

Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в органопротекции

С 17 по 19 мая в г. Киеве при поддержке НАМН, Министерства здравоохранения, Ассоциации кардиологов Украины и Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины состоялась Всеукраинская научно-практическая конференция на тему «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Украине». В ходе научной сессии, посвященной лечению артериальной гипертензии в сочетании с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, выступил доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и общей практики – семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Андрей Эдуардович Багрий. Профессор поднял вопрос защиты органов-мишеней при кардиоваскулярной патологии, сделав акцент на роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний.

– Сердечно-сосудистые заболевания сегодня остаются главной причиной смерти, унося ежегодно более 17 млн жизней, в основном вследствие развития фатального инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. Одним из последствий длительного течения различных кардиоваскулярных заболеваний является поражение органов-мишеней (сердца, сосудов головного мозга и сетчатки, почек).

При увеличении нагрузки на сердечную мышцу происходит компенсаторная гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая отчетливо ухудшает прогноз больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это было подтверждено многочисленными проспективными и обсервационными клиническими исследованиями. В частности, в 2008 г. L.M. Ruijore и R.E. Schmieder показали, что у гипертензивных пациентов с увеличением степени ГЛЖ повышаются частота кардиоваскулярных событий и общая смертность. С другой стороны, достижение регрессии ГЛЖ способствует улучшению выживаемости таких больных.

В результате кардиоваскулярных нарушений развиваются ишемическая болезнь сердца (ИБС), ИМ, различные нарушения ритма сердца и хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний человечества – способствует ухудшению функции сердца. Значение систолического артериального давления (АД) в повышении риска смерти и развитии осложнений известно давно. Также было показано, что относительный риск кардиоваскулярных заболеваний прямо пропорционально зависит от исходного уровня диастолического АД (N. Kaplan, 2010).

На сегодня известно, что АГ является одним из важнейших факторов риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и хронической почечной недостаточности (ХПН) независимо от этиологии и степени выраженности ХБП. Доказана прямая зависимость замедления снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от степени снижения АД на фоне антигипертензивной терапии. У пациента с нелеченной АГ происходит ежегодное снижение этого показателя на 12 мл/мин. Всего через 7-8 лет у больного с исходно нормальной СКФ (на уровне 90-100 мл/мин) при развитии кардиоваскулярной патологии функция почек снижается до такого уровня, при котором единственным способом лечения является диализ. Несомненно, если пациенту вовремя назначить адекватное лечение, функцию почек можно сохранить.

Ведущей и непосредственной причиной цереброваскулярных осложнений при АГ является резкое повышение АД (гипертонический криз) на фоне возможной несостоятельности сосудов.

В настоящее время ведется дискуссия относительно того, насколько повышение АД связано с риском развития деменции и насколько снижение АД способствует уменьшению этого риска. В обсервационных исследованиях такая связь усматривается, а по данным мета-анализа рандомизированных клинических исследований PROGRESS, Syst-Eur, SHER и HYVET, антигипертензивная терапия способна снизить риск развития деменции примерно на 13% ($p=0,045$) (R. Peters, 2008).

На сегодня доказана четкая связь между степенью поражения сосудов сетчатки и выраженностью АГ. На ранних этапах гипертензивная ретинопатия обратима. Известно, что при использовании некоторых антигипертензивных препаратов, в частности блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) кандесартана, риск прогрессирования гипертензивной ретинопатии достоверно снижается.

В этом году были представлены результаты исследования, проведенного N. Kaplan и соавт., которые свидетельствуют о том, что при увеличении степени выраженности ретинопатии прямо пропорционально ухудшается сердечно-сосудистый прогноз.

В настоящее время кардиологи и терапевты располагают мощным арсеналом лекарственных средств, способных предотвращать сосудистые катастрофы и замедлять прогрессирование структурно-функциональных повреждений на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. Основными группами препаратов, которые применяются для защиты органов-мишеней, являются средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), – ИАПФ и БРА, а также статины, β -блокаторы и антиагреганты.

