

Сартаны в лечении артериальной гипертензии: время оценки реальных результатов

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или сартаны, – класс антигипертензивных препаратов, которые, несмотря на относительно небольшой срок присутствия на мировом фармацевтическом рынке, быстро и уверенно завоевали важные ниши в лечении артериальной гипертензии (АГ) и профилактики ее сердечно-сосудистых (СС) осложнений, пройдя путь от исполнения роли альтернативных лекарственных средств при непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) до назначения в качестве препаратов выбора в определенных ситуациях. Однако в Украине БРА и сегодня являются неоправданно редким выбором при лечении АГ, что отчасти объясняется существованием неверных установок, которые сформировались в результате некорректной интерпретации данных доказательной медицины, полученных при изучении эффектов этих препаратов.

Роли БРА в лечении и профилактике АГ на современном этапе была посвящена беседа с главным кардиологом МЗ Украины, руководителем отдела симптоматических гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Юрием Николаевичем Сиренко.

– На протяжении последних лет были проведены крупные рандомизированные клинические исследования, посвященные изучению эффектов препаратов группы БРА в лечении пациентов с АГ различных категорий. Каким образом их результаты повлияли на частоту назначения БРА в европейских странах?

– По состоянию на 2010 год БРА являются одними из наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов наряду с ИАПФ, практически не уступая представителям этой группы при использовании в монотерапии. Что касается применения БРА в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, то такие комбинации уверенно лидируют в структуре врачебных назначений больным АГ в таких странах, как Франция, Германия и Италия (X. Girend, 2010). Данная ситуация является отображением не только накопленных данных доказательной медицины, но и доверительного отношения практических врачей, которые имели возможность убедиться в эффективности и безопасности сартанов, используя эти препараты в различных клинических ситуациях.

– Таким образом, мнение о том, что БРА обладают меньшей антигипертензивной эффективностью по сравнению с другими препаратами, является несостоятельным?

– Такая установка несостоятельна, как и другие негативные установки в отношении БРА, сформированные в результате неверной интерпретации данных доказательной медицины, которая часто является следствием некорректной конкуренции производителей фармацевтической продукции.

Вопрос о меньшей антигипертензивной эффективности БРА по сравнению с другими препаратами окончательно потерял свою актуальность после получения результатов метаанализа M.R. Law (2003), в котором было показано, что представители основных групп антигипертензивных средств – диуретики, ИАПФ, БРА, бета-блокаторы и антагонисты кальция (АК) – при назначении в монотерапии обеспечивают сопоставимое снижение суточного артериального давления (АД).

– Наиболее часто БРА сравнивают с другими представителями класса блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ИАПФ, и до настоящего времени сохранилось мнение о том, что БРА – всего лишь альтернатива ИАПФ при их непереносимости...

– Действительно, при попытках отвести БРА роль альтернативных препаратов, применяемых при непереносимости ИАПФ, в качестве аргумента озвучивают мысль о том, что препараты этих групп обладают одинаковым механизмом действия, что не совсем верно. В действительности

ИАПФ и БРА, ингибирующие неблагоприятные эффекты основного эффектора РАС – ангиотензина (АТ) II, обеспечивают данный результат различными путями: первые препятствуют переходу АТ I в АТ II, тогда как сартаны ингибируют связывание АТ II с рецепторами АТ₁. В отличие от ИАПФ, которые воздействуют только на АПФ-зависимый путь образования АТ II, БРА осуществляют прямую блокаду АТ₁-рецепторов вне зависимости от путей образования АТ II. Это очень важный момент, поскольку кроме классического (АТФ-зависимого) пути превращения АТ I в АТ II, преобладающего в системном кровотоке, существуют альтернативные – с участием различных протеаз (киназ), которые превалируют в тканях и остаются вне сферы влияния ИАПФ, в результате чего при применении препаратов этой группы со временем возникает эффект ускользания, хорошо знакомый практическим врачам.

