вероятность формирования СД (на 16%; p<0,05) по сравнению с плацебо.

Интересные данные были получены Derosa и соавт., организовавшими сравнительные исследования эффективности влияния телмисартана, эпросартана и ирбесартана на липидный и углеводный статус пациентов с СД 2 типа и сопутствующей АГ. В 2004 г. авторы наглядно продемонстрировали, что лечение телмисартаном приводило к повышению плазменного уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, тогда как в группах эпросартана и плацебо отмечалась тенденция к снижению данного показателя. Кроме того, использование телмисартана приводило к достоверному уменьшению уровня триглицеридов, в отличие от эпросартана и плацебо. Спустя да года те же исследователи сравнили влияние годичного курса терапии ирбесартаном и телмисартаном на углеводный обмен и констатировали превосходство последнего в отношении всех основных параметров гликемии и чувствительности к инсулину.

Отдельно следует уделить внимание переносимости телмисартана, поскольку она оказывает непосредственное влияние на приверженность пациентов к лечению, определяя его конечную эффективность, а соответственно, и прогноз для жизни больных.

Как показывают многочисленные исследования и метаанализы, лечение на основе телмисартана прекрасно переносится, в большинстве случаев даже превосходя по данному показателю плацебо. Так, в ONTARGET вероятность преждевременного прекращения приема телмисартана была достоверно ниже по сравнению с группой рамиприла, в которую включались больные, изначально переносившие ИАПФ. По данным исследования TRANSCEND, в которое вошли пациенты с непереносимостью ИАПФ, длительность сохранения приверженности к лечению среди получавших телмисартан была большей, чем в группе плацебо. В пользу более эффективного контроля над АД, меньшей частоты побочных реакций и лучшей переносимости телмисартана свидетельствуют результаты метаанализа 28 рандомизированных клинических исследований, организованного с целью сравнения влияния телмисартана и ИАПФ (эналаприла, рамиприла, лизиноприла и периндоприла) на течение АГ у пациентов в возрасте 40-75 лет (Zou и соавт., 2009).

**Таким образом, высокая антигипертензивная активность, сочетающаяся с широким спектром органопротекторных эффектов и прекрасной переносимостью, доказанная в ходе многочисленных клинических исследований, позволяет рекомендовать телмисартан в качестве препарата выбора для проведения монотерапии АГ у пациентов с легким/умеренным повышением АД или компонента для комбинированной гипотензивной терапии, в том числе у больных с сопутствующим СД и при непереносимости ИАПФ.**

*Подготовил* ***Антон Пройдак***

## Новости

### Дабигатран в сравнении с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся радиочастотной катетерной абляции (РЧКА) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП)

**Цель** исследования – сравнить эффективность и безопасность дабигатрана, назначаемого по новой схеме, и непрерывной антикоагуляции варфарином в рамках перипроцедурной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, подвергающихся РЧКА.

**Методы.** В исследовании с дизайном «случай-контроль» 763 пациента (средний возраст 61±10 лет) подверглись РЧКА с использованием дабигатрана (n=191) или непрерывной терапии варфарином (n=572). У всех больных антикоагулянтную терапию начинали не менее чем за 4 нед до РЧКА. Дабигатран отменяли после приема утренней дозы в день, предшествующий вмешательству, с возобновлением приема через 4 ч после достижения сосудистого гемостаза.

**Результаты.** Трансэзофагеальная эхокардиография, проведенная всем пациентам, получавшим дабигатран, ни в одном случае не выявила внутрисердечного тромба. Тромбоэмболические осложнения не регистрировались в обеих группах. Частота больших (4/191; 2,1%) и малых кровотечений (5/191; 2,6%) в группе дабигатрана была такой же, как и в группе варфарина (12/572; 2,1%; p=1,0 и 19/572; 3,3%; p=0,8 соответственно). Тампонада перикарда произошла у 2/191 пациентов (1%), получавших дабигатран, и у 7/572 больных (1,2%), которые принимали варфарин (p=1,0). У всех пациентов с тампонадой перикарда последняя была успешно и без осложнений купирована с помощью перикардиоцентеза. Многомерный анализ показал, что международное нормализованное отношение (относительный риск 4,0; p=0,04), применение клопидогреля (ОР 4,2; p=0,01) и оценка по шкале $CHA_2DS_2$-VASc (ОР 1,4; p=0,01) были независимыми предикторами риска геморрагических осложнений только в группе варфарина.

