

Д. Галзерано, К. Капагроссо, С. Ди Мишель, А. Галзерано, П. Папарелло, Д. Лама, К. Гаудио, Италия

Новые стандарты в лечении артериальной гипертензии и ведении кардиоваскулярного риска: фокус на телмисартан

Ангиотензин II, продуцируемый ренин-ангиотензиновой системой (РАС), играет ключевую роль в развитии артериальной гипертензии (АГ) и кардиоваскулярных заболеваний. Соответственно, фармакологическая регуляция ангиотензина II составляет основу контроля артериального давления (АД) и предотвращения патофизиологического влияния АГ на кардиоваскулярную систему, включая почки и головной мозг.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) воздействуют на один из ферментов, продуцирующих ангиотензин II из ангиотензина I. Тем не менее это не единственный механизм образования ангиотензина II; другие ферменты, в частности химазы, также способны продуцировать эту молекулу. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) устраняют неблагоприятные эффекты ангиотензина II путем предотвращения его связывания с рецепторами 1 типа (AT₁).

Настоящий обзор посвящен доказательной базе эффективности современного представителя класса БРА телмисартана в лечении АГ и профилактике заболеваний, опосредуемых ангиотензином II, на всех этапах кардиоваскулярного континуума.

Фармакология телмисартана

На сегодня на фармацевтическом рынке присутствуют семь БРА, однако телмисартан выделяется среди них уникальными фармакологическими свойствами. Так, телмисартан демонстрирует неконкурентную и в то же время обратимую связь с AT₁-рецепторами и обладает наибольшей связывающей способностью с рецепторами этого типа среди всех БРА. Телмисартан не только обеспечивает длительную блокаду AT₁-рецепторов, но и характеризуется минимальной аффинностью к AT₂-рецепторам (K_d > 10 000 нМ), ацетилхолиновым, катехоламиновым, дофаминовым, гистаминовым, серотониновым и имипраминовым рецепторам. Телмисартан является высоколипофильным соединением, что облегчает всасывание после перорального приема и проникновение в ткани и клетки. Подтверждением этому является большой объем распределения – около 500 л, что позволяет блокировать как системную, так и локальную РАС. В отличие от других БРА, которые в той или иной степени экскретируются почками, более 90% телмисартана выводится со стулом. Важной особенностью телмисартана является его длительное время полувыведения – около 24 ч, что обеспечивает большую продолжительность действия. В исследованиях с участием здоровых добровольцев было установлено, что при достижении пиковых концентраций в плазме телмисартан 80 мг снижает ответ на экзогенный ангиотензин II примерно на 90%, и около 40% ингибирующего эффекта сохраняется на протяжении 24 ч.

Телмисартан модулирует рецепторы гамма, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR_γ), – важную терапевтическую мишень в лечении инсулинорезистентности, сахарного диабета (СД) и метаболического синдрома. На сегодня появляется все больше данных о том, что активация PPAR_γ повышает продукцию адипонектина и оказывает противовоспалительное, антиоксидантное и антипролиферативное действие на сосудистую стенку, уменьшая таким образом атеросклероз и риск связанных с ним осложнений. Несмотря на то что некоторые другие БРА также могут активировать PPAR_γ, их эффект намного слабее эффекта телмисартана и достигается при значительно более высоких концентрациях. Благодаря уникальным PPAR_γ-активирующим свойствам, достигаемым при назначении в терапевтических дозах, телмисартан может одновременно воздействовать на СД и кардиоваскулярные заболевания.

Значение длительного и стойкого контроля АД

АГ является ведущим фактором риска заболеваемости и смертности от кардиоваскулярной и почечной патологии. Значение снижения АД было установлено в многочисленных эпидемиологических и клинических

исследованиях, результаты которых также позволили определить целевые уровни АД. Оптимальный контроль АД является залогом получения максимальной пользы от антигипертензивной терапии.