Селективность воздействия БРА на эффекты АТ II сочетается с отсутствием влияния на активность других физиологических систем, с которыми связывают характерные для ИАПФ побочные эффекты – сухой кашель и ангионевротический отек. Следовательно, блокада АТ₁-рецепторов сартанами обеспечивает более полную и селективную блокаду РАС.

– Насколько оправданным является утверждение о том, что эффекты БРА недостаточно изучены?

– Сартаны изучены в ряде авторитетных клинических рандомизированных исследований в лечении пациентов с АГ (LIFE, INCLUSIVE, JIKEI HEART Study), в том числе с высоким сердечно-сосудистым риском (VALUE), хронической сердечной недостаточностью – СН (Val-HeFT, ELITE, CHARM-Overall, RESOLVD), перенесших инфаркт миокарда (OPTIMAAL, VALIANT, HIJ-Create), с диабетической нефропатией – ДН (RENAAL, IDNT, MARVAL, CALM, NAVIGATOR, DETAIL, AMADEO, VIVALDI, ROADMAP), заболеванием почек (IRMA-2, ARAMIS), нарушениями ритма сердца (HEAAL, ACTIVE-I, I-PRESERVE, CHARM-PRESERVED). В этих исследованиях БРА продемонстрировали способность предупреждать или уменьшать выраженность симптомов вышеперечисленных состояний, снижая тем самым степень сердечно-сосудистого риска. Следует отметить, что БРА, в частности лосартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан, не случайно обладают значительной доказательной базой в лечении пациентов, у которых крайне сложно достичь замедления прогрессирующего поражения органов-мишеней – с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ДН. Представители класса БРА оказывают активизирующее влияние на PPAR γ – внутриклеточные рецепторы, принимающие участие в процессах регуляции метаболизма глюкозы и липидов, и обладают выраженными нефропротекторными свойствами.

Кроме того, в исследованиях SCOPE, PROGRESS, ACCESS, MOSES, LIFE были получены доказательства эффективности БРА в первичной и вторичной профилактике инсультов, и на сегодня препараты

этого ряда рассматриваются как наиболее эффективные в профилактике нарушений мозгового кровообращения у пациентов с АГ высокого риска.

Из последних исследований с применением БРА следует назвать NAGOYA HEART Study у пациентов с АГ и СД/нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), в котором продемонстрирована большая эффективность БРА в предупреждении развития СН по сравнению с АК, а также исследование HOMED-VP, по окончании которого исследователи надеются ответить на вопрос об оптимальной степени снижения АД для максимального уменьшения кардиоваскулярного риска у пациентов с АГ.

– Эффективность антигипертензивных препаратов в лечении АГ и предупреждении ее осложнений оценивают прежде всего по их влиянию на жесткие конечные точки клинических исследований, то есть на прогноз больных. Какие данные накоплены на сегодня для препаратов группы БРА в этом отношении?

– Недостаточно выраженное влияние БРА на прогноз больных АГ по сравнению с ИАПФ или другими антигипертензивными препаратами – еще один миф, который не имеет под собой оснований.

Исследование I-PRESERVE, результаты которого использовали при создании этого мифа, было запланировано не для пациентов с АГ, а для больных с диастолической СН, лечение которых на сегодня является одной из наиболее сложных и нерешенных проблем кардиологии. Поэтому отсутствие в этом исследовании снижения риска развития первичной конечной точки (смерти и госпитализаций по СС-причинам) при добавлении БРА к стандартной современной терапии СН (включавшей ИАПФ, бета-блокаторы, антагонист альдостерона спиронолактон) нельзя рассматривать как доказательство отсутствия у препаратов этой группы влияния на жесткие конечные точки. В связи с этим напомним о результатах исследования PER-CHF, в котором современный ИАПФ периндоприл, обладающий доказанной высокой эффективностью в улучшении прогноза у пациентов с АГ высокого риска, не показал улучшения исходов при лечении пациентов с диастолической СН, как и ряд других антигипертензивных препаратов в различных исследованиях.

