G. Grassi, F. Quarti-Trevano, G. Mancia

Кардиопротективное действие телмисартана у больных с неосложненной и осложненной артериальной гипертензией

В наши дни внимание многих клиницистов во всем мире привлекают возможности практического применения блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) – средств, позволяющих улучшить контроль артериального давления (АД), а также оказывающих кардиопротективное действие. Так, назначение одного из представителей класса БРА телмисартана способно обеспечить антигипертензивный эффект на протяжении 24-часового периода, что позволяет избежать роста риска возникновения сердечно-сосудистых событий в ответ на утренний подъем АД. Кроме того, препарат характеризуется благоприятным метаболическим профилем и нейтральным влиянием на симпатическую нервную систему. Большая часть дополнительных положительных эффектов телмисартана была обнаружена в ходе исследования ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). В нем было продемонстрировано благоприятное влияние терапии телмисартаном на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Требования к «идеальному» антигипертензивному препарату в соответствии с принципами Руководства по АГ ESH/ESC 2007

В Руководстве по АГ ESH/ESC 2007 значится, что основной положительный эффект от антигипертензивной терапии связан со снижением АД per se. В то же время в нем также раскрывается концепция кардиопротективной эффективности антигипертензивных препаратов, которая обусловлена способностью снижать уровень АД и наличием так называемых дополнительных свойств.

Основные характеристики «идеального» антигипертензивного средства

- Выраженное антигипертензивное действие.
- Значительно лучший контроль АД.
- Сбалансированное действие на протяжении 24 ч.
- Выраженный органопротективный эффект.
- Эффективность у широкого круга пациентов.
- Переносимость, по крайней мере, сопоставимая с таковой существующих препаратов.
- Высокая приверженность пациентов.
- Симпатомодулирующие и кардиопротективные эффекты.
- Нейтральный или (по возможности) благоприятный метаболический профиль.
- Доказанное положительное влияние на отдаленный прогноз.
- Влияние на различные звенья сердечно-сосудистого континуума.

Согласно представлениям об «идеальном» антигипертензивном препарате он должен осуществлять контроль уровня АД путем воздействия на основные нейрогуморальные, гемодинамические и сосудистые механизмы, ответственные за его регуляцию. Во-вторых, обеспечивать снижение АД, сопоставимое с характерным для средств, традиционно применяемых в клинической практике, но более сбалансированное на протяжении суток (особенно в ранние утренние часы, потенциально опасные в отношении возникновения сердечно-сосудистых событий) даже при использовании в монотерапии. В-третьих, антигипертензивная активность препарата должна сопровождаться минимумом побочных реакций, чтобы при длительном приеме он был безопасен и хорошо переносился. Кроме того, препарат должен характеризоваться благоприятным метаболическим профилем и защитой от неблагоприятного влияния других факторов риска, а также органов-мишеней от повреждения, которое является неотъемлемой составляющей артериальной гипертензии (АГ). Также не следует забывать о других дополнительных свойствах «идеального» антигипертензивного средства: сбалансированный эффект на протяжении 24 ч с более высоким индексом равномерности действия (trough-to-peak ratio), хороший профиль переносимости, благоприятно влияющий на приверженность пациента терапии, выраженный органопротективный эффект, способность снижать, а по возможности эффективно контролировать не только диастолическое (ДАД), но и систолическое (САД) АД, которое отображает гемодинамическую переменную, более выраженно влияющую на кардиоваскулярный риск.

Влияние телмисартана на контроль АД, его суточный профиль и вариабельность

В многочисленных исследованиях показано, что кардиопротективный эффект будет максимальным при снижении АД до целевых значений (ниже 140/90 мм рт. ст. в общей популяции и <130/80 мм рт. ст. у пациентов среднего и высокого кардиоваскулярного риска). Однако достигаются целевые значения АД, к сожалению, только у меньшинства больных АГ. По данным крупномасштабных исследований, проведенных в странах Европы и за ее пределами, известно, что в лучшем случае не более чем у 25-30% больных АГ на фоне проводимой антигипертензивной терапии удается добиться снижения уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст., еще ниже этот показатель среди пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД) и нефропатией, для которых в свете современных европейских руководств целевыми считаются значения АД <130/80 мм рт. ст.

Другие данные свидетельствуют о еще более худшей ситуации. Среди больных высокого сердечно-сосудистого риска (после инфаркта миокарда, с СД, метаболическим синдромом, почечной недостаточностью) доля пациентов с контролированной АГ чрезвычайно мала. А ведь именно они по определению нуждаются в большей органопротекции.

