

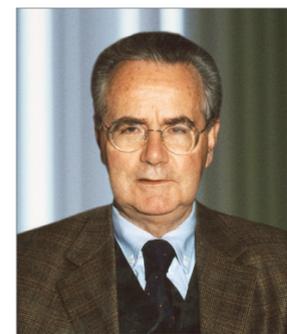
cardio, vascular & metabolic news

FOCUS!

The latest news, studies and reports.

Дж. Мансиа, Университет Милано-Бикокка, г. Милан, Италия; Г. Шумахер, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, г. Ингельхайм, Германия

Телмисартан vs ингибиторы АПФ: сравнительная переносимость и безопасность



Дж. Мансиа

Продолжение. Начало в № 4/2012.

Обсуждение

Объединенный анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований телмисартана и ингибиторов АПФ показал, что хотя ингибиторы АПФ и телмисартан в целом хорошо переносятся (с сопоставимой общей частотой всех ПЭ и тяжелых ПЭ; табл. 2), наблюдалась статистически значимо более низкая частота прекращения лечения по причине ПЭ при назначении телмисартана. Сильной стороной нашего исследования по сравнению с другими работами по оценке переносимости БРА и ингибиторов АПФ является то, что мы проанализировали огромный массив данных проспективных исследований, в которых ПЭ тщательно регистрировались с помощью стандартизованных методов. Следовательно, настоящий анализ является примером высокодостоверной оценки относительной частоты ПЭ при использовании данных препаратов в условиях клинических исследований.

Важнейшим результатом данной работы стал точный подсчет частоты кашля, которая, как и ожидалось, была значительно ниже при лечении телмисартаном по сравнению с ингибиторами АПФ (табл. 3). В целом кашель наблюдался у 8,6% больных, получавших ингибиторы АПФ, что сопоставимо с показателем 10,6%, полученным в метаанализе Bangalore и соавт. (2010). В то же время кашель как ПЭ отметили всего 2,6% пациентов, принимавших телмисартан. Таким образом, по сравнению с ингибиторами АПФ телмисартан значительно снижал риск развития кашля (примерно на 70%), а также вероятность прерывания лечения вследствие кашля.

Установленный факт того, что телмисартан ассоциировался с более низкой частотой кашля по сравнению с ингибиторами АПФ, имеет огромное клиническое значение, так как в многочисленных исследованиях установлено, что кашель является важным фактором, ограничивающим приверженность пациентов к терапии ингибиторами АПФ (B. Squire, 2002). Последнее наблюдение легко объяснимо:

АП, как правило, протекает бессимптомно, вследствие чего нежелательные эффекты антигипертензивной терапии могут заставлять пациентов отказываться от лечения, которое с их точки зрения не приносит ощутимой пользы, но при этом может значительно ухудшать качество жизни (M.I. Nunes, 2001). В нашем анализе 1,6% больных, получавших ингибиторы АПФ, выбыли из клинических исследований досрочно по причине кашля; похожие цифры были получены в метаанализе Bangalore и соавт. (2010). Вероятность отказа от антигипертензивной терапии вследствие кашля в случае приема ингибиторов АПФ была почти в 9 раз выше, чем соответствующий показатель при лечении телмисартаном (0,19%; снижение относительного риска на 88%; $p < 0,0001$). Это согласуется с данными, полученными в исследовании ONTARGET, в котором прекращение терапии из-за кашля наблюдалось почти в 4 раза чаще в группе рамиприла по сравнению с группой телмисартана (4,2 vs 1,1% соответственно), притом что перед включением в исследование осуществлялся скрининг на переносимость ингибиторов АПФ (S. Yusuf et al., 2008).

Крупная база данных исследований, включенных в настоящий анализ, предоставила возможность изучить характеристики пациентов, ассоциировавшиеся с кашлем вследствие приема ингибиторов АПФ. Полученные результаты показали, что кашель, связанный с приемом ингибиторов АПФ, развивается у женщин и у пациентов пожилого возраста, в то время как курение не повышало частоту кашля. Последнее наблюдение противоречит результатам предыдущего исследования, в котором курение было идентифицировано как независимый фактор риска кашля, связанного с приемом ингибиторов АПФ. Полученные нами данные о том, что кашель, обусловленный ингибиторами АПФ, чаще встречался у пациентов азиатского происхождения, согласуется с более ранними результатами (T. Morimoto et al., 2004; Y.J. Lee et al., 2001). На сегодня монголоидная раса включена в алгоритмы расчета риска развития кашля, индуцированного ингибиторами АПФ, как предикторный фактор риска (T. Morimoto et al., 2004).