**Выводы.** При перипроцедурной антикоагуляции у пациентов, подвергающихся РЧКА по поводу ФП, дабигатран, назначаемый по новой схеме (отмена примерно за 24 ч до вмешательства с возобновлением через 4 ч после достижения сосудистого гемостаза), продемонстрировал такие же показатели эффективности и безопасности, как и непрерывная терапия варфарином.

Kim J.S., She F., Jongnarangsin K. et al. Dabigatran vs Warfarin for Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. Heart Rhythm. Опубликовано онлайн 10 декабря 2012 г.

### Влияние предварительного приема клопидогреля на смертность, кардиоваскулярные события и большие кровотечения у пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству: систематический обзор и метаанализ

У пациентов с острым коронарным синдромом и стабильной болезнью коронарных артерий, которым запланировано проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), рекомендуется предварительная терапия клопидогрелем, несмотря на то что на сегодня не доказано, что такой подход ассоциируется с улучшением клинических исходов ЧКВ.

**Цель** исследования – изучить потенциальное влияние предварительной терапии клопидогрелем и ее отсутствия на смертность и частоту больших кровотечений после ЧКВ.

**Методы.** Проведен поиск по базам данных MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register и спискам литературы. В анализ включали исследования, в которых сообщались показатели смертности и частота больших кровотечений. Качество исследований оценивали с использованием Оттавской шкалы и шкалы Jadad. Результаты извлекали два эксперта независимо друг от друга. Для статистического анализа применяли модель со случайными эффектами. «Предварительная терапия» определялась как назначение клопидогреля до ЧКВ или катетеризации. Основной анализ проводился по данным рандомизированных контролированных исследований (РКИ) с последующим подтверждением наблюдательных анализов РКИ и наблюдательных исследований. Первичными конечными точками, характеризующими эффективность и безопасность, были соответственно общая смертность и частота больших кровотечений. Вторичные конечные точки включали, в частности, частоту значимых кардиальных событий.

**Результаты.** Из 392 исходно найденных статей критериям включения соответствовали 15 работ, опубликованных в период с августа 2001 по сентябрь 2012 года: 6 РКИ, 2 наблюдательных анализа РКИ и 7 наблюдательных исследований.

Из 37 814 пациентов, включенных в метаанализ, 8608 больных участвовали в РКИ, 10 945 – в наблюдательных анализах РКИ и 18 261 – в наблюдательных исследованиях. Анализ РКИ показал, что предварительная терапия клопидогрелем не ассоциировалась со снижением общей смертности (абсолютный риск 1,54 vs 1,97%; ОР 0,80; p=0,17), но была связана с более низким риском значимых кардиальных событий (9,83 vs 12,35%; ОР 0,77; p<0,001). Статистически значимая связь между предварительной терапией клопидогрелем и частотой больших кровотечений отсутствовала (3,57% vs 3,08%; ОР 1,18; p=0,18). Анализ наблюдательных анализов РКИ и наблюдательных исследований подтвердил эти результаты.

**Выводы.** У пациентов, подвергающихся плановому ЧКВ, предварительная терапия клопидогрелем не ассоциировалась с более низкой смертностью, но обеспечивала снижение риска значимых коронарных событий.

Bellemain-Appaix A., O'Connor S.A., Silvain J. et al. Association of Clopidogrel Pretreatment With Mortality, Cardiovascular Events, and Major Bleeding Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2012; 308 (23): 2507-2516

