

Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний – возможности терапии телмисартаном

Т.В. ПАВЛОВА,
Д.В. ДУПЛЯКОВ
Самарский областной
клинический
кардиологический
диспансер, г. Самара

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной смерти более одного миллиона россиян ежегодно. В первую очередь это обусловлено чрезвычайно высоким (до 40% всего населения РФ) распространением артериальной гипертензии (АГ) и неадекватным ее контролем у большинства пациентов. При этом именно неконтролируемая АГ – основная причина развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) (1).

В настоящее время не вызывает сомнения, что важную роль в патогенезе АГ играет повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в кровяном русле и тканях, а высокая активность ренина и повышенный уровень ангиотензина II (АТ II) в плазме крови являются предикторами неблагоприятного прогноза у этих больных. АТ II реализует свое действие через специфические рецепторы. Наиболее изучены функции трех типов рецепторов АТ II,

каждый из которых регулирует в клетках разнонаправленные процессы. Так, через воздействие на АТ₁-рецепторы реализуются негативные эффекты АТ II, такие как вазоконстрикция, рост и пролиферация клеток, увеличение выработки альдостерона и катехоламинов, задержка натрия и воды, увеличение синтеза эндотелина-1. Стимуляция АТ₂-рецепторов, наоборот, ведет к вазодилатации, торможению пролиферации клеток, увеличению выработки оксида азота и натрийурезу. С воздействием на АТ₄-рецепторы связывают ингибирование активатора плазминогена I типа (2-5).

Вследствие высокой значимости РААС в формировании и прогрессировании большинства ССЗ, необходимость блокады патологических эффектов АТ II стала общепризнанной и считается одним из определяющих направлений современной кардиологии. Эффекты ИАПФ связываются с блокадой образования АТ II (в первую очередь с рецепторами типа АТ₁), что препятствует вазоконстрикции, активации факторов роста, воздействующих на кардиомиоциты, сосудистую стенку, почеч-

ный мезангий, нейроны головного мозга. В то же время и многолетний опыт применения ИАПФ, и углубленное изучение РААС привели к заключению о целесообразности поиска новых фармакологических методов блокады эффектов АТ II (5). Основанием для этого послужили следующие данные:

- образование АТ II из АТ I может происходить и без участия АПФ (кининазы II), что обуславливает эффект «ускользания» от воздействия ИАПФ;
- АПФ – неспецифический фермент, который также принимает участие в биосинтезе и катаболизме целого ряда веществ, приводя к повышению их уровней в плазме и активности, что может сопровождаться развитием таких побочных явлений, как сухой кашель и ангионевротический отек;
- ИАПФ нарушают стимуляцию не только рецепторов подтипа АТ₁, но и АТ₂, связь АТ II с которыми сопровождается вазодилатацией, уменьшением апоптоза и регенерации тканей (6).

Все вышесказанное послужило основой для разработки нового класса препаратов, блокирующих работу РААС. В конце 80-х – начале 90-х годов XX века были синтезированы лекарственные препараты, которые оказывают более селективное и специфическое влияние на РААС – блокируют АТ₁-ангиотензиновые рецепторы.

Таким образом, блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (БРА) обладают рядом важных преимуществ перед ИАПФ. Все это делает

Национальные российские рекомендации (2008) по диагностике и лечению АГ в качестве основной цели ее лечения указывают максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. При выборе антигипертензивных препаратов необходимо в первую очередь учитывать их влияние на риск развития ССО и сердечно-сосудистой смерти (ССС). Наиболее активно изучаемым в этом плане БРА является телмисартан.

их применение для лечения АГ чрезвычайно перспективным. И если на заре применения БРА внимание привлекали низкая частота нежелательных эффектов, сопоставимая с плацебо, и удобство применения, то по мере накопления клинического опыта было установлено, что БРА улучшают выживаемость у больных АГ с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), нарушением почечной функции, сахарным диабетом (СД), ХСН, цереброваскулярным поражением. БРА снижают частоту как первого цереброваскулярного события (7), так и повторных инсультов (8); предупреждают развитие микроальбуминурии или протеинурии у больных как с диабетической, так и с недиабетической нефропатией (9, 10) и задерживают развитие конечной стадии почечной недостаточности.

