

Роль телмисартана в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

М.Н.Мамедов

ФГУ Государственный научно-
исследовательский центр профилактической
медицины Росмедтехнологий

Портрет пациента с высоким сердечно-сосудистым риском

Неблагоприятная демографическая ситуация в России определяется не только низкими показателями рождаемости, но и высокой частотой преждевременной смертности трудоспособного населения, прежде всего, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Уровень смертности от ССЗ в России превышает аналогичные показатели большинства стран Европы и Северной Америки и достигает 48% всех смертей у мужчин и 66,2 % смертей у женщин (в среднем 56%). Среди ССЗ лидирующее место в группе причин смерти занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 49,3% и цереброваскулярные заболевания – 35,3% [1]. Одной из причин высокой заболеваемости и смертности от ССЗ является отсутствие полноценной программы первичной и вторичной профилактики, то есть своевременного выявления и коррекции факто-

ров риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных нарушений [2]. Доказано, что стратегия высокого риска, подразумевающая выявление лиц высокого риска развития ССЗ и снижение уровней факторов риска за счёт профилактических и лечебных мероприятий, является эффективным методом профилактики ССЗ. Эти мероприятия, как правило, проводятся врачами амбулаторно-поликлинического звена [3].

Согласно результатам серии клинических исследований, проведённых в ГНИЦ ПМ, факторы риска в изолированном виде встречаются только в 10–15% случаев. Так, среди пациентов, страдающих артериальной гипертонией (АГ), 15% имели её сочетание с нарушением липидного обмена или ожирением, тогда как сочетание трёх и более факторов риска встречается у 64% пациентов. Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что развитие или течение ССЗ оказывается значительно хуже при сочетании нескольких, даже умеренно выраженных факторов риска по сравнению с одним высоким фактором риска. В частности, исследование PROCAM показало, что сочетание двух и более факторов ССЗ приводит к значительному увеличению числа инцидентов внезапной смерти и инфаркта миокарда (200 случаев среди 1000 больных в течение 8 лет) [3].

В 90-х годах прошлого столетия были разработаны несколько методов оценки суммарного сердечно-сосудистого риска, которые позволяют прогнозировать и проводить первичную профилактику ССЗ в зависимости от наличия и выраженности тех или иных основных факторов риска. Существует несколько моделей оценки суммарного сердечно-сосудистого риска: фрамингемская шкала, компьютерная программа PROCAM и европейская модель SCORE. Основной отличительной чертой этих моделей является прогнозируемые конечные точки. Фрамингемская шкала риска, разработанная в США, позволяет прогнозировать смертельные и не смертельные случаи ИБС в ближайшие 10 лет как у мужчин, так и у женщин. Немецкая компьютерная программа PROCAM оценивает риск развития осложнений ИБС (ИМ, внезапная смерть) в ближайшие 8 лет у мужчин и у женщин в постменопаузальном периоде. Европейская шкала риска SCORE позволяет прогнозировать 10-летний риск смерти от инфаркта миокарда, мозгового инсульта и поражения периферических артерий. Последняя шкала нашла широкое применение в нашей стране по двум причинам. Во-первых, в разработке этой шкалы

использованы результаты российских эпидемиологических исследований. Во-вторых, в отличие от первых двух моделей шкала риска SCORE позволяет прогнозировать смертельные осложнения всех ССЗ, связанных с атеросклерозом. Для расчёта риска учитывается два немодифицируемых (пол, возраст) и три модифицируемых факторов риска (статус курения, систолическое АД и общий ХС). Несмотря на то что в прогнозировании риска учитывается ограниченное количество факторов риска, суммарный риск имеет достоверную корреляционную связь с метаболическими факторами риска, включая абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемию, гипергликемию и низкий уровень ХС ЛВП. Другими словами, высокий сердечно-сосудистый риск, обусловленный выраженностью гиперхолестеринемии и АГ, а также табакокурением часто ассоциируется с другими факторами риска, которые увеличивают вероятность развития осложнений ССЗ. Однако необходимо отметить, что эти шкалы применяются только у лиц, имеющих факторы риска без ССЗ, связанных с атеросклерозом. Документированные ССЗ подразумевают наличие очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, следовательно, нет необходимости определения суммарного риска по шкале [2, 3].

Согласно результатам российского популяционного исследования ПРИМА, каждый пятый взрослый горожанин имеет высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Наибольшее число лиц с высоким риском выявлено среди респондентов в старших возрастных группах: 17% в 50–59 лет и 43,1% в 60–69 лет, среди лиц в возрасте 30–49 лет высокий риск выявляется менее чем в 10% случаев. В клинической практике ситуация несколько отличается. Так, у лиц с сочетанием двух и более факторов риска ССЗ в 60% случаев выявляют высокий сердечно-сосудистый риск. Наряду с этим в момент первичного обращения у каждого второго пациента диагностируется ИБС [4].

Профилактические мероприятия для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний: обоснование применения сартанов

Сегодня эксперты сходятся во мнении, что борьба с факторами риска должна быть очень активной, обеспечивая, по возможности, их полное устранение. Это особенно важно для лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Наряду с коррекцией некоторых поведенческих факторов риска, включая табакокурение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни и нарушения питания, необходимо проведение лекарственной терапии гиперлипидемии, АГ, нарушения углеводного обмена. Интенсивность терапии зависит от выраженности индивидуального суммарного сердечно-сосудистого риска и наличия ССЗ [1, 2].

В соответствии с задачами медикаментозной коррекции, используются следующие группы лекарственных препаратов:

1. Антигипертензивные препараты (тиазидные и тиазидоподобные диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II).
2. Гиполипидемические средства (статины и фибраты).
3. Ингибиторы агрегации тромбоцитов (аспирин и клопидогрел).
4. Антигипергликемические препараты (метформин).

Известно, что основными требованиями, предъявляемыми к современному антигипертензивному препарату являются:

- Доказательная база с достоверным изменением твёрдых конечных точек.
- Достижение целевых уровней при минимальном побочном действии.

- Положительный или нейтральный метаболический эффект [3].

В настоящее время медикаментозное воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) можно считать устоявшейся терапевтической методикой, применяемой для лечения АГ и профилактики ССЗ [5]. По механизму действия антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны) несколько отличаются от ингибиторов АПФ. Если ингибиторы АПФ уменьшают эффекты АТ II путём блокирования последнего этапа превращения АТ I в АТ II, то сартаны не препятствуют образованию и циркуляции АТ II, но специфически ингибируют его связывание с АТ₁-рецепторами [6].

История создания сартанов связана с уточнением роли различных рецепторов АТ II, благодаря чему и появились альтернативные по отношению к ингибиторам АПФ подходы к блокаде РААС – через АТ₁-рецепторную систему. Известно что АТ II реализует свои эффекты через два типа рецепторов – АТ₁ и АТ₂. Стимуляция последних приводит к вазоконстрикции и повышению АД, реабсорбции натрия в почечных канальцах, увеличению выработки вазопрессина, пролиферации клеток (в том числе миоцитов в сосудах и сердце). С другой стороны, при абдоминальном ожирении увеличивается экспрессия генов АТ₁-рецепторов, что способствует усиленной реализации отрицательных эффектов АТ II. Сартаны блокируют только АТ₁-рецепторы при сохранении способности циркулирующего АТ II взаимодействовать с АