

Снижение кардиоваскулярного риска при артериальной гипертензии и поражении органов-мишеней: в фокусе — телмисартан

Частота развития кардиоваскулярных, цереброваскулярных и почечных событий, связанных с повышенным артериальным давлением, в настоящее время остается высокой, несмотря на хорошо известные последствия неконтролируемой артериальной гипертензии и огромный массив доказательных данных об эффективном снижении риска при терапевтических вмешательствах. Концепция кардиоваскулярного континуума – непрерывного процесса от наличия факторов риска до терминального поражения органов-мишеней – подразумевает, что эффективное лечение на любой стадии может значительно снизить риск прогрессирования в более тяжелое заболевание. О возможностях телмисартана в снижении кардиоваскулярного риска и профилактике повреждения органов-мишеней рассказывает гость рубрики *cardio, vascular & metabolic focus!* заведующий кафедрой кардиологии Государственного медицинского университета Кампинаса (Бразилия), профессор Отавио Рицци Коэльо.

— Среди ведущих факторов риска кардиоваскулярной смерти артериальная гипертензия (АГ) по значимости опережает курение, гиперхолестеринемию, ожирение, низкий уровень физической активности, злоупотребление алкоголем и др. (Lopez et al., 2006). По данным Фрамингемского исследования, у мужчин и женщин в возрасте от 35 до 64 лет наличие АГ повышает риск всех сосудистых событий, а также риск развития ишемической болезни сердца, инсульта, заболевания периферических артерий, сердечной недостаточности (Kannel, 1996).

Интересно, что пациенты с АГ неодинаково отвечают на повышенное артериальное давление (АД). Один и то же уровень АД у разных больных может привести к различным неблагоприятным последствиям. Различия проявляются в поражении органов-мишеней, наиболее чувствительных к повреждающим факторам у конкретного пациента. Однако в многочисленных исследованиях установлено, что развитие и выраженность большинства поражений органов-мишеней зависят от избыточной стимуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

Гипертензивные повреждения органов-мишеней существенным образом модифицируют прогноз пациента. В исследовании Go и соавт. (2004) было показано, что ухудшение почечной функции (расчетная скорость клубочковой фильтрации ≤ 59 мл/мин/1,73 м²) ассоциируется с достоверным повышением общей смертности, риска кардиоваскулярных событий и частоты госпитализаций. Наличие протеинурии и скорость потери белка с мочой прямо коррелируют с развитием инсульта и коронарных событий (Miettinen et al., 1996). Это означает, что обследование пациента с АГ обязательно должно включать оценку функции почек, а при назначении антигипертензивной терапии предпочтение необходимо отдавать препарату с доказанными нефропротекторными свойствами.

Клинически значимым проявлением поражения органов-мишеней при АГ является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Четырехлетнее наблюдение участников Фрамингемского исследования показало, что увеличение ГЛЖ, верифицированной с помощью эхокардиографии, ассоциировалось с повышением риска впервые диагностированного кардиоваскулярного заболевания. При этом до определенного значения ГЛЖ риск нарастал примерно одинаково у мужчин и женщин, однако при массе миокарда 140 г/м² и выше ГЛЖ становилась более значимым фактором риска у женщин.

В контексте поражения органов-мишеней не следует забывать о метаболическом синдроме (МС),

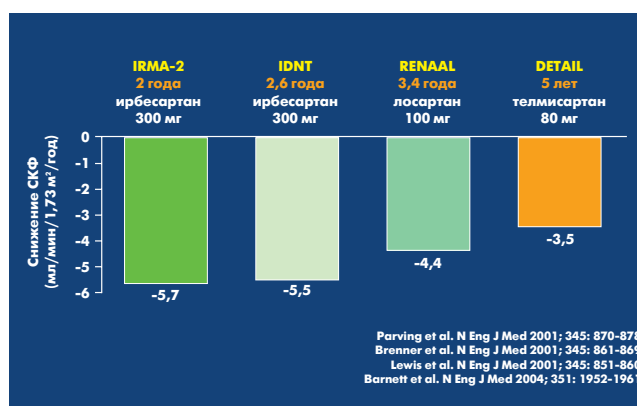


Рис. 1. Нефропротекторный потенциал БРА: снижение СКФ в исследованиях DETAIL, IRMA-2, IDNT и RENAAL