Пациенты, как правило, предпочитают принимать лекарства утром. Для оптимизации комплаенса большое значение имеет режим приема 1 раз в сутки. Однако если препарат, назначаемый однократно в сутки, принимается утром, ранние утренние часы будут периодом наименьшей антигипертензивной эффективности, что может затруднить ведение АГ. В нашем исследовании примерно у 60% пациентов с предположительно контролируемой АГ (по данным офисного АД, измеренного днем) на самом деле заболевание не контролировалось, о чем свидетельствовало систолическое/диастолическое артериальное давление (САД/ДАД) > 130/85 мм рт. ст. в ранние утренние часы, измеренное с помощью амбулаторного мониторинга АД (АМАД). Продолжительность действия антигипертензивного препарата должна быть достаточной для контроля АД на всем протяжении междозового интервала, а в идеале – сохраняться и дольше на случай того, если пациент забудет вовремя принять препарат.

Следует отметить, что в ранние утренние часы риск кардиоваскулярных событий резко увеличивается. АД следует циркадианному ритму, будучи наиболее низким ночью и резко повышаясь утром после пробуждения. Этот ранний утренний пик АД возникает прежде всего вследствие ортостатических изменений, однако также связан с циркадианными колебаниями РАС.

Антигипертензивная эффективность телмисартана

Эффективность телмисартана в условиях первичного звена медицинской помощи была продемонстрирована в исследовании MISCAT-2, включившем 1619 пациентов (W.B. White et al., 2006). Участники имели неконтролируемую АГ; у 675 больных АД не контролировалось, несмотря на ранее назначенную антигипертензивную терапию. Пациенты получали телмисартан 40 мг с последующей титрацией до 80 мг или назначением комбинации телмисартан 80 мг + гидрохлортиазид (ГХТЗ) 12,5 мг. Офисное САД/ДАД снизилось на 22,7/12,6 мм рт. ст. у ранее не леченных больных и на 16,8/10,3 мм рт. ст. у пациентов, уже получавших терапию. После лечения телмисартаном АД контролировалось у 79% пациентов.

Достаточно точную картину контроля АД в различные часы междозового интервала можно получить путем самоизмерения АД в домашних условиях или с помощью 24-часового АМАД с применением автоматического прибора. В исследовании MISCAT-2 по данным АМАД было установлено, что телмисартан в монотерапии и в комбинации с ГХТЗ вызывал значительное снижение АД,

на что указывали средние дневные и ночные уровни САД и ДАД. Кроме того, данный препарат снижал САД/ДАД на 17,2/10,1 мм рт. ст. в первые 4 ч после пробуждения у 95 пациентов, у которых ранние утренние пики САД превышали 30 мм рт. ст.

В большом количестве клинических исследований была продемонстрирована более высокая антигипертензивная эффективность телмисартана по сравнению с другими препаратами, снижающими АД. Телмисартан как минимум не уступал, а иногда превосходил по антигипертензивной эффективности препараты сравнения, при этом особенно заметное его преимущество в отношении снижения АД наблюдалось в последние часы междозового интервала.

Телмисартан по сравнению с другими БРА

В японском исследовании с участием пациентов с АГ измерение АД в домашних условиях подтвердило, что телмисартан снижает АД в большей степени, чем другие БРА (T. Nishimura et al., 2005). Телмисартан, назначаемый в дозах от 10 до 40 мг 1 раз в день утром, обеспечивал более выраженное снижение АД, чем валсартан 40-80 мг, кандесартан 2-12 мг и лосартан 25-100 мг. Кроме того, оценка утреннего влияния на АД по сравнению с вечерним показала, что антигипертензивный эффект лосартана не сохраняется на протяжении требуемых 24 ч.