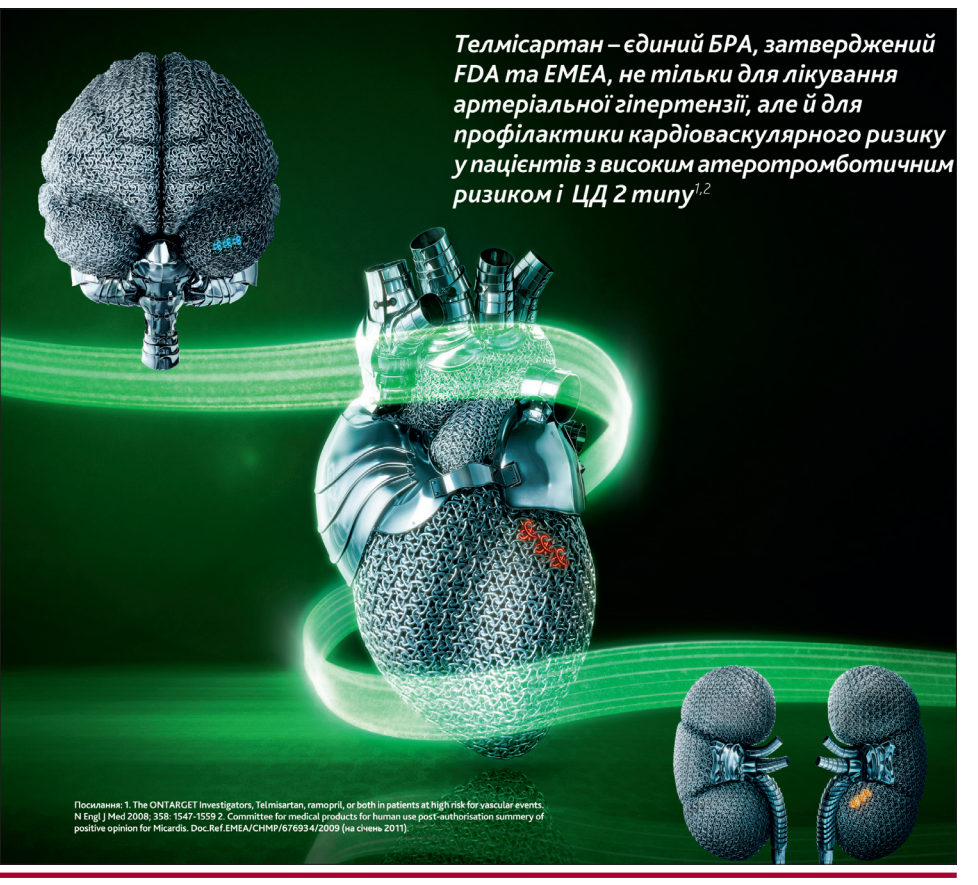
### Непосредственные и отдаленные кумулятивные эффекты пероральных глюкокортикоидов на риск острого инфаркта миокарда при ревматоидном артрите: популяционное исследование

**Цель** исследования – определить влияние глюкокортикоидов (ГК) на риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

**Методы.** Используя государственную медицинскую базу данных, авторы провели популяционное когортное исследование, включившее 8384 случая впервые диагностированного РА (1997-2006). Случаи ОИМ верифицировали на основании данных по госпитализации. С помощью модели пропорциональных рисков Кокса моделировали применение ГК в виде четырех времязависимых переменных (текущее применение, текущая доза, кумулятивная доза и кумулятивная длительность) с поправкой на демографические характеристики, сопутствующие заболевания, использование кардиоваскулярных препаратов и тяжесть РА.

**Результаты.** За 50 238 пациенто-лет у 8384 больных РА было идентифицировано 298 случаев ОИМ. Многомерный анализ показал, что текущее применение ГК ассоциировалось с повышением риска развития ОИМ на 68% (ОР 1,68). Аналогичные результаты были получены при анализе отдельных переменных: текущая суточная доза (ОР 1,14 на каждое повышение дозы ГК на 5 мг/сут), кумулятивная длительность (ОР 1,14 на каждый год применения ГК) и кумулятивная доза (ОР 1,06 на каждый 1 г ГК, полученный в прошлом) также ассоциировались с повышенным риском ОИМ.

**Выводы.** У пациентов с РА лечение ГК ассоциируется с повышенным риском развития ОИМ, при этом непосредственный негативный эффект ГК зависит от суточной, а отдаленный – от кумулятивной дозы гормонов.

Avina-Zubieta J.A., Abrahamowicz M., De Vera M.A. et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. Rheumatology (Oxford). 2013; 52 (1): 68-75

*Подготовил* ***Алексей Терещенко***