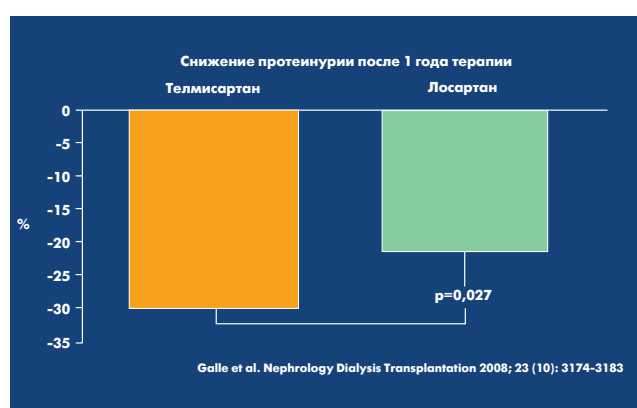


Рис. 2. У пациентов с СД 2 типа, АГ и нефропатией телмисартан снижает протеинурию значительно более эффективно, чем лосартан

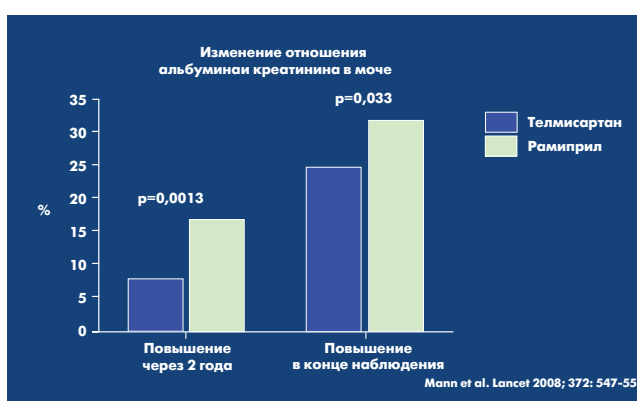


Рис. 3. Исследование ONTARGET: телмисартан значительно более эффективно уменьшает протеинурию по сравнению с рамиприлом

который значительно ухудшает прогноз пациентов с АГ. В исследовании Lakka и соавт. (2002) было установлено, что наличие МС на момент включения и в период наблюдения (около 12 лет) ассоциировалось с повышением кумулятивной смертности примерно в 3,5 раза. При назначении антигипертензивной терапии пациентам с АГ и МС предпочтение следует отдавать как минимум метаболически нейтральным средствам, а лучше – препаратам, обладающим собственными метаболически благоприятными эффектами.

Располагаем ли мы в настоящее время эффективными инструментами для снижения кардиоваскулярного риска и защиты органов-мишеней? Ответ на этот вопрос дает возможность получить общепризнанная концепция кардиоваскулярного континуума. Важно, что на всем его протяжении поражение большинства органов-мишеней зависит от действия ангиотензина II. Следовательно, назначая препарат, блокирующий действие ангиотензина II, можно уже на ранних этапах кардиоваскулярного континуума улучшить прогноз пациента.

По сравнению с другими ингибиторами РАС значительными преимуществами обладает блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) телмисартан.

Lacourciere и соавт. (2004) провели анализ двух независимых исследований и показали, что телмисартан обеспечивает мощное 24-часовое снижение систолического артериального давления (САД) даже после пропуска дозы. По сравнению с валсартаном 160 мг телмисартан 80 мг достоверно более эффективно снижал САД во все временные интервалы суток, в том числе в ранние утренние часы, когда риск сосудистых событий максимален.

Аналогичные результаты были получены в исследовании Sharma и соавт. (2005) у пациентов с СД 2 типа и АГ. Комбинация телмисартана 80 мг и гидрохлортиазида (ГХТЗ) обеспечивала значительно более выраженное снижение САД по сравнению с валсартаном 160 мг + ГХТЗ.

На сегодня доказано, что БРА могут замедлять прогрессирование поражения почек у пациентов с диабетической нефропатией. Так, в исследовании RENAAL удвоение креатинина сыворотки происходило достоверно реже при лечении лосартаном по сравнению с терапией плацебо (Brenner et al., 2001), а в исследовании IDNT ирбесартан по этому показателю имел преимущества перед амлодипином и плацебо (Lewis et al., 2001).

В то же время сравнительный анализ исследований нефропротекторных свойств различных БРА

свидетельствует о преимуществах телмисартана, при применении которого снижение скорости клубочковой фильтрации было минимальным (рис. 1).