Не относится к области изучения методов лечения АГ и исследование NAVIGATOR, в котором терапия БРА валсартаном не продемонстрировала явных преимуществ в снижении частоты СС-осложнений у пациентов с начальными метаболическими нарушениями (НТГ) и умеренным кардиоваскулярным риском. Возможно, что именно невысокий кардиоваскулярный риск и относительно короткий для таких пациентов период наблюдения (5 лет) не позволили выявить пользу терапии БРА в этом исследовании. Тем не менее относительный риск развития новых случаев СД 2 типа у пациентов, принимавших БРА, снизился на 14%, тогда как у больных, принимавших гипогликемический препарат натеглинид, не было отмечено такого эффекта, равно как и снижения частоты СС-событий.



Ю.Н. Сиренко

Между тем в исследовании DREAM ИАПФ рамиприл (вспомним прекрасные результаты применения этого препарата в исследовании HOPE у пациентов высокого риска, в том числе с СД) не обеспечил ни дополнительного снижения риска развития СД, ни уменьшения частоты СС-событий у пациентов с НТГ или гипергликемией натощак.

В качестве одного из доказательств отсутствия у БРА эффективности в улучшении прогноза у пациентов с АГ сторонники терапии ИАПФ приводят также результаты метаанализа, проведенного Laura C. van Vark и соавт. (2012) с включением данных рандомизированных исследований, в которых использовали блокаторы РАС (общая численность пациентов – более 158 тыс.). На первый взгляд, данные этого метаанализа свидетельствуют об отсутствии влияния БРА на смертность в отличие от ИАПФ, однако следует учитывать два важных момента. Во-первых, для анализа влияния БРА на общую смертность в этот метаанализ были включены в основном исследования, спланированные для изучения различных органопротекторных эффектов БРА, и далеко не во всех из них уровень общей смертности оценивали в качестве конечной точки. В частности, в исследованиях RENAAL, IDNT, MARVAL изучали ренопротекторные эффекты БРА у пациентов с ДН, в том числе без АГ (MARVAL); в уже упоминавшемся исследовании NAVIGATOR оценивали влияние БРА на риск СС-осложнений и новых случаев СД 2 типа и т.д. Таким образом, это не были специально спланированные исследования с жесткими конечными точками, и, кроме того, данный метаанализ не является прямым сравнением эффективности ИАПФ и БРА относительно их влияния на прогноз.

Между тем результаты крупных авторитетных исследований, в ходе которых осуществляли прямое сравнение (ONTARGET, HIJ-CREATE), не продемонстрировали преимуществ ИАПФ перед БРА в отношении влияния на исходы у пациентов с АГ, включая общую смертность.

В исследовании DETAIL частота достижения первичной конечной точки (изменение скорости клубочковой фильтрации) при использовании ИАПФ и БРА у пациентов с ДН оказалась сопоставимой; в исследовании NAGOYA HEART не было отмечено разницы во влиянии на СС-события при применении БРА и АК у больных АГ и СД, а промежуточные результаты исследования HOMED-VP не показали отличий в достижении первичных конечных точек при приеме ИАПФ, БРА и АК пациентами с АГ.

Таким образом, оценивать эффективность БРА в улучшении прогноза пациентов

Продолжение на стр. 50.

Сартаны в лечении артериальной гипертензии: время оценки реальных результатов

Продолжение. Начало на стр. 49.

с АГ следует, опираясь на результаты специально спланированных исследований, не спекулируя отрывочными данными, полученными в испытаниях, преследовавших иные цели. Использование такого подхода позволит получить реальную картину и правильно оценить роль БРА в лечении пациентов с АГ.