ИАПФ/БРА

Ряд исследований показал, что ИАПФ/БРА обладают выраженным кардиопротекторным свойством. Например, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, 2000) оценивались кардиопротекторные свойства ИАПФ рамиприла по сравнению с плацебо. Было показано, что лечение рамиприлом в дозе 10 мг/сут в течение 4,5 лет снижает общую и сердечно-сосудистую смертность, риск развития ИМ, а также потребность в реваскуляризации.

Другие исследования представили доказательства способности рамиприла оказывать защитное действие при гипертензивной нефропатии, диабетическом и недиабетическом поражении почек. В частности, в исследовании L. Agodoa и соавт. (2001) применение препарата в течение 36 мес снижало риск развития терминальной почечной недостаточности у больных с гипертензивной нефропатией на 40% по сравнению с блокатором кальциевых каналов амлодипином ($p<0,001$).

Говоря о защитном действии ИАПФ в отношении головного мозга, можно также обратиться к результатам исследования HOPE. В нем было показано, что назначение рамиприла в дозе 10 мг/сут в дополнение к стандартной терапии приводит к уменьшению риска инсульта на 32% ($p<0,00001$) по сравнению с плацебо.

Блокада рецепторов ангиотензина II снижает скорость развития ретинопатии у пациентов с СД I типа, нормальным АД, нормоальбуминурией и без диабетической ретинопатии (N. Chaturvedi et al., 2008). Это стало очевидным исходя из выводов программы исследования DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials), в котором участников рандомизировали на прием плацебо или кандесартана в течение в среднем 4,7 года.

Статины

Статины – одна из важнейших групп препаратов, способных защищать органы-мишени. Согласно результатам исследования ASCOT-LLA (2004), у лиц с контролируемой АГ без признаков ИБС лечение статинами статистически достоверно снижает частоту инсультов и приступов стенокардии. В течение среднего срока наблюдений 3,3 года аторвастатин в дозе 10 мг/сут обусловил относительное сокращение числа событий первичной конечной точки (нефатальный ИМ, ИБС со смертельным исходом) на 36% по сравнению с плацебо. Частота инсультов при использовании аторвастатина снизилась на 27% по сравнению с плацебо.

Результаты проспективного контролируемого исследования показали, что терапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут в течение 1 года у 56 пациентов с ХБП/ХПН привела к снижению протеинурии и повышению клиренса креатинина (S. Varch и соавт., 2003).

Относительно защиты сосудов сетчатки доказательная база статинов пока еще недостаточна. В то же время в лечении пациентов с диабетической ретинопатией положительные свойства продемонстрировали фибраты.



А.Э. Багрий

Антиагреганты

Антиагреганты широко применяются при АГ и ИБС с целью профилактики разрыва и тромбирования атеросклеротической бляшки, а также тромбирования микрососудистого русла.

Перспективным антиагрегантным препаратом является клопидогрель; его эффективность активно изучалась в ряде исследований. В частности, в исследовании CAPRIE (1996) сравнивалась эффективность клопидогреля и аспирина в дозе 325 мг 1 р/сут в отношении предупреждения ишемического инсульта, ИМ или кардиоваскулярной смерти почти у 20 тыс. больных с высоким риском ишемических событий. В исследование включали пациентов с недавно перенесенным ишемическим инсультом, ИМ и лиц, страдающих периферическим атеросклерозом. Согласно результатам исследования, частота регистрируемых ишемических событий в группе приема клопидогреля составила 5,32 против 5,83% – в группе аспирина. Относительное снижение риска возникновения этих событий при использовании клопидогреля по сравнению с аспирином составило 8,7% и было статистически значимым ($p=0,043$). С позиций доказательной медицины клопидогрель, по результатам данного исследования, был эффективнее аспирина.