С помощью АМАД было установлено, что телмисартан 80 мг позволяет достичь значительно большего снижения АД по сравнению с другими БРА. В частности, по сравнению с валсартаном 160 мг телмисартан обеспечивал длительную и стойкую антигипертензивную эффективность и лучший контроль АД в ранние утренние часы (W.B. White et al., 2004; Y. Lacourciere et al., 2004). Различия наблюдались и в отношении САД, измеренного в положении сидя. Этот показатель был значительно ниже в группе телмисартана по сравнению с группой валсартана (12,1 vs 8,2 мм рт. ст. соответственно; p=0,0281), при этом ДАД также было более низким при лечении телмисартаном. Анализ объединенных результатов двух вышеуказанных исследований показал, что в последние 6 ч междозового интервала ДАД снижалось в среднем на 7,6 мм рт. ст. в группе телмисартана и на 5,8 мм рт. ст. в группе валсартана (p=0,0044), САД – на 11,1 и 9,1 мм рт. ст. соответственно (p=0,0066). После преднамеренного пропуска дозы среднесуточное ДАД оставалось сниженным на 7,2 мм рт. ст. в группе телмисартана и на 5,5 мм рт. ст. в группе валсартана, среднесуточное САД – на 10,7 и 8,7 мм рт. ст. соответственно (p=0,0024).

В трех других исследованиях с использованием АМАД, в которых телмисартан 40 или 80 мг сравнивался с лосартаном 50 или 100 мг, было продемонстрировано, что телмисартан обеспечивает более выраженное снижение АД, чем лосартан, в отношении

как среднесуточного САД и ДАД, так и АД в последние 6 ч междозового интервала (J.M. Mallion et al., 1999; D.H. Smith et al., 2003; P.Y. Ding et al., 2004).

В 1-летнем исследовании с участием пациентов с легкой АГ и СД 2 типа была установлена более высокая антигипертензивная эффективность телмисартана по сравнению с эпросартаном (G. Derosa et al., 2004).

В двух небольших клинических исследованиях проводилось сравнение телмисартана 40 мг и олмесартана 20 мг. В открытом исследовании с участием 20 пациентов с ранней стадией СД 2 типа и АГ олмесартан снижал АД в большей степени, чем телмисартан (S. Nakayama et al., 2008). Однако в другом исследовании более эффективным был телмисартан, который лучше контролировал утреннее АД и в отличие от олмесартана улучшал уровни холестерина и глюкозы у пациентов с АГ, хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом (T. Sasaki et al., 2008).

Поиск в базе данных PubMed не выявил клинических исследований, в которых бы проводилось прямое сравнение антигипертензивной эффективности телмисартана и ирбесартана.

Телмисартан по сравнению с ингибиторами АПФ

Доказательства более высокой антигипертензивной эффективности телмисартана по сравнению с рамиприлом были получены в двух 14-недельных рандомизированных проспективных исследованиях с идентичным дизайном, проведенных с участием 1613 пациентов с АГ из Европы и Южной Африки (PRISMA I), США и Канады (PRISMA II). В исследовании PRISMA I телмисартан, титруемый с 40 до 80 мг и назначаемый утром, превосходил рамиприл, титруемый с 2,5 до 5 и 10 мг (B. Williams et al., 2006). Примечательно, что преимущества телмисартана наблюдались во всех временных промежутках 24-часового междозового интервала, в том числе в последние 6 ч перед приемом очередной дозы (p<0,001). Такие же результаты были получены и в исследовании PRISMA II (Y. Lacourciere et al., 2006). Объединенный анализ PRISMA I и II показал, что снижение среднесуточного САД/ДАД было значительно более выраженным при лечении телмисартаном, чем при терапии рамиприлом (-14,1/-9,6 vs -11,1/-7,2 мм рт. ст. соответственно), и превосходство телмисартана над рамиприлом также сохранялось в последние 6 ч междозового интервала (различия 4,8/3,3 мм рт. ст.; p<0,0001) (P. Gosse et al., 2007). Метаанализ индивидуальных данных 1 млн пациентов – участников 61 проспективного исследования показал, что статистически значительно более выраженное снижение САД в последние 6 ч междозового интервала у пациентов, получавших телмисартан в исследованиях PRISMA, является клинически значимым в улучшении долгосрочного прогноза (S. Lewington et al., 2002).