В этом отношении показательны результаты японского исследования JIKEI HEART Study с участием пациентов с АГ высокого риска (сопутствующая ишемическая болезнь сердца, СН, СД или множественные факторы риска), в котором добавление БРА к базовой терапии (ИАПФ, АК, бета-блокаторы и другие препараты) обеспечило достоверное уменьшение риска развития первичной суммарной конечной точки, включающей сердечные, церебральные и почечные осложнения. В исследовании NII-CREATE добавление к стандартной терапии больных АГ и ишемической болезнью сердца БРА на протяжении 5 лет обеспечило снижение риска развития основных СС-осложнений на 21% в подгруппе пациентов со сниженной функцией почек. Анализ вторичных конечных точек показал преимущества БРА перед стандартной терапией (включающей в том числе ИАПФ) в отношении снижения вероятности развития новых случаев СД (разница – 63%). При этом побочные эффекты достоверно реже регистрировались в группе БРА, в первую очередь за счет снижения частоты кашля, наблюдающегося при использовании ИАПФ.

Наконец, авторы недавнего крупного метаанализа включившего более 25 тыс. пациентов с АГ – J. Roy и соавт. (The Journal of Clinical Hypertension Vol 14, No 7, July 2012) сделали вывод об отсутствии разницы в отношении уровня смертности, частоты развития коронарной болезни, инсульта и хронической болезни почек у больных, принимавших ИАПФ и БРА.

– **Какие основные выводы в отношении преимуществ БРА перед другими антигипертензивными препаратами можно сделать на основании результатов клинических исследований и их использования в клинической практике?**

– К основным преимуществам БРА относятся наличие позитивных метаболических эффектов, что означает возможность их применения у пациентов с нарушениями углеводного и липидного обмена, в том числе с СД 2 типа, а также лучшая переносимость, обеспечивающая более высокую приверженность пациентов к лечению.

В исследовании G. Mancía (2011) показано, что наиболее низкая частота отмены антигипертензивных препаратов при лечении АГ характерна для БРА при использовании как в монотерапии, так и в сочетании с диуретиками. Метаанализ VPLTTC (2008), в котором анализировали возрастные особенности снижения АД и риск развития побочных эффектов при применении антигипертензивных лекарственных средств разных групп, показал, что БРА являются наиболее предпочтительными препаратами для пациентов любого возраста, включая пожилых.

Учитывая, что применение БРА обеспечивает сопоставимое с другими антигипертензивными препаратами снижение АД, а также принимая во внимание появление на фармацевтическом рынке генерических, доступных по ценовым характеристикам сартанов (как монопрепаратов,

так и фиксированных комбинаций с другими антигипертензивными средствами), вышеперечисленные преимущества являются вескими аргументами в пользу выбора препаратов этой группы в ряде клинических ситуаций.

– **Существуют ли на сегодня проблемы, связанные с безопасностью применения БРА?**

– К профилю безопасности любых препаратов всегда необходимо относиться крайне серьезно, однако эта проблема для БРА не является более острой по сравнению с другими антигипертензивными лекарственными средствами. Вопросы, связанные с «инфарктным парадоксом» БРА, были исчерпаны несколько лет назад после появления результатов нескольких метаанализов, посвященных изучению этой проблемы, в том числе метаанализа R. Tsuyuki и соавт. (2006), который не продемонстрировал увеличения риска развития инфаркта миокарда на фоне лечения БРА по сравнению с терапией ИАПФ. Более того, один из таких метаанализов показал сопоставимую эффективность БРА и ИАПФ в предупреждении развития инфаркта миокарда и более высокую – у БРА в отношении профилактики инсульта (Reboldi et al., 2008), который, без сомнения, является более значимым в социальном плане заболеванием, учитывая высокую частоту и тяжесть инвалидизации, нередко сопряженной с полной утратой трудоспособности таких больных.