В исследовании INNOVATION пациентов с нормальным АД или АГ и начальными признаками поражения почек (соотношение альбумина и креатинина в моче 100–300 мг/г) рандомизировали для получения телмисартана в дозе 40 или 80 мг 1 р/сут или плацебо на протяжении 52 нед. По сравнению с группой плацебо лечение телмисартаном в обеих дозах сопровождалось снижением риска прогрессирования в клиническую нефропатию. Показатель NNT (в данном случае – количество пациентов, которым необходимо назначить телмисартан для профилактики 1 случая прогрессирования в клиническую нефропатию), составил 3,0 и 3,7 для 40 и 80 мг телмисартана соответственно. Кроме того, у значительно большего количества больных в группах активной терапии отмечался регресс заболевания в нормоальбуминурию: у 15,5% в группе телмисартана 40 мг, у 19,6% в группе 80 мг и только у 1,9% в группе плацебо. Интересно отметить, что у пациентов с нормальным АД нефропротекторный эффект телмисартана, проявлявшийся в уменьшении соотношения альбумина и креатинина в моче, не коррелировал со снижением АД. Телмисартан хорошо переносился, по частоте побочных эффектов группы активной терапии и плацебо не различались (Makino et al., 2007).

В исследовании AMADEO проводилось прямое сравнение эффектов телмисартана и лосартана у больных СД 2 типа, АГ и клинической нефропатией (Bakris et al., 2008). Несмотря на то что после 1 года терапии по уровню систолического и диастолического АД группы не различались, снижение протеинурии было значительно более выраженным в группе телмисартана (рис. 2). Кроме того, у пациентов, принимавших телмисартан, риск развития кардиоваскулярной конечной точки, включавшей инфаркт миокарда, инсульт, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или нестабильной стенокардии и реваскуляризацию коронарных или периферических сосудов, был в 2 раза ниже ($p=0,037$) по сравнению с таковым у больных, которые принимали лосартан.

В исследовании ONTARGET, в котором телмисартан сравнивался с рамиприлом, через 2 года от начала лечения и в конце наблюдения соотношение альбумина и креатинина в моче было достоверно ниже в группе телмисартана (рис. 3).

Не менее убедительные результаты были получены и в исследовании TRANSCEND. В него включали пациентов с непереносимостью ИАПФ, уже получавших наилучшую стандартную антигипертензивную терапию, благодаря чему у них был достаточно низкий исходный уровень АД. При этом назначение БРА телмисартана позволило дополнительно снизить АД на 4,1 мм рт. ст., вдвое уменьшить риск прогрессирования микроальбуминурии в протеинурию, а также значительно снизить общий риск сосудистых событий (Schmieder et al., 2009).

Телмисартан обладает не только выраженными нефропротекторными, но и кардиопротекторными свойствами. Так, в исследовании Galzerano и соавт. (2005) телмисартан обеспечил более значимое уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка по сравнению с карведилолом, несмотря на одинаковое

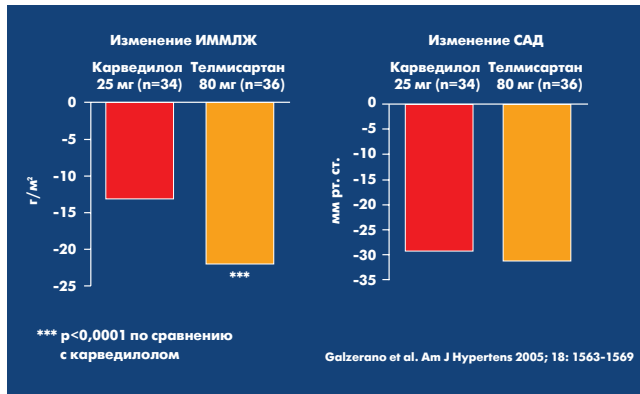


Рис. 4. При сопоставимом снижении АД телмисартан уменьшает ГЛЖ более эффективно, чем карведилол