В двойном слепом исследовании телмисартан в дозе 80 мг сравнивался с другим представителем группы ингибиторов АПФ — периндоприлом, назначаемым в дозе 4 мг (I. Nalbantgil et al., 2004). После 8 нед терапии оба препарата приводили к сопоставимому снижению средних уровней САД/ДАД, однако телмисартан обеспечивал значительно более выраженное снижение ДАД в последние 8 ч междозового интервала. Телмисартан 40 мг также сравнивался с периндоприлом 4 мг в 12-недельном открытом исследовании (S. Ragot et al., 2002). Пациентам, не ответившим на терапию через 6 нед (ДАД ≥ 90 мм рт. ст.), дозу препарата удваивали. Снижение САД/ДАД было значительно более выраженным в группе телмисартана как после 6, так и после 12 нед лечения.

G.S. Stergiou и соавт. (2003), используя АМАД и клиническое измерение АД, продемонстрировали сопоставимую антигипертензивную эффективность телмисартана 80 мг и лизиноприла 20 мг, при этом телмисартан обеспечивал стойкое снижение САД и ДАД на всем протяжении междозового интервала. В исследовании J.M. Neutel и соавт. (1999) проводилось сравнение телмисартана 40, 80 и 160 мг и лизиноприла 10, 20 и 40 мг у 578 пациентов, которые дополнительно могли получать ГХТЗ в дозе до 25 мг. Контроль ДАД в группах телмисартана и лизиноприла был сопоставимым.

По сравнению с ингибиторами АПФ телмисартан не только обеспечивает в целом более выраженное снижение САД и ДАД, особенно в конце междозового интервала, но и значительно лучше переносится. В сравнительных исследованиях кашель при лечении телмисартаном развивался достоверно реже, чем на фоне приема периндоприла (I. Nalbantgil et al., 2004; S. Ragot et al., 2002), лизиноприла (J.M. Neutel et al., 1999) или рамиприла (B. Williams et al., 2006; Y. Lacourciere et al., 2006). В исследовании ONTARGET в широкой популяции пациентов, которые имели высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и могли переносить ингибиторы АПФ, частота кашля и ангионевротического отека была значительно ниже в группе телмисартана по сравнению с группой рамиприла (ONTARGET Investigators, 2008). Кроме того, телмисартан ассоциировался с лучшей переносимостью терапии в целом и с более высокой приверженностью пациентов к лечению. Различия в переносимости и комплаенсе между телмисартаном и рамиприлом имеют огромное клиническое значение, учитывая, что для снижения сердечно-сосудистого риска необходима долгосрочная, как правило, пожизненная терапия.

Телмисартан по сравнению с β -блокаторами

β -Блокаторы сравнивались с телмисартаном в нескольких исследованиях различной продолжительности. В исследовании F. Freytag и соавт. (2001) 533 больным АГ (среднее АД

165,8/101,1 мм рт. ст.) назначали телмисартан или атенолол с титрацией дозы до получения ответа; при необходимости разрешалось дополнительно назначать ГХТЗ. Полный ответ (ДАД ≤ 89 мм рт. ст и/или снижение $\geq 10\%$ от исходного) был получен у 84% пациентов группы телмисартана и у 78% больных группы атенолола. Снижения ДАД $\geq 10\%$ от исходного достигли 80% пациентов, получавших телмисартан в дозах 40→80→120 мг, и только 68% больных, которые принимали атенолол 50→100 мг ($p=0,003$). Кроме того, телмисартан лучше переносился: на протяжении 26 нед терапии побочные эффекты развились у 53% пациентов группы телмисартана и у 61% больных группы атенолола. Наиболее примечательной была более низкая частота общей слабости и мужской импотенции при лечении телмисартаном. Превосходство телмисартана также было продемонстрировано в 8-недельном открытом исследовании, в котором препарат в дозе 80 мг сравнивался с атенололом 50 мг у 58 пациентов (L. Alcocer et al., 2004).