β -Блокаторы

β -Блокаторы проявляют кардиопротекторное действие на всех этапах развития ИБС. Например, при остром ИМ эти препараты способны ограничивать зону инфаркта, а впоследствии уменьшать нагрузку на интактный миокард и уменьшать растяжения зоны повреждения. Увеличение выживаемости больных, перенесших ИМ, происходит также благодаря тому, что на этапе глобального ремоделирования и развития постинфарктной СН β -блокаторы улучшают геометрию рубца, систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, а также снижают накопление коллагена в миокарде, апоптоз миокардиоцитов и жесткость миокарда.

В исследовании J.L. Bakris и соавт. (2006) терапия β -блокатором карведилолом в течение 5 лет достоверно снижала общую смертность у больных с ХБП.

Место ИАПФ в органопротекции

По мнению ведущего кардиолога, члена Европейского общества кардиологов, профессора Роберто Феррари (R. Ferrari), внедрение ИАПФ в клиническую практику рассматривается как одно из наиболее важных достижений медицины XX века.

Продолжение на стр. 26.

Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в органопротекции

Продолжение. Начало на стр. 25.

Сегодня ИАПФ — одна из основных групп препаратов, применяющихся в кардиологии. Они занимают ведущие позиции в антигипертензивной терапии и лечении хронической СН. Препараты этой группы являются базисными при некоторых осложнениях СД I и 2 типа, хронических паренхиматозных заболеваниях почек, ИБС, в том числе после перенесенного ИМ.

АГ

Степень снижения АД при использовании ИАПФ сравнима с таковой других базисных классов, применяющих для лечения АГ. Можно использовать разные препараты из группы ИАПФ, при этом не требуется титрования их дозы. Исследования показали, что прием ИАПФ пациентами с АГ способствует снижению риска СД de novo приблизительно на 20%, а также риска развития ИМ и ХСН.

Хроническая ИБС

Практически всем больным с хронической ИБС как после перенесенного ИМ, так и при стенокардии, а также после реваскуляризации показан прием ИАПФ. Не все препараты этого класса присутствуют в рекомендациях по лечению ИБС, однако во всех без исключения руководствах значится рамиприл. Дозы ИАПФ желателен титровать, по возможности долго. При непереносимости ИАПФ (или вместо них) рекомендуется использование сартанов, а именно валсартана и телмисартана. После обнародования результатов исследования ONTARGET стало ясно, что у больных хронической ИБС комбинировать ИАПФ и БРА не следует.

Острый коронарный синдром (ОКС)

При ОКС ИАПФ также являются одними из важнейших компонентов терапии. Их используют практически у всех больных, перенесших ИМ или эпизоды нестабильной стенокардии, то есть независимо от варианта ОКС. Рекомендуется как можно более раннее назначение препаратов этой группы. При непереносимости ИАПФ можно использовать БРА (на сегодняшний день существуют доказательства только относительно валсартана). Лишь несколько ИАПФ указаны в рекомендациях по лечению различных вариантов ОКС, среди них важное место занимает рамиприл. Следует также отметить, что в лечении этой патологии применяются лишь таблетированные формы ИАПФ.

ХСН

ИАПФ — базисный класс в лечении ХСН. Эти препараты следует назначать как можно раньше всем пациентам с ХСН, в том числе пациентам с ИБС, дилатационной кардиомиопатией и при бессимптомной дисфункции ЛЖ. В последнее время также рекомендуют назначать ИАПФ пациентам с ХСН при миокардитах. Дозы препаратов необходимо титровать, при достижении целевой дозы терапию продолжают неопределенно долго. Рамиприл относится к числу рекомендованных ИАПФ. При непереносимости этих препаратов

можно использовать сартаны (валсартан и кандесартан). С учетом данных исследований Val-HeFT и CHARM можно применять ИАПФ в комбинации с БРА.

СД

У больных СД препараты этого класса снижают риск микро- и макрососудистых осложнений, сердечно-сосудистую, почечную и общую смертность. Практически всем больным СД I и 2 типа независимо от наличия у них АГ, ИБС или ХСН желателен прием ИАПФ. Как и при хронической ИБС, терапию этими препаратами следует начинать как можно раньше и продолжать неопределенно долго. Желательно титрование дозы препаратов.