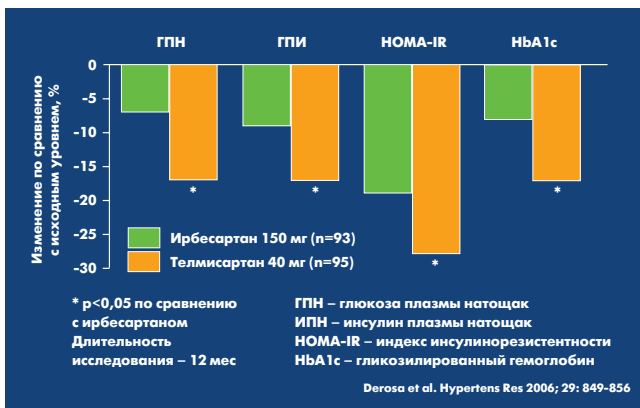


Рис. 5. Телмисартан улучшает показатели гликемии по сравнению ирбесартаном

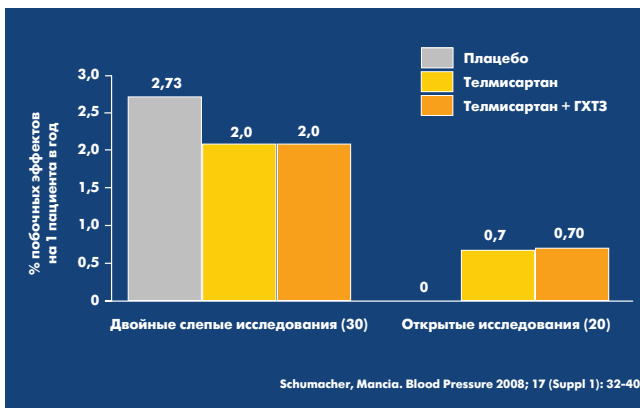


Рис. 6. Телмисартан вызывает побочные эффекты реже, чем плацебо: результаты метаанализа 50 исследований

снижение АД в обеих группах (рис. 4). Такой же выраженный кардиопротекторный эффект телмисартана наблюдался и в исследовании TRANSCEND, в котором этот препарат на 38% снижал риск развития ГЛЖ по сравнению с контролем (Yusuf et al., 2008). Анализ данных исследования ONTARGET показал достоверное снижение частоты ГЛЖ уже через 2 года лечения, сохранявшееся и через 5 лет, в группах телмисартана, рамиприла и комбинированной терапии этими препаратами.

Благоприятные метаболические эффекты телмисартана обусловлены его частичным агонизмом к PPAR γ – внутриклеточным ядерным рецепторам,

принимающим участие в регуляции метаболизма жиров и углеводов. Кроме телмисартана, среди представителей класса БРА агонизм к PPAR γ , хотя и значительно менее выраженный, проявляет только ирбесартан.

Derosa и соавт. изучали влияние телмисартана и ирбесартана на углеводный обмен. После 12 мес терапии было установлено преимущество телмисартана в отношении всех основных параметров гликемии и чувствительности к инсулину (рис. 5). В исследовании TRANSCEND телмисартан снижал частоту впервые диагностированного СД (глюкоза плазмы натощак >7 ммоль/л) на 9% по сравнению с контролем (Yusuf et al., 2008).

В 2009 г. Kurtz и Klein провели объединенный анализ исследований TRANSCEND и PROGRESS и показали, что телмисартан снижает риск развития СД на 16% ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо.

Помимо органопротекторного потенциала антигипертензивного препарата, следует принимать во внимание его переносимость, от которой напрямую зависит приверженность пациентов к лечению. Каким бы эффективным ни был препарат, если пациент перестает его принимать – в большинстве случаев из-за побочных явлений, – эффективность всего лечения сводится к нулю.

Бесспорным преимуществом телмисартана является хорошая переносимость, превосходящая таковую даже плацебо, что было убедительно продемонстрировано в метаанализе 50 двойных слепых и открытых исследований (рис. 6). В исследовании ONTARGET, в которое включались пациенты, изначально переносившие терапию ингибиторами АПФ, вероятность преждевременного прекращения приема изучаемого препарата была достоверно ниже в группе телмисартана по сравнению с соответствующим показателем в группе рамиприла.

Учитывая вышеуказанные преимущества телмисартана, государственные органы здравоохранения многих стран выделили этот препарат среди других представителей класса БРА. Так, сегодня телмисартан – единственный БРА, для которого FDA США одобрено показание «для снижения риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти от кардиоваскулярных причин у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском значимых кардиоваскулярных событий, не способных принимать ингибиторы АПФ».

В заключение следует отметить, что на всем протяжении кардиоваскулярного континуума – начиная от факторов риска и заканчивая терминальными стадиями заболевания почек, сердца и головного мозга – модулирование PAC, в частности с помощью БРА телмисартана, оказывает мощное протекторное воздействие, что было убедительно доказано в многочисленных исследованиях.

Видеодоклад профессора О.Р. Коэльо:
http://micardis.infill.com/2010/sao_paulo/final/video/04_coelho/index.htm

Последний онлайн-выпуск *cardio, vascular & metabolic focus!*
<http://health-ecomm.com/news/nl19/index.html>

Подготовил Алексей Терещенко

39



Мікардіс – єдиний сартан для захисту Ваших пацієнтів із гіпертензією та ризиком серцево-судинних ускладнень^{1,2}

Посилання: 1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559 2. Committee for medical products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Micardis. Doc Ref EMEA/CHMP/67693/4/2009 (на чистю 2011).
Реєстраційне свідоцтво: UA/2681/01/01, UA/0465/01/02.
Представництво компанії Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05.
MICS/03/11




Сила та захист