В многоцентровом исследовании, проведенном D. Galzerano и соавт. (2005), сравнивали влияние телмисартана и карведилола на массу левого желудочка у пациентов с легкой и умеренной степени тяжести АГ. При включении и после 44 нед терапии телмисартаном 80 мг или карведилолом 25 мг 82 пациентам было проведено АМАД. Среднесуточное САД/ДАД снижалось одинаково в обеих группах. Однако снижение АД в ночные часы и в последние 6 ч до приема очередной дозы было более выраженным в группе телмисартана.

Телмисартан по сравнению с блокаторами кальциевых каналов

При сравнении телмисартана 40 мг (с титрацией до 80 мг через 4 нед и до 120 мг через 8 нед в случае, если ДАД оставалось >90 мм рт. ст.) и амлодипина 5 мг (с титрацией до 10 мг через 8 нед) с помощью АМАД было установлено, что оба препарата вызвали сопоставимое и значительное снижение среднесуточного САД/ДАД ($p<0,0001$) (Y. Lacourciere et al., 1998). Тем не менее телмисартан превосходил амлодипин в отношении снижения ДАД в ночные и ранние утренние часы: в последние 4 ч междозового интервала ДАД снижалось на 3,4 мм рт. ст. больше в группе телмисартана по сравнению с группой амлодипина ($p<0,05$). Кроме того, среднесуточное ДАД <85 мм рт. ст. наблюдалось у 71% пациентов, получавших телмисартан, и у 55% больных, которые принимали амлодипин. Телмисартан значительно лучше переносился: частота побочных эффектов, в частности отеков, была ниже при лечении телмисартаном (5%), чем этот показатель на фоне приема амлодипина (22%; $p=0,05$).

В 12-недельном исследовании G. DeGosa и соавт. (2004), спланированном с целью оценки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), сравнивали антигипертензивную эффективность телмисартана 40 мг и нифедипина

GITS (гастроинтестинальная терапевтическая система) 20 мг. В обеих группах лечения наблюдалось сопоставимое и значительное снижение САД/ДАД.

Телмисартан по сравнению с ГХТЗ

По сравнению с ГХТЗ телмисартан обеспечивает более эффективный контроль АД. В 8-недельном исследовании, в котором сравнивались телмисартан (20, 40, 80 и 160 мг), ГХТЗ (6,25; 12,5 и 25 мг) и комбинации этих препаратов, телмисартан 40 и 80 мг обеспечивал более выраженное снижение САД и ДАД, чем ГХТЗ 12,5 мг (J.V. McGill, P.A. Reilly, 2001).

В 12-месячном исследовании, целью которого было определение влияния телмисартана и ГХТЗ на ГЛЖ у пациентов с АГ, 24-часовое АМАД проводилось исходно и после 12 мес двойной слепой терапии телмисартаном 80 мг или ГХТЗ 25 мг (D. Galzerano et al., 2004). В конце исследования в обеих группах наблюдалось значительное снижение среднесуточных показателей САД/ДАД по сравнению с исходными, однако антигипертензивный эффект телмисартана ($-24/-13$ мм рт. ст.) достоверно превосходил таковой ГХТЗ ($-10/-8$ мм рт. ст.; $p<0,01$).

В исследовании A.J. Manolis (2004) у 1039 пациентов с изолированной систолической АГ офисное САД снизилось на 15,6 и 17,8 мм рт. ст. после 6 нед терапии телмисартаном в дозах 40 и 80 мг соответственно. Это снижение статистически не отличалось от такового при лечении ГХТЗ в дозе 12,5 мг ($-15,7$ мм рт. ст.). Однако целевого САД (<140 мм рт. ст. или снижение на ≥ 20 мм рт. ст.) достигли значительно больше пациентов группы телмисартана 80 мг по сравнению с больными, получавшими ГХТЗ 12,5 мг ($p=0,03$).

Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов группы высокого риска

У многих пациентов с АГ монотерапия не позволяет эффективно контролировать АД, и им требуется назначение комбинации антигипертензивных препаратов. В различных исследованиях было доказано, что комбинация телмисартана и ГХТЗ обеспечивает более выраженное снижение АД по сравнению с монотерапией одним из препаратов. В исследовании, проведенном J.V. McGill и P.A. Reilly (2001), после 4-недельного периода приема плацебо 818 пациентов с АГ легкой и умеренной степени тяжести рандомизировали для получения плацебо, телмисартана 20, 40, 80 или 160 мг/сут, ГХТЗ 6,25, 12,5 или 25 мг/сут либо одной из 12 комбинаций этих препаратов. После 8 нед терапии в группе телмисартана 80 мг/ГХТЗ 12,5 мг отмечено значительное снижение средних показателей АД — на 23,9/14,9 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо, причем это снижение было на 8,5/3,4 и на 17,0/7,7 мм рт. ст. более выраженным, чем при монотерапии телмисартаном 80 мг и ГХТЗ 12,5 мг соответственно (в обоих случаях $p<0,01$). Комбинация телмисартана 40 мг/ГХТЗ 12,5 мг

обеспечивала снижение САД на 18,8 мм рт. ст. по сравнению с плацебо, и это снижение также было более выраженным по сравнению с ее компонентами, назначаемыми в монотерапии.

Результаты двух исследований, в которых изучалась комбинация телмисартан/ГХТЗ, показали, что она обеспечивает значительно более выраженное снижение САД и ДАД в последние 6 ч перед приемом очередной дозы по сравнению с комбинацией лосартан/ГХТЗ (Y. Lacourciere et al., 2005). В двух исследованиях с идентичным дизайном фиксированная комбинация телмисартан 80 мг/ГХТЗ 25 мг по антигипертензивной эффективности превосходила комбинацию валсартан 160 мг/ГХТЗ 25 мг у пациентов с гипертонической болезнью I и II стадии (W.B. White et al., 2006, 2008). В исследовании R. Fogari и соавт. (2008) комбинация телмисартан 80 мг/ГХТЗ 12,5 мг лучше снижала дневное, ночное и среднесуточное АД по сравнению с олмесартаном 20 мг/ГХТЗ 12,5 мг.

Пациенты с СД 2 типа относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска; кроме того, у таких больных особенно трудно достичь целевого АД. В исследовании SMOOTH с участием пациентов с СД 2 типа и ожирением комбинация телмисартан 80 мг/ГХТЗ 12,5 мг по снижению АД и достижению целевых уровней АД значительно превосходила комбинацию валсартан 160 мг/ГХТЗ 12,5 мг (A. Sharma et al., 2007).

Пожилые пациенты с АГ также являются популяцией, в которой контроль АД зачастую труднодостижим. В исследовании ATHOS у 1000 пациентов в возрасте 60 лет и старше с изолированной систолической АГ комбинация телмисартан 40-80 мг/ГХТЗ 12,5 мг обеспечивала достоверно более выраженное снижение утреннего, дневного и среднесуточного САД по сравнению с комбинацией амлодипина 5-10 мг/ГХТЗ 12,5 мг.

Общим результатом вышеуказанных исследований было сохранение плацебоподобной переносимости телмисартана при его назначении с ГХТЗ. Анализ 50 исследований, включивших 16 416 пациентов, показал, что частота побочных эффектов была одинаково низкой при лечении телмисартаном в монотерапии и в комбинации с ГХТЗ (S. Schumacher, G. Mancina, 2008).

Комбинация телмисартана с амлодипином также продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность. Кроме того, телмисартан позволяет улучшить переносимость амлодипина. Так, в исследовании T. Littlejohn и соавт. (2008) высокая частота периферических отеков при монотерапии амлодипином 10 мг (17,8%) после добавления телмисартана снижалась на 37-65%.

Продолжение следует.

Vascular Health and Risk Management 2010; 6: 113-133

Перевел с англ. Алексей Терещенко






Мікардис® – доведений захист Ваших пацієнтів з гіпертензією та серцево-судинними факторами ризику^{1,2}



МІКАРДИС
ТЕЛМІСАРТАН

Сила та захист

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/676934/2009 (на січень 2011).
Регістраційне 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.
МС42/08/11