Независимо от того, как измеряется АД (сфигмоманометром, полуавтоматическим тонометром или путем амбулаторного мониторинга), мы можем получить неточные значения АД. Это обусловлено формированием рефлекторной реакции на сам процесс измерения АД. Результаты недавних исследований свидетельствуют, что сложно достичь контроля АД не только по показателям сфигмоманометрического измерения (или контроля офисного АД), но и по другим показателям (домашнего или амбулаторного АД), которые играют ведущую роль в определении риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. И, наконец, данные, собранные в ходе одного из европейских исследований (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), показали, что крайне сложно не только достичь, но и поддерживать контроль АД на протяжении длительного периода времени.

Антигипертензивная эффективность телмисартана в суточной дозе 20-160 мг и высокая вероятность достижения удовлетворительного контроля АД подтверждены положительными результатами многоцентровых рандомизированных исследований длительностью от 4 до 52 недель. Антигипертензивный эффект препарата проявляется постепенно в течение 1-2 недель, достигает плато через 8-10 недель, после чего остается стабильным.

По результатам плацебо-контролируемых испытаний был сделан ряд интересных наблюдений. Первое: число пациентов, у которых ДАД на фоне терапии телмисартаном не превышало 90 мм рт. ст,. либо снижалось на 10 мм рт. ст., возрастало прямо пропорционально с увеличением суточной дозы препарата до 40-80 мг/сут и колебалось в пределах 69-81%. Второе: количество больных, достигших благодаря проводимой терапии целевого уровня ДАД ≤90 мм рт. ст., также возрастало с увеличением суточной дозы и при дозе 80 мг составляло от 64 до 84%. Третье: похожие результаты были получены относительно САД. В частности, в одной из работ изучали эффективность телмисартана у пациентов с изолированной систолической АГ при длительном применении препарата. В ней целевого уровня САД ≤140 мм рт. ст. или его снижения не менее чем на 20 мм рт. ст. удалось достичь у более 50% больных. Эти данные были неоднократно подтверждены результатами исследований, в которых проводилось 24-часовое мониторирование АД. Также в этих работах было показано, что телмисартан эффективно и равномерно снижает АД на протяжении суток, фармакодинамический профиль препарата соответствует циркадным ритмам АД, благодаря чему устраняется повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему повышенного АД в ранние утренние часы и проявляется кардио- и органопротективный эффект телмисартана.

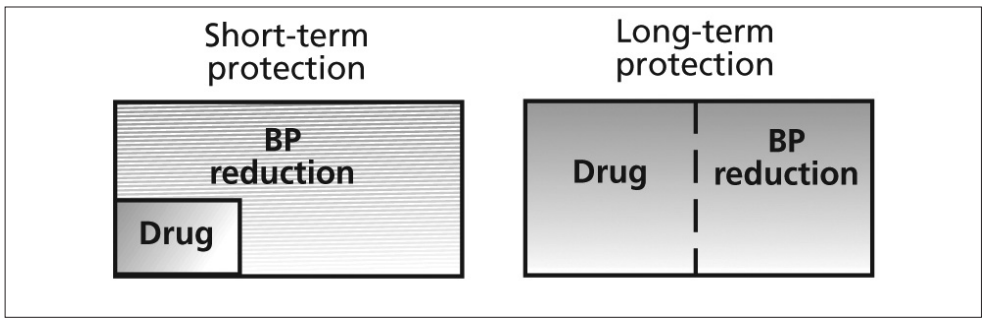

Рис. Вклад антигипертензивного эффекта per se и плейотропных свойств препарата в органопротекцию

Short-term protection – защита в краткосрочной перспективе. BP reduction – антигипертензивный эффект per se. Drug – дополнительные свойства препарата. Long-term protection – защита в отдаленном периоде. BP reduction – антигипертензивный эффект per se. Drug – дополнительные свойства препарата.

Заслуживают внимания также два других важных свойства препарата, установленных в результате клинических испытаний. Во-первых, в многочисленных сравнительных исследованиях подтверждено, что по антигипертензивному эффекту телмисартан сопоставим с амлодипином, атенололом, эналаприлом, лизиноприлом и лучше нифедипина-GITS, рамиприла, периндоприла, лозартана, вальсартана, эпросартана и гидрохлоротиазида. Схожие результаты были получены в сравнительных исследованиях эффективности фиксированных комбинаций телмисартана и гидрохлоротиазида с комбинациями других БРА и диуретиков у больных с осложненной и неосложненной АГ.