В ходе недавно проведенного анализа изучали частоту прекращения лечения вследствие ПЭ у пациентов азиатского и неазиатского происхождения, принимавших участие в исследовании ONTARGET (A.L. Dans et al., 2010). По сравнению с рамиприлом телмисартан снижал риск развития кашля более чем на 70% (относительный риск 0,26; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,21–0,33), при этом снижение риска было одинаково выраженным у пациентов азиатского и неазиатского происхождения.

Ранее мы провели сравнительную оценку частоты развития ПЭ при лечении тремя различными ингибиторами АПФ. Анализ базы данных, включившей 131 472 пациента из Ломбардии (Италия), показал, что вероятность прекращения терапии рамиприлом была несколько ниже, чем эналаприлом или лизиноприлом (G. Mancia et al., 2011). В настоящем анализе

Таблица 2. Общая частота неблагоприятных событий

	Эналаприл (n=755)			Лизиноприл (n=220)			Рамиприл (n=1169)			Все ИАПФ (n=2144)			Телмисартан (n=2564)		
	n	%	PPY	n	%	PPY	n	%	PPY	n	%	PPY	n	%	PPY
Пациенты с любым ПЭ	5	0,7	0,03	12	5,5	0,13	0	0,0	0,0	17	0,8	0,03	41	1,6	0,06
Пациенты с лекарственно-индуцированными ПЭ	6	0,8	0,03	8	3,6	0,08	13	1,1	0,05	27	1,3	0,05	63	2,5	0,09
Пациенты с тяжелыми ПЭ	6	0,8	0,03	9	4,1	0,09	12	1,0	0,05	27	1,3	0,05	27	1,1	0,04
Пациенты, выбывшие из исследования вследствие ПЭ	6	0,8	0,03	7	3,2	0,07	5	0,4	0,02	18	0,8	0,03	37	1,4	0,05

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ВДП – верхние дыхательные пути; PPY – количество событий на 1 пациента за 1 год терапии.

Таблица 3. Наиболее частые неблагоприятные события (наблюдавшиеся более чем у 1% пациентов, получавших телмисартан или ингибиторы АПФ)

Неблагоприятное событие	Эналаприл (n=755)			Лизиноприл (n=220)			Рамиприл (n=1169)			Все ИАПФ (n=2144)			Телмисартан (n=2564)		
	n	%	PPY	n	%	PPY	n	%	PPY	n	%	PPY	n	%	PPY
Несчастный случай дома	5	0,7	0,03	12	5,5	0,13	0	0,0	0,0	17	0,8	0,03	41	1,6	0,06
Боль в спине	6	0,8	0,03	8	3,6	0,08	13	1,1	0,05	27	1,3	0,05	63	2,5	0,09
Бронхит	6	0,8	0,03	9	4,1	0,09	12	1,0	0,05	27	1,3	0,05	27	1,1	0,04
Боль в груди	6	0,8	0,03	7	3,2	0,07	5	0,4	0,02	18	0,8	0,03	37	1,4	0,05
Кашель	72	9,5	0,37	30	13,6	0,31	82	7,0	0,31	184	8,6	0,33	67	2,6	0,10
Диарея	14	1,9	0,07	4	3,6	0,08	20	1,7	0,08	42	2,0	0,08	65	2,5	0,09
Головокружение	15	2,0	0,08	13	5,9	0,14	22	1,9	0,08	50	2,3	0,09	75	2,9	0,11
Диспепсия	6	0,8	0,03	6	2,7	0,06	11	0,9	0,04	23	1,1	0,04	26	1,0	0,04
Общая слабость	14	1,9	0,07	17	7,7	0,18	15	1,3	0,06	46	2,1	0,08	64	2,5	0,09
Головная боль	53	7,0	0,27	30	13,6	0,31	67	5,7	0,25	150	7,0	0,27	203	7,9	0,29
Гриппоподобные симптомы	8	1,1	0,04	9	4,1	0,09	4	0,3	0,02	21	1,0	0,04	39	1,5	0,06
Назофарингит	7	0,9	0,04	0	0,0	0,0	34	2,9	0,13	41	1,9	0,07	24	0,9	0,03
Тошнота	7	0,9	0,04	6	2,7	0,06	16	1,4	0,06	29	1,4	0,05	33	1,3	0,05
Периферические отеки	4	0,5	0,02	7	3,2	0,07	1	0,1	0,0	12	0,6	0,02	31	1,2	0,04
Боль	5	0,7	0,03	12	5,5	0,13	3	0,3	0,01	20	0,9	0,04	29	1,1	0,04
Синусит	4	0,5	0,02	7	3,2	0,07	16	1,4	0,06	27	1,3	0,05	38	1,5	0,05
Инфекция ВДП	21	2,8	0,11	34	15,5	0,35	20	1,7	0,08	75	3,5	0,14	133	5,2	0,19

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ВДП – верхние дыхательные пути; PPY – количество событий на 1 пациента за 1 год терапии.