Однако не все представители этого класса лекарственных препаратов одинаково эффективны в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это может быть обусловлено способностью некоторых БРА активировать ядерные PPAR- γ -рецепторы, что играет огромную роль в лечении АГ, метаболического синдрома, СД 2 типа. Этот эффект характерен в первую очередь для телмисартана (11, 12).

Телмисартан относится к числу последних непептидных БРА. Он обладает непосредственным эффектом, т.е. не является пролекарством. Его метаболиты фармакологически неактивны. Метаболизм телмисартана происходит в печени без участия изоэнзимов цитохрома P-450, что исключает возможность его взаимодействия с препаратами, метаболизируемыми данным образом. По сравнению с другими препаратами данной группы его характеризуют наибольшая специфичность в отношении рецепторов типа AT₁, длительный период полувыведения, обеспечивающий стойкий антигипертензивный эффект в течение суток при однократном приеме в дозе 40-80 мг (13). Действуя как частичный агонист PPAR- γ -рецепторов, телмисартан лишен

побочных эффектов глитазонов (задержка жидкости, отеки, сердечная недостаточность) и, ингибируя реабсорбцию натрия, способствует снижению массы тела, что открывает перспективу разработки нового класса препаратов, для лечения метаболического синдрома и СД 2 типа, в патогенезе которых участвуют РААС и PPAR- γ -рецепторы (14).

Национальные российские рекомендации (2008) по диагностике и лечению АГ в качестве основной цели ее лечения указывают максимальное снижение риска ССО и смерти от них (15). При выборе антигипертензивных препаратов необходимо в первую очередь учитывать их влияние на риск развития ССО и сердечно-сосудистой смерти (ССС). Наиболее активно изучаемым в этом плане БРА является телмисартан. В марте 2008 г. были доложены результаты исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) – рандомизированного двойного слепого многоцентрового международного исследования по сравнению эффективности телмисартана, рамиприла и их комбинации на прогноз у пациентов с высоким риском ССО (16, 17).

Задачами исследования ONTARGET было доказать, что терапия телмисартаном не уступает терапии рамиприлом по влиянию на риск ССО, а комбинация препаратов более эффективна, чем монотерапия рамиприлом. В исследовании принимали участие 25620 пациентов в возрасте 55 лет и старше из Европы, Азии, Африки, которым в течение 5,5 года к предшествующей терапии дополнительно назначали телмисартан в дозе 80 мг/сут. либо ИАПФ рамиприл в дозе 10 мг/сут., или комбинацию телмисартана (80 мг/сут.) и рамиприла (10 мг/сут.). У всех пациентов было диагностировано одно из следующих заболеваний: ИБС, перенесенный МИ или транзиторная ишемическая атака, СД 2 типа с признаками органических поражений, заболевания периферических артерий.

На фоне назначения рамиприла

к концу периода наблюдения систолическое АД (САД) снизилось на 6,0 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – на 4,6 мм рт. ст.; применение телмисартана снижало САД и ДАД на 6,9 и 5,2 мм рт. ст. соответственно. Наиболее значимое снижение было отмечено при назначении комбинации телмисартана и рамиприла: САД на 8,4 мм рт. ст., а ДАД – на 6,0 мм рт. ст.

Однако несмотря на разницу в снижении АД в разных группах терапии, влияние на общую первичную конечную точку – все случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, МИ и госпитализации по поводу ХСН – было одинаковым. Между группами не было различий как по влиянию на общую первичную конечную точку, так и на ССС, случаи ИМ, МИ и госпитализации по причине ХСН и смерть от всех причин.

Не наблюдалось достоверных различий между группами по достижению таких вторичных конечных точек, как реваскуляризация, госпитализация по поводу ИБС, прогрессирование и новые случаи ИБС, новые случаи СД, ХСН, новые случаи фибрилляции предсердий. В то же время ухудшение функции почек и развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) с гемодиализом значительно чаще регистрировалось в группе комбинированной терапии телмисартаном и рамиприлом.

Важным отличием телмисартана была его отличная переносимость, превосходящая таковую в группе монотерапии рамиприлом и особенно при назначении комбинации ИАПФ и БРА.

Исследование ONTARGET показало, что комбинированная терапия достоверно не снижает частоту первичной конечной точки по сравнению с монотерапией рамиприлом, но чаще приводит к развитию нежелательных явлений – гипотензии, включая синкопе, нарушению функции почек, развитию ХПН.