Во-вторых, согласно гипотезы, изучавшейся в одном из субисследований ONTARGET, благоприятный профиль снижения АД на протяжении суток заключается не только в сглаживании дневных и ночных пиков АД, но и в эффективном контроле вариабельности АД. Это объясняется тем, что такая гемодинамическая составляющая, как спонтанные флуктуации АД, тесно взаимосвязана с повреждением органов-мишеней (независимо от уровня максимального АД) и частотой кардиоваскулярных событий, что обусловливает ее большее влияние на риск смерти. Данное свойство важно, поскольку в настоящее время ни для одного препарата или их комбинации еще не доказана способность снижать вариабельность АД и благоприятное влияние на ключевые гемодинамические показатели, определяющие прогноз пациента с АГ.

Влияние телмисартана на симпатическую регуляцию сердечно-сосудистой системы

Как уже упоминалось ранее, фармакотерапия АГ должна быть направлена не только на снижение АД, но и на предупреждение прогрессирования и, что более важно, на регрессию нарушений сердечно-сосудистой системы и метаболического профиля. Такие кардиопротективные эффекты, также известные как «плейотропные свойства», проявляются в отдаленном периоде лечения АГ в отличие от снижения АД per se, являющегося краткосрочной характеристикой антигипертензивной терапии (рис.).

По результатам исследований, эта терапевтическая задача может быть решена благодаря применению препаратов, которые благоприятно влияют на симпатическую нервную систему. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что нейрогенные механизмы задействованы в формировании и прогрессировании структурных изменений сердечно-сосудистой системы при АГ. Кроме того, изменение гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) зависит не только от уровня АД и перегрузки сердца давлением, но и от изменений во влиянии симпатической регуляции.

На сегодняшний день заслуживает внимания роль активации симпатической нервной системы в развитии двух патологических процессов. Во-первых, повышение уровня адренергической активности провоцирует усиление пролиферации гладкомышечных клеток, их миграцию в интиму и трансформацию в макрофаги - ключевые звенья каскада событий, приводящих к образованию атеросклеротической бляшки. Во-вторых, показано, что повышение симпатического тонуса оказывает неблагоприятное влияние не только на сердечно-сосудистую систему, но и на метаболический профиль, способствуя формированию (также, вероятно, и прогрессированию) инсулинорезистентности (ИР), часто встречающейся у пациентов с АГ, и повышению уровня триглицеридов в плазме крови. Тесная взаимосвязь между факторами риска развития метаболических нарушений и повышением симпатического тонуса подтверждается доказательствами того, что применение лекарственных средств, угнетающих симпатическую регуляцию,

Продолжение на стр. 13.

G. Grassi, F. Quarti-Trevano, G. Mancia

Кардиопротективное действие телмисартана у больных с неосложненной и осложненной артериальной гипертензией

Продолжение. Начало на стр. 11.

способствует повышению чувствительности тканей к инсулину. При этом у пациентов с АГ и нарушениями обмена веществ, например с ожирением и СД, степень симпатической активности выше, чем у больных только с АГ. Это объясняет, почему модификация симпатической активности представляет собой одну из задач современной антигипертензивной терапии.

Антигипертензивные средства могут обладать разными эффектами на симпатическую нервную систему, особенно, если оценивать их влияние на разные показатели ее активности: частота сердечных сокращений (ЧСС), концентрация норадреналина в плазме крови, частота импульсов по постганглионарным симпатическим нервам (путем проведения микронейрографии).

По данным клинического применения установлен ряд отличительных особенностей телмисартана. Во-первых, он не оказывает влияния на ЧСС или плазменную концентрацию норадреналина в отличие от таких антигипертензивных средств, как амлодипин и нифедипин-GITS, которые могут повышать периферический симпатический тонус. Во-вторых, применение телмисартана ведет к улучшению парасимпатической модуляции сердца, что выражается в преобладании высокочастотного компонента при проведении спектрального анализа вариабельности ритма серца, которое свидетельствует о повышении тонуса блуждающего нерва. Наконец, указанные механизмы контроля гомеостаза сердечно-сосудистой системы, по всей видимости, и являются теми механизмами кардиопротекции, благодаря которым удается избежать резких подъемов АД в утренние часы, обусловленных симпатической активацией. Благоприятными эффектами телмисартана на баланс симпатической/парасимпатической активности можно объяснить, по крайней мере частично, улучшение показателей гликемического профиля, которое отмечают при длительном применении препарата. Вероятно, благодаря симпатомодулирующим свойствам телмисартана и его способности стимулировать PPAR-γ-рецепторы уменьшается выраженность системной и тканевой ИР.

Доказательства кардиопротективного действия телмисартана, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях

Маркеры поражения органов-мишеней, к которым относят гипертрофию ЛЖ по данным ЭКГ, патологические изменения глазного дна, повышение уровня креатинина в сыворотке крови и микроальбуминурию, ассоциируются с ростом риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и представляют прогностическую ценность, что нашло отражение в руководстве по АГ (ESH/ESC, 2007) (табл.).

В последние годы было накоплено несколько дополнительных доказательств, позволяющих говорить о клиническом значении этих маркеров. Так, было показано, что микроальбуминурия у пациентов с АГ и СД является предиктором развития диабетической болезни почек и конечных стадий хронической болезни почек (ХБП). В то же время снижение экскреции альбумина на фоне проводимой антигипертензивной терапии, напротив, свидетельствует о замедлении развития конечных стадий ХБП. Также микроальбуминурия может быть суррогатным маркером несомненной прогностической ценности у больных СД без АГ и у пациентов с АГ/без АГ при ренопаренхиматозных заболеваниях. Ценность данного маркера при кардиоваскулярных заболеваниях превосходит таковую в отношении прогноза смерти от заболеваний почек, поскольку основными причинами смерти пациентов с заболеваниями почек являются цереброваскулярные и коронарные осложнения.

В общей популяции и в популяции больных АГ гипертрофия ЛЖ (по данным ЭКГ) ассоциируется со значительным повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Доказательства того, что уменьшение выраженности гипертрофии ЛЖ на фоне антигипертензивной терапии связано со снижением кардиоваскулярного риска, не такие убедительные, как для микроальбуминурии. Вместе с тем имеющиеся данные позволяют говорить, что с обратным развитием гипертрофии ЛЖ функциональное состояние миокарда может быть существенно улучшено, что в долгосрочной перспективе может сопровождаться сокращением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Таким образом, также есть все основания считать гипертрофию ЛЖ ценным прогностическим признаком, а ее регресс у пациентов с АГ свидетельствует о возможности модификации риска под влиянием антигипертензивного лечения.

Прогностическое значение остальных маркеров поражения органов-мишеней пока уточняется. Проводятся исследования для установления прогностического значения микроальбуминурии и ее устранения при эссенциальной АГ – второй (после СД) основной причины развития конечных стадий ХБП.

Изучается взаимосвязь между обусловленными АГ морфологическими изменениями сосудистого русла (например, утолщение сосудистой стенки) и риском возникновения кардиоваскулярных событий путем установления возможности их регресса у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, и таким образом улучшения прогноза пациентов. С учетом этого приобретают особое значение структурные изменения в сонных артериях (например, утолщение стенки и формирование атеросклеротической бляшки), поскольку они могут быть обнаружены даже у пациентов с мягкой АГ, у которых уровень общего холестерина сыворотки крови не превышает нормальных значений. Помимо этого, наличие данных изменений в сонных артериях коррелирует с большей частотой атеросклероза коронарных и крупных артерий. Клинический интерес к изучению этих потенциальных маркеров атеросклеротического поражения еще более возрастает, если учесть, что методика диагностической визуализации данных изменений с помощью ультразвука точна, малоинвазивна, воспроизводима и позволяет наблюдать пациента в динамике.

До недавнего времени широко изучалась дисфункция и повреждение эндотелия как ранний маркер поражения сердечно-сосудистой системы. Хотя эти работы привели к значительному прогрессу в нашем понимании патогенеза АГ, данные о том, что сама по себе эндотелиальная дисфункция имеет прогностическое значение у пациентов с АГ, все еще недостаточны. В то же время диагностические методики, используемые для оценки реакции эндотелия на различные стимулы, либо инвазивны, либо трудоемки, либо для их проведения требуется слишком много времени, что делает их неудобными для использования в клинической практике. Однако проводимые в настоящее время изучения циркулирующих маркеров дисфункции и повреждения эндотелия (оксида азота и его метаболитов, эндотелинов, цитокинов, молекул адгезии и других) дают надежду на появление более простых тестов, которые после оценки в проспективных исследованиях смогут найти практическое применение.

Доказательства кардио- и вазопротективных свойств телмисартана были получены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Так, в одном из них было показано, что у трансгенных крыс с АГ, в геном которых был встроен мышиный ген Ren-2 (линия крыс TGR [mRen2]27), было показано, что длительное назначение этого препарата в дозах, даже не вызывающих антигипертензивный эффект, приводит к значительному снижению массы миокарда. Подобные результаты были отмечены на моделях гипертрофии ЛЖ у крыс со спонтанной АГ. Этот антигипертрофический эффект телмисартана сопровождался его способностью предупреждать процессы ремоделирования миокарда (фиброз и повышенное коллагенообразование) у крыс, искусственно подвергавшихся длительному воздействию ангиотензина II.