частота отказа от приема эналаприла была ниже по сравнению с рамиприлом. По-видимому, это обусловлено иным дизайном нашего исследования (основанного на результатах проспективных, относительно небольших продолжительности и преимущественно слепых клинических исследований) по сравнению с ломбардийским исследованием (являвшимся наблюдением с наблюдением пациентов до 30 мес). Относительно низкая частота прекращения терапии рамиприлом в базе данных больных из Ломбардии может быть обусловлена так называемым фактором популярности, то есть тем фактом, что после публикации результатов исследования NOPE рамиприл получил широкое признание как препарат, доказанно уменьшающий кардиоваскулярный риск. Несмотря на то что ломбардийское исследование продемонстрировало относительно низкую частоту прекращения терапии рамиприлом, следует подчеркнуть, что значительная часть пожилых больных не будет принимать препарат, пусть и обладающий доказанными кардиоваскулярными преимуществами, если он ассоциируется даже с минимальными побочными эффектами. Например, R. Fried и соавт. (2011) провели опрос пожилых пациентов и установили, что 88% респондентов хотели бы принимать препарат, снижающий кардиоваскулярный риск с 20 до 12%, однако если бы этот препарат вызывал даже небольшую сонливость в дневное время и головокружение, количество желающих его принимать снизилось бы до 46%.

Если перед пациентом и врачом стоит задача получить максимальную пользу от снижения кардиоваскулярного риска при АГ, на первое место по значимости выходит комплаенс. Среди 18 806 больных АГ, наблюдавшихся на протяжении ≥ 35 лет врачами первичного звена в Италии, у пациентов, более всего приверженных к лечению (антигипертензивной терапией охвачено $\geq 80\%$ дней), кардиоваскулярный риск был ниже по сравнению с таковым у больных с низким комплаенсом (лечением охвачено $< 40\%$ дней; относительный риск 0,62; 95% ДИ 0,40-0,96; $p=0,032$) (G. Mazzaglia et al., 2009). В популяции из 60 тыс. пациентов с АГ – жителей провинции Квебек (Канада) низкая приверженность к лечению (терапией охвачено $< 40\%$ дней) ассоциировалась с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и хронической сердечной недостаточности на протяжении 3-летнего периода наблюдения (A. Dragomir et al., 2009). Пациенты с низким комплаенсом имели более высокий риск госпитализации (отношение шансов 1,17; 95% ДИ 1,12-1,22), а среди госпитализированных больных низкая приверженность к антигипертензивной терапии ассоциировалась с повышением затрат на лечение на 3574 доллара на 1 человека за 3-летний период. В Италии более низкая приверженность к лечению диуретиками по сравнению с БРА ежегодно приводит к дополнительным затратам на терапию около 500 евро на пациента, несмотря на более низкую стоимость диуретиков (E. Ambrosioni, C. Borghi, 2008). В исследовании, недавно проведенном в США, было установлено, что соблюдение назначенной антигипертензивной терапии позволяет уменьшить расходы

Таблица 4. Скорректированные средние значения АД (95% ДИ) в динамике лечения фиксированными и титруемыми дозами исследуемых препаратов

Препарат	Систолическое АД		Диастолическое АД	
	исходно	изменение	исходно	изменение
Исследования с фиксированными дозами				
Эналаприл 20 мг (n=150)	157,0 (154,2; 159,8)	-10,8 (-13,3; -8,3)	100,5 (99,5; 101,6)	-9,3 (-10,8; -7,8)
Лизиноприл 20 мг (n=25)	154,7 (149,0; 160,5)	-18,8 (-25,0; -12,6)	96,7 (94,8; 98,5)	-11,0 (-14,7; -7,3)
Рамиприл 10 мг (n=927)	155,3 (154,4; 156,1)	-9,3 (-10,7; -7,8)	100,3 (100,0; 100,6)	-8,0 (-8,9; -7,2)
Рамиприл 20 мг (n=123)	153,9 (151,7; 156,1)	-11,1 (13,9; -8,2)	101,5 (100,8; 102,2)	-9,0 (-10,8; -7,3)
Телмисартан 40 мг (n=112)	155,1 (152,5; 157,8)	-13,2 (-16,1; -10,3)	101,4 (100,6; 102,2)	-10,2 (-11,9; -8,4)
Телмисартан 80 мг (n=112)	156,0 (155,2; 156,7)	-14,1 (-15,2; -12,9)	100,3 (100,0; 100,6)	-10,8 (-11,5; -10,1)
Исследования с титрацией дозы*				
Эналаприл 20 мг (n=468)	163,1 (161,8; 164,5)	-17,6 (-19,1; -16,1)	98,9 (98,2; 99,6)	-12,1 (-13,1; -11,1)
Лизиноприл 40 мг (n=110)	151,0 (148,3; 153,7)	-14,2 (-17,7; -10,8)	99,9 (99,1; 100,8)	-7,4 (-9,5; -5,3)
Телмисартан 80 мг (n=578)	160,6 (159,4; 161,8)	-19,0 (-20,3; -17,7)	99,5 (98,9; 100,0)	-13,0 (-13,8; -12,2)

* Указана максимальная доза.