ХБП

Назначение ИАПФ рекомендовано при ХБП как диабетической, так и недиабетической природы. Основная цель назначения этих средств в данной ситуации — снижение протеинурии и темпа прогрессирования ХБП. Важно отметить, что антигипертензивный эффект ИАПФ и БРА у пациентов со сниженной функцией почек значительно меньше, чем в общей популяции пациентов. Прием ИАПФ следует начинать на ранних этапах ХБП и продолжать длительно. Доказан нефропротекторный эффект этих средств как с преимущественным почечным, так и почечно-печеночным путем выведения. Дозы препаратов титруют в пределах целевых или даже выше, однако следует прекратить либо не начинать терапию ИАПФ при ХБП V ст. (СКФ <20 мл/мин).

После обнародования результатов исследования ONTARGET значение двойной блокады РААС (ИАПФ+БРА) уменьшилось. Кроме того, не следует применять эту комбинацию с целью нефропротекции у лиц с низким почечным риском и при протеинурии <1 г/сут. Использование комбинации ИАПФ и БРА для замедления прогрессирования ХБП должно быть ограничено больными с протеинурией ≥1 г/сут, если она сохраняется несмотря на использование максимально рекомендуемых доз ИАПФ или БРА. Кроме того, следует прекращать прием комбинированной терапии при отсутствии антипротеинурического эффекта или при значимом снижении СКФ.

В заключение хочется обратить внимание на то, что защитить органы-мишени и улучшить прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями возможно только путем назначения качественных оригинальных препаратов. Большинству пациентов с сердечно-сосудистой патологией показаны ИАПФ, среди которых особое место занимает рамиприл. Тритаце® (оригинальный рамиприл, санofi-авентис) остается одним из наиболее изученных препаратов своего класса и может применяться в разнообразных клинических ситуациях, в том числе при АГ, ИБС, ОКС, ХСН, а также у пациентов с СД и различными паренхиматозными заболеваниями почек.

Подготовила **Ольга Татаренко**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Компания «Берингер Ингельхайм» підтверджує безпеку телмісартану, доведену аналізом результатів лікування 50 тис. пацієнтів, і категорично не погоджується з публікацією Sipahi і співавт., надрукованою в журналі Lancet Oncology у червні 2010 року

Інгельхайм, 14 червня 2010 р.

Телмісартан, блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА), — один з найбільш досліджених препаратів у світі. Він вивчався у клінічних дослідженнях за участю більш ніж 50 тис. пацієнтів. Профіль безпеки цього лікарського засобу підтверджує також тривалий період його застосування, що становить 34,5 млн пацієнто-років. Переконали дані щодо безпеки препарату для пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком було отримано в 3 довготривалих дослідженнях з вивчення впливу терапії на прогноз — ONTARGET, PROFESS і TRANSCEND, — у яких спостереження за деякими пацієнтами тривало впродовж п'яти років. Після ретельної оцінки даних цих досліджень було зроблено висновок про те, що в пацієнтів, які отримували телмісартан, не існує зв'язку між терапією цим препаратом і підвищенням ризику онкологічних хвороб.

Sipahi і співавт. надрукували метадослідження в червневому номері журналу Lancet Oncology, заявляючи про те, що БРА, які застосовують для лікування артеріальної гіпертензії, призводять до незначного збільшення ризику нових випадків онкологічних захворювань. Висновки авторів базуються на даних дослідження групи комбінованого лікування телмісартаном і рамиприлом, інгібітором ангіотензинперетворювального фермента (АПФ), не застосовуючи лікування груп кожним препаратом окремо.

Безпека та здоров'я пацієнтів — найважливіші для компанії «Берингер Інгельхайм». Компанія постійно збирає дані показників безпеки всіх своїх медичних препаратів. Первинні дані комплексного внутрішнього аналізу показників безпеки, проведеного «Берингер Інгельхайм», суперечать висновкам щодо зростання ризику злоякісних новоутворень, наведених Sipahi і співавт.