Таким образом, гипотеза, которая лежала в основе этого исследования, – «телмисартан будет не хуже в профилактике осложнений у боль-



ных с высоким риском их развития» – подтвердилась при лучшей переносимости лечения телмисартаном. А вот давно обсуждаемая потенциальная эффективность при сочетанном применении ИАПФ с БРА, особенно для усиления независимых от АД положительных механизмов, не только не подтвердилась, но и оказалась более опасной в плане развития нежелательных явлений.

Исследование ONTARGET имеет важнейшее практическое значение, так как его результаты показали, что для лечения больных высокого сердечно-сосудистого риска есть реальная альтернатива ИАПФ – БРА телмисартан.

Новой вехой в определении места БРА телмисартана при лечении ССЗ стало исследование TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) – рандомизированное двойное слепое многоцентровое международное исследование эффективности телмисартана и плацебо на фоне предшествующей терапии на прогноз у пациентов с высоким риском ССО, которые не переносят лечение ИАПФ (18). Оно было частью международного исследования ONTARGET и включало 5926 пациентов. Непереносимость ИАПФ проявлялась в виде кашля (88,2%), симптомной гипотонии (4,1%), ангионевротического отека или анафилаксии (1,3%), нарушения функции почек (1,0%) и других причин (8,3%).

В течение 5,5 года к предшествующей терапии эти пациенты дополнительно получали БРА телмисартан в дозе 80 мг/сут. либо плацебо. Во время исследования при необходимости всем пациентам назначались другие антигипертензивные препараты (кроме БРА), статины, антиагреганты.

Основной вопрос исследования TRANSCEND был сформулирован следующим образом: поможет ли добавление к лечению телмисартана у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, которые не переносят терапию ИАПФ, дополнительно уменьшить вероятность развития серьезных ССО и смерти от них? В исследовании оценивалась комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка, включавшая ССС, ИМ, МИ, госпитализацию по поводу ХСН. Кроме того, оценивались вторичные конечные точки: частота новых случаев ХСН, процедур реваскуляризации, новых (впервые диагностированных) случаев СД, фибрилляции предсердий, ГЛЖ, онкологические заболевания, приступы стенокардии с госпитализацией и динамикой на электрокардиограмме, все госпитализации, связанные с ССЗ, и общая смертность. Эти вторичные конечные точки, особенно ГЛЖ, важны для того, чтобы оценить, действительно ли изучаемая терапия обладает защитным действием в отношении сердечно-сосудистой системы, которое выходит за рамки простого снижения АД.

Исходно пациенты, распределенные в группы телмисартана и плацебо, получали одинаковое лечение. Однако к концу исследования для контроля АД пациентам из группы плацебо врачи вынуждены были достоверно чаще назначать другие антигипертензивные препараты, такие как диуретики, антагонисты кальция и β-адреноблокаторы (у 7,5% vs 5,3%; $p = 0,002$), в то время как прием телмисартана позволил контролировать АД без увеличения количества принимаемых антигипертензивных препаратов. Статины и антиагреганты использовались у всех пациентов одинаково часто.

Перед началом исследования у пациентов группы телмисартана и плацебо было одинаковое АД – 141/82 мм рт. ст. К окончанию периода наблюдения разница в снижении АД между группами телмисартана и плацебо составила 4/2 мм рт. ст. и не достигла статистической достоверности, т.е. снижение АД на фоне приема телмисартана и плацебо было сопоставимым и позволило выявить истинную эффективность телмисартана без учета снижения АД.

Риск развития ССС, ИМ, МИ или госпитализации по поводу ХСН был меньше в группе телмисартана, чем в группе плацебо, хотя различие не было статистически достоверным (15,7% vs 17,0%; $p = 0,216$). Однако при исключении из комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки госпитализации по поводу ХСН было доказано, что лечение телмисартаном в течение 5 лет позволило достоверно более эффективно предупреждать развитие смерти от ССЗ, ИМ и МИ.