на лечение примерно на 4500 долларов на пациента в год (M.C. Roebuck et al., 2011).

Следует отметить, что лучшая переносимость приносит пользу только при условии, если она сочетается по крайней мере с сопоставимой эффективностью. В этом отношении доказано, что телмисартан обеспечивает эффективное снижение АД, которое соответствует действию ингибиторов АПФ или превосходит его. Например, по данным объединенного анализа двух 6-недельных исследований телмисартан 80 мг снижал амбулаторное систолическое и диастолическое АД сильнее, чем рамиприл 10 мг (B. Williams et al., 2009). В 12-недельном плацебо контролируемом исследовании, включившем 440 пациентов с легкой и умеренной АГ, телмисартан 80 мг снижал систолическое и диастолическое АД более эффективно, чем эналаприл 20 мг (D.H.G. Smith et al., 1998). В открытом исследовании с титрацией доз снижение АД при лечении телмисартаном 40-80 мг соответствовало таковому при приеме эналаприла 20-40 мг (J.M. Neutel, 1999). В другом исследовании с титрацией доз этими же авторами была установлена сопоставимая антигипертензивная эффективность телмисартана 40-160 мг и лизиноприла 10-40 мг (J.M. Neutel et al., 1999).

В настоящем анализе мы объединили результаты этих и других исследований, чтобы рассчитать среднее снижение АД на фоне лечения каждым из исследуемых препаратов (табл. 4). Эти данные следует интерпретировать с осторожностью, так как они основаны на результатах исследований с разным дизайном, в том числе с разными критериями включения, длительностью терапии и дозировкой (фиксированной и в титруемых дозах). Тем не менее эти объединенные данные в целом подтверждают, что по антигипертензивной эффективности телмисартан как минимум не уступает ингибиторам АПФ.

Эффективность лекарственной терапии выражается в том, насколько препарат способен проявлять свои предполагаемые эффекты в идеальных условиях. Рандомизированные клинические исследования, как правило, проводятся для оценки эффективности.

Однако для повседневной клинической практики большее значение имеет *действенность* препарата, то есть насколько его предполагаемые эффекты проявятся в реальных условиях. В исследовании ONTARGET телмисартан продемонстрировал сопоставимую с рамиприлом эффективность в профилактике кардиоваскулярных событий у пациентов без АГ, но с дополнительными факторами атеротромботического риска. Его участники подвергались предварительному скринингу на непереносимость ингибиторов АПФ, и в ходе исследования делалось все возможное, чтобы обеспечить высокую приверженность к лечению и удерживать пациентов на терапии. Учитывая разницу в частоте досрочного прекращения лечения, наблюдавшуюся в данном исследовании, с уверенностью можно утверждать, что у больных, не подвергающихся скринингу на непереносимость ингибиторов АПФ и не находящихся под строгим врачебным контролем, действенность телмисартана в профилактике кардиоваскулярных событий будет превышать таковую рамиприла (V.L. Serebruany, 2010).

Таким образом, проведенный анализ показал, что по сравнению с ингибиторами АПФ телмисартан ассоциируется с более низкой частотой кашля и меньшей вероятностью прекращения терапии по причине кашля, обладая при этом такой же или более высокой антигипертензивной эффективностью. Наряду с исследованием ONTARGET (S. Yusuf et al., 2008), показавшим, что телмисартан как минимум не уступает рамиприлу в снижении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у пациентов высокого риска, полученные нами результаты убедительно свидетельствуют о том, что телмисартан идеально подходит для профилактики кардиоваскулярных событий у пациентов любой категории риска, включая больных с риском развития или наличием в анамнезе кашля, связанного с приемом ингибиторов АПФ.

Patient Preference and Adherence 2012; 6: 1-9

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Телмісартан – єдиний БРА, затверджений FDA та EMEA, не тільки для лікування артеріальної гіпертензії, але й для профілактики кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з високим атеротромботичним ризиком і ЦД 2 типу^{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 medicinal products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Micardis. Doc Ref EMEA/CHMP/676934/2009 (на січень 2011).
Рестраційне свідоцтво: UA/2681/01/01, UA/0465/01/02.
Представництво компанії Боєрінгер Інґельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ.
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05.
MC42/08/11