Вероятно, что кардиопротективный эффект телмисартана можно только отчасти объяснить способностью снижать АД. В частности, это положительное свойство проявлялось и на экспериментальных моделях повреждения сердца в условиях отсутствия АГ.

Результаты клинических исследований в основном подтвердили данные, полученные на экспериментальных моделях. Так, было показано, как после четырех недель приема телмисартана снижается постнагрузка на сердце и улучшается контрактильность миокарда у пациентов с АГ. В ряде исследований было продемонстрировано значительное уменьшение толщины стенок ЛЖ и снижение индекса массы миокарда под влиянием препарата. Изменения последнего параметра коррелировали с сокращением размеров левого предсердия. С практической точки зрения данный эффект может иметь клиническое значение в профилактике новых случаев фибрилляции предсердий. Было установлено, что на фоне длительного приема препарата наблюдается увеличение зубца Р, свидетельствующее об улучшении функции водителя ритма. Более углубленные данные о влиянии терапии телмисартаном на морфологические изменения сердца будут получены в результате окончательного анализа материалов субисследования, проводившегося в рамках ONTARGET. В этом суббисследовании использовали магнитно-резонансную томографию для изучения индекса массы ЛЖ и последующей оценки влияния препарата на повреждение сердца, обусловленное АГ.

Результаты клинических испытаний, проведенных с участием больных АГ, позволяют судить о влиянии длительной блокады РААС телмисартаном на структуру и функцию сосудов. Итог этих исследований можно выразить в ряде основных положений. Во-первых, на фоне длительной (на протяжении 3 и 6 мес) терапии телмисартаном наблюдалось улучшение скорости проведения пульсовой волны – одного из признанных и прогностически значимых маркеров повреждения органов-мишеней. Во-вторых, этот эффект сочетается со способностью препарата уменьшать нарушения индекса отражения пульсовой волны, вызванные введением экзогенного ангиотензина II, или предотвращать уменьшение поток-зависимой вазодилатации, обусловленное снижением синтеза оксида азота. Наконец, получены прямые и косвенные свидетельства того, что телмисартан может улучшить и даже нормализовать эндотелиальную функцию у пациентов с АГ и СД 1 и 2 типа, действуя как антиоксидант. Это благоприятное влияние препарата сопровождается значительным уменьшением выраженности различных маркеров жесткости сосудистой стенки при его применении. Вполне возможно, что все перечисленные свойства телмисартана характерны и для других представителей класса, хотя на данный момент доказательная база по этому поводу ограничена.

Таблица 2. Прогностическое значение, доступность и стоимость оценки маркеров поражения органов-мишеней согласно руководству по АГ (ESH/ESC, 2007)

Маркеры	Прогностическое значение	Доступность	Стоимость
ЭКГ	++	++++	+
ЭхоКГ	+++	+++	++
Толщина комплекса интима-медиа	+++	+++	++
Жесткость артерий (скорость пульсовой волны)	+++	+	++
Лодыжечно-плечевой индекс	++	++	+
Содержание кальция в сердце	+	+	++++
Состав тканей сердца/сосудов	Не установлено	+	++
Маркеры циркулирующего коллагена	Не установлено	+	++
Эндотелиальная дисфункция	++	+	+++
Лакуны в головном мозге / поражения белого вещества	Не установлено	++	++++
Скорость клубочковой фильтрации или клиренс креатинина	+++	++++	+
Микроальбуминурия	+++	++++	+

Примечания: «+» – низкий; «++» – средний; «+++» – высокий; «++++» – очень высокий.

Перспективы телмисартана

В заключение, по результатам многочисленных исследований, можно сделать следующие выводы об эффектах телмисартана:

– обеспечивает антигипертензивное действие на протяжении суток и предотвращает подъемы АД в особенно опасные утренние часы;

– оказывает благоприятное влияние на метаболический профиль;

– способствует обратному развитию патологических изменений в органах-мишенях (сердце, сосуды, почки), возникающих у пациентов с АГ;

– позволяет улучшить защиту сердечно-сосудистой системы в целом.

Указанные эффекты стали основанием для проведения исследования ONTARGET, результаты которого показали, что и у лиц высокого кардиоваскулярного риска с АГ и без нее назначение телмисартана в суточной дозе 80 мг приводит к достоверному уменьшению частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, сопоставимому с таковым на фоне терапии рамиприлом, но при лучшем профиле переносимости.

Статья напечатана в сокращении.

Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, June 2008, Vol. 9, N 2

Перевод с англ. **Алены Бугаевой** и **Олега Мазуренко**