До всіх досліджень телмісартану залучали пацієнтів із факторами ризику серцево-судинних ускладнень через вік та супутні захворювання. Зокрема, в дослідженні ONTARGET із залученням понад 25 тис. пацієнтів не спостерігалось жодної статистично значимої різниці в захворюваності на злоякісні пухлини під час лікування телмісартаном порівняно з терапією рамиприлом. У дослідженні TRANSCEND за участю 6 тис. пацієнтів відмінність також не досягала рівня значимості. У PROFESS, ще одному масштабному дослідженні за участю понад 20 тис. осіб, у групі, яка приймала телмісартан, спостерігалось менше злоякісних новоутворень порівняно з групою, яка отримувала плацебо. Аналіз усіх трьох досліджень показав, що не спостерігалось жодного впливу телмісартану на розвиток злоякісних пухлин.

У дослідженні ONTARGET у групі, яка лікувалась комбінацією телмісартану та рамиприлу, спостерігалось незначне зростання ризику розвитку злоякісних пухлин. З огляду на нашу політику відкритості результати досліджень ONTARGET, TRANSCEND і PROFESS опубліковані та оприлюднені для ретельного вивчення регулювальними органами ще у 2008 р. Важливо зазначити, що в інструкції до препарату телмісартан не рекомендовано комбінувати цей лікарський засіб з інгібіторами АПФ, такими як рамиприл.

«Наші зусилля в дослідженні були спрямовані на необхідність захистити пацієнтів, особливо літніх, від ризику серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда або інсульт. Телмісартан відповідає цьому завданню. Це єдиний БРА, що має в показаннях серцево-судинні захисні властивості та є цінним для лікування артеріальної гіпертензії із супутнім серцево-судинним ризиком. Лікарі та пацієнти задоволені високим профілем безпеки препарату. У доклінічних, клінічних дослідженнях та у разі щоденного використання пацієнтами ми не виявили жодних суттєвих чинників, пов'язаних з утворенням злоякісних пухлин. Перш ніж приймати рішення щодо антигіпертензивної терапії, пацієнтам варто проконсультуватися зі своїм лікарем», — зазначає професор Клаус Дугі, старший віце-президент з питань медицини компанії «Берингер Інгельхайм».

Експертні метааналізи сукупних опублікованих даних на зразок статті Sipahi і співавт. посідають своє місце в наукових дослідженнях. Проте подібні аналізи мають очевидні обмеження, зокрема, це дослідження підсумовує, а не аналізує індивідуальні дані кожного пацієнта.

Телмісартан — один з найбільш вивчених у клінічних дослідженнях антигіпертензивних препаратів. Результати всіх досліджень було оприлюднено. Препарат широко застосовується як засіб для зниження артеріального тиску та захисту пацієнтів від важких форм серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда та інсульт.

Контакти:

Boehringer Ingelheim GmbH Corporate Communications Media + PR Ute E. Schmidt Binger StraÙe 173
55216 Ingelheim am Rhein Germany
Tel.: +49 6132 779 7296
E-mail: press@boehringer-ingelheim.com

Про компанію «Берингер Інгельхайм»

Група «Берингер Інгельхайм» — одна з двадцяти провідних фармацевтичних компаній світу зі штаб-квартирою в м. Інгельхаймі (Німеччина). «Берингер Інгельхайм» працює в усьому світі, маючи 138 філіалів у 47 країнах та 41 300 працівників. З моменту заснування у 1885 р. компанія, що перебуває у власності однієї родини, займається дослідженням, розвитком, виробництвом і маркетингом новітніх продуктів високої терапевтичної цінності для медицини та ветеринарії.

У 2008 р. компанія «Берингер Інгельхайм» задекларувала 11,6 мільярдів євро продажів, витрачаючи одну п'яту прибутку у своєму найбільшому сегменті — виробництві рецептурних препаратів — на дослідження та розвиток.

За детальною інформацією звертайтеся на сайт: www.boehringer-ingelheim.com.