При анализе вторичной сердечно-сосудистой конечной точки выявлена способность телмисартана эффективно предотвращать развитие новых случаев ГЛЖ. Пациенты группы телмисартана достоверно реже нуждались в госпитализации вследствие ССЗ. Макрососудистые (ССС, ИМ или МИ) и микрососудистые осложнения (лазерная терапия ретинопатии, увеличение креатинина плазмы крови в 2 раза, новые случаи макроальбуминурии или диализа) развивались на фоне

Телмисартан относится к числу последних непептидных БРА. По сравнению с другими препаратами данной группы его характеризуют наибольшая специфичность в отношении рецепторов типа AT1, длительный период полувыведения, обеспечивающий стойкий антигипертензивный эффект в течение суток при одноразовом приеме в дозе 40-80 мг. Действуя как частичный агонист PPAR-γ-рецепторов, телмисартан лишен побочных эффектов глитазонов (задержка жидкости, отеки, сердечная недостаточность) и, ингибируя реабсорбцию натрия, способствует снижению массы тела, что открывает перспективу разработки нового класса препаратов, для лечения метаболического синдрома и СД 2 типа, в патогенезе которых участвуют РААС и PPAR-γ-рецепторы.





Доказанная защита Ваших пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений!¹

Пациентам:

- с сахарным диабетом
- с периферическим атеросклерозом¹

МИКАРДИС 
ТЕЛМИСАПТАН

Максимальная ЗАЩИТА органов-мишеней, контроль АД в течение 24 часов

Программа ONTARGET: крупнейшее глобальное исследование с сартаном на «конечные точки» (более 25 000 пациентов, 5,5 лет)¹

Информация по медицинскому применению препарата Микардис®.
Торговое название: Микардис® (Miconardis®). Регистрационный номер: П №015387/01 от 15.12.09. Международное непатентованное название: Телмисартан (Telmisartan). Лекарственная форма: таблетки.
Состав: в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисартана.
Показания к применению: артериальная гипертензия, снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.
Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата; беремен-

ность, период кормления грудью; выраженные нарушения функции печени; первичный гипералдостеронизм; возраст до 18 лет; наследственная непереносимость фруктозы. **Взаимодействие:** Микардис® может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. **Дозировка и назначение:** Взрослые: начальная рекомендованная доза Микардис® — 40 мг один раз в сутки. В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, максимальная рекомендованная доза Микардис® может быть увеличена до 80 мг один раз в сутки. **Важные замечания:** режим дозирования не требует изменений. **Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности:** рекомендованная доза — 1 таблетка препарата Микардис® 80 мг, 1 раз в сутки. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД. **Побочные действия:** головокружение, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, ангина, вертеброгенная радикулопатия, вынужденное снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия,

боль в груди, диспепсия, боли в животе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, боль в спине, симптомы, подобные гриппу, инфекция мочевыводящей системы, повышенная концентрация креатинфосфокиназы, токсическая слепота и др. **Форма выпуска:** таблетки по 40 и 80 мг. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С и в защищенной от влаги среде. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 4 года. **Упаковка:** блистеры по рецепту врача.

Микардис® (Телмисартан). Рег. номер П №015915/01 от 22.07.2009 г. (Телмисартан + гидрохлоротиазид). Подробную информацию о препарате см. инструкцию по медицинскому применению.

References: 1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high-risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.

лечения телмисартаном значительно реже (у 17,7% больных vs 19,8% на плацебо; $p = 0,049$). У меньшего числа пациентов, лечившихся телмисартаном, по сравнению с группой плацебо, наблюдались все макро- и микрососудистые осложнения, включая микроальбуминурию (25,1% vs 29,0%; $p = 0,001$). Через 5,5 года наблюдения выявлено, что пациенты достоверно реже прерывали лечение телмисартаном по сравнению с плацебо ($p = 0,05$). Другие причины прекращения участия в исследовании (обмороки, нарушение функции почек, кашель, ангионевротический отек, диарея и т.д.) на фоне лечения телмисартаном и приема плацебо не различались.


К настоящему времени уже получены результаты мета-анализа исследований TRANSCEND и PROFESS (18, 19). Показано, что терапия телмисартаном приводит к достоверному снижению риска развития ИМ, инсульта и ССС по сравнению с плацебо у всех пациентов с высоким и очень высоким риском ССО независимо от исходной величины АД. Преимущество телмисартана проявляется уже через 6 мес. терапии и только увеличивается с каждым годом. Добавление в состав комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки госпитализации по поводу ХСН не уменьшает эффективность телмисартана. Терапия им

действенно предотвращает риск развития ИМ, МИ, ССС и госпитализации по поводу ХСН по сравнению с плацебо ($p = 0,026$). При этом выраженный эффект появляется уже через 6 мес. лечения. Больные, получавшие телмисартан, достоверно реже госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам – на 15% ($p = 0,028$). Телмисартан продемонстрировал хорошую толерантность у больных с непереносимостью ИАПФ.

Таким образом, лечение телмисартаном сокращает относительный риск развития ИМ, МИ и ССС на 13% ($p = 0,048$); эффективно предотвращает развитие ГЛЖ, уменьшает вероятность развития всех макро- и микрососудистых осложнений, снижает вероятность госпитализации из-за ССЗ; отлично переносится пациентами, имевшими на фоне лечения ИАПФ кашель или ангионевротический отек.

По результатам исследования ONTARGET/TRANSCEND в октябре 2009 г. FDA (США) одобрила применение телмисартана для снижения риска ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у больных старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, которые не способны принимать ингибиторы АПФ. В ноябре 2009 г. Европейская комиссия (ЕМЕА) зарегистрировала новое показание

для этого представителя сартанов: телмисартан рекомендуется для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости у больных с клиническими проявлениями атеротромботических заболеваний (ИБС, инсульт, поражение периферических артерий) и СД 2 типа с документированными органами поражениями. Таким образом, телмисартан стал первым препаратом из класса БРА, рекомендованным для назначения больным с высоким сердечно-сосудистым риском.

Благодаря оптимальному сочетанию хорошей переносимости, органопротекции, благоприятного метаболического профиля и доказанного в клинических исследованиях снижения риска развития осложнений телмисартан следует рассматривать как средство первого выбора для многих больных с повышенным артериальным давлением. Полученные в исследованиях ONTARGET/TRANSCEND доказательства того, что телмисартан не уступает ИАПФ рамиприлу в эффективности при лечении больных с высоким риском осложнений, делает его первым и единственным представителем класса БРА, получившим официальное показание для применения у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. 

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45-50.
2. Timmermans P.B., Smith R.D. Angiotensin II receptor subtypes: selective antagonists and functional correlates. Eur Heart J 1994; 15 (Suppl. D): 79-87.
3. Dzau V.J. Molecular biology of angiotensin II biosynthesis and receptors. Can J Cardiol 1995; 8 (Suppl. F): 21-26F.
4. Unger Th. Pharmacological properties of angiotensin II antagonists: examining the therapeutic implications. JRAAS 2001; 2 (Suppl. 2): 4-7.
5. Oliverio M.I., Coffman T.M. Angiotensin II receptors: new targets for antihypertensive therapy. Clin Cardiol 1997; 20 (1): 3-6.4.
6. Gohlke P., Pees C., Unger Th. AT2 receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSR by a kinin-dependent mechanism. Hypertension 1998; 31: 349-55.
7. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
8. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36: 1218-26.
9. Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005; 366: 2026-33.
10. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004; 351: 1952-61.
11. Benson S.C., Pershad Singh H.A., Ho C.I. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-modulating activity. Hypertension 2004; 43: 993-1002.
12. Yamagishi S., Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartin due to its unique PPAR-g-inducing property. Med Hypotheses 2005; 64: 476-8.
13. Burnier M. Telmisartan: a different angiotensin II receptor blocker protecting a different population? Journal of International Medical Research 2009, 37: 6; 1662-1679.
14. Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S. et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan / Vascular Health and Risk Management 2010; 6: 113-133.
15. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6). Прил. 2.
16. ONTARGET Investigators Yusuf S., Teo K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358 (15): 1547-59.
17. Cowan B.R., MBChB, Young A. et al. Left ventricular mass and volume with Telmisartan, Ramipril, or combination in patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (ONTARGET) American Journal of Cardiology 2009; 104 (11): 1484-1489.
18. TRANSCEND Investigators, Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372 (9644): 1174-83.
19. Diener H-C. Preventing stroke: the PROFESS, ONTARGET, and TRANSCEND trail programs. Journal of Hypertension, 2009; 27: Suppl. 5, S31-S36.