Результаты другого крупного метаанализа, проведенного S. Bangalore и соавт. (2010) с включением результатов исследований, проводившихся с 1950 по 2010 г. с участием 324 168 пациентов, принимавших БРА, опровергли опасения экспертов по поводу возможного увеличения риска развития опухолевой патологии на фоне приема этих препаратов, и сегодня нет никаких оснований для отказа от долгосрочного применения БРА у пациентов с различными рисками, нуждающихся в наиболее тщательном и осторожном подборе антигипертензивной терапии.

– **На какие нюансы применения БРА в лечении АГ следует обратить внимание практических врачей?**

– Думаю, что наблюдательный и добросовестный специалист всегда сможет индивидуализировать антигипертензивную терапию самого трудного пациента, взвесив возможные риски и пользу от назначения и сочетания препаратов в конкретном случае. Напомню, что комбинированная антигипертензивная терапия, позволяющая улучшить контроль АД уже на первых этапах лечения, означает также возможность снижения доз препаратов и, как следствие, – уменьшения риска развития побочных эффектов. Такой подход сегодня является стандартной тактикой лечения для большинства пациентов с АГ. В настоящее время в Украине уже доступны фиксированные комбинации БРА с другими антигипертензивными препаратами – АК и диуретиками. Как уже упоминалось, комбинация БРА и тиазидного диуретика является одной из наиболее широко используемых в Европе. В Украине, в частности, появилась фиксированная комбинация ирбесартана и гидрохлортиазида (препарат Ко-Ирбесан), что расширило возможности выбора для практических врачей и больных АГ.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Препарат Ксарелто® рекомендован для использования в качестве монотерапии тромбоза глубоких вен, а также профилактики рецидивов этого заболевания и тромбоза легочной артерии

25 июля 2012 года, г. Берлин (Германия). Пероральный антикоагулянт Ксарелто® (ривароксабан) производства компании Bayer HealthCare был рекомендован Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) для применения в масштабах Национальной системы здравоохранения (National Health Service, NHS, Великобритания) в качестве монотерапии для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), а также профилактики рецидивов этого заболевания и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) после острого ТГВ у взрослых пациентов. В мае этого года NICE уже рекомендовал Национальной системе здравоохранения Великобритании применять Ксарелто® для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, не связанной с центральной нервной системой, у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Заявление было сделано вскоре после того, как NICE опубликовал клинические рекомендации по лечению венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в которых указывается, что ненадлежащее выявление и лечение данного заболевания может привести к тяжелым последствиям для больных, включая смертельный исход.

После публикации рекомендаций в отношении ривароксабана пациентам с ТГВ может быть назначено лечение только одним лекарственным средством (вместо существующей комбинированной терапии двумя препаратами – низкомолекулярным гепарином, вводимым инъекционно, и антагонистом витамина К, например, варфарином). Оценочный комитет (Appraisal Committee) признал существование ограничений для применения комбинированной терапии двумя лекарственными средствами и отметил преимущества лечения ривароксабаном: отсутствие необходимости проведения систематического контроля международного нормализованного отношения, а также удобство ввиду перорального приема препарата.

Решение NICE было принято после тщательной оценки клинических свойств и экономической выгоды применения ривароксабана с учетом данных

международных рандомизированных исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-EXT.

NICE опубликовал Окончательное оценочное решение (Final Appraisal Determination, FAD), рекомендуя представителям Национальной системы здравоохранения Англии и Уэльса в 90-дневный срок включить Ксарелто® в больничные списки лекарственных препаратов, чтобы клиницисты имели возможность назначать этот препарат пациентам при наличии соответствующих показаний.

В ривароксабане (Ксарелто®)

Ривароксабан – пероральный антикоагулянт, который был создан в лабораториях Bayer HealthCare в г. Вупперталь (Германия) и в настоящее время совместно разрабатывается компаниями Bayer HealthCare и Janssen Research & Development, LLC. Для препарата свойственны быстрое начало действия, прогнозируемый дозозависимый эффект и высокая биодоступность; ривароксабан не требует регулярного лабораторного мониторинга; характеризуется минимальным лекарственным и пищевым взаимодействием.

Благодаря широкой программе клинических исследований данный препарат стал наиболее изученным пероральным прямым ингибитором фактора Ха. В испытаниях принимали участие более 75 тыс. пациентов, которым была проведена профилактика и лечение ривароксабаном венозных и артериальных тромбоэмболических нарушений, сопутствующих различным острым и хроническим заболеваниям – ВТЭ у взрослых пациентов, которые перенесли большие ортопедические оперативные вмешательства на нижних конечностях; инсульта у больных фибрилляцией предсердий; инсульта и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, вторичная профилактика острого коронарного синдрома.

Дополнительная информация о тромбозах на сайте: www.thrombosisadviser.com.

Информация о лекарственном средстве.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Ривароксабан («Байер») значно зменшує рівень смертності серед пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST

27 серпня 2012 р., м. Мюнхен (Німеччина). Результати аналізу основних підгруп дослідження ATLAS ACS 2-TIMI 51, проведеного серед 7817 пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) та нещодавно перенесеним інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), продемонстрував, що додавання перорального антикоагулянта Ксарелто® (ривароксабану) у дозі 2,5 мг двічі на добу до стандартної антитромбоцитарної терапії порівняно із проведенням лише антитромбоцитарної терапії значно знижує рівень смертності, зокрема, зменшує комбінований основний показник ефективності (смерть, пов'язану з серцево-судинною подією, інфаркт міокарда або інсульт). Ризик серйозної кровотечі за шкалою TIMI (не пов'язаної з операцією аортокоронарного шунтування) під час застосування ривароксабану дещо підвищувався. Але важливим фактом є те, що під час прийому препарату частота кровотеч із летальним наслідком не збільшилась. Ці результати представила на конгресі ESC 2012 (Європейського товариства кардіології) доктор Джессіка Мега з групи вивчення TIMI.

За словами старшого дослідника групи вивчення TIMI медичного факультету Гарвардського університету (США) та головного дослідника групи вивчення ривароксабану ATLAS ACS доктора К. Майкла Гібсона, «близько 30% хворих на ГКС мають діагноз STEMI, а у пацієнтів зі STEMI ймовірність вторинних ускладнень, які загрожують життю, під час госпіталізації є найвищою. Окрім того, ризик залишається високим навіть після стабілізації стану хворого й виписки його з лікарні. Результати дослідження підтверджують, що додавання ривароксабану двічі на день до стандартної антитромбоцитарної терапії одразу після того, як стан пацієнта стабілізувався, призводить до значного зменшення ризику смерті».

ГКС – поширений стан, який є загрозливим для життя пацієнта та настає у разі блокування коронарної артерії (наприклад, тромбом) і порушення кровопостачання серця. STEMI зазвичай зумовлюється виникненням тромбу, який повністю перекриває коронарну артерію; у результаті це призводить до пошкодження та некрозу тканини серцевого м'яза.

Під час ГКС формування тромбу відбувається двома шляхами: внаслідок активації тромбоцитів та в результаті утворення тромбіну. За гострої фази ГКС задіяні обидва механізми. Зазвичай пацієнти отримують комбіновану терапію антитромбоцитарними засобами та парентеральними антикоагулянтами лише під час гострої фази. Проте надмірне виділення тромбіну виявлено у пацієнтів зі стабілізованим станом навіть через 12 міс після нападу ГКС, що може свідчити про постійний стан гіперкоагуляції. Сучасним стандартом вторинної профілактики після ГКС є подвійна антитромбоцитарна терапія. Але таким чином здійснюється вплив лише на одну причину тромбоутворення – активацію тромбоцитів. Ривароксабан діє на фактор згортання крові Ха – ключовий механізм запуску генерації тромбіну. Таким чином, додавання ривароксабану до стандартної терапії дає можливість більшою мірою запобігти утворенню артеріального тромбу, впливаючи на обидва шляхи тромбоутворення.

Інформація про лікарський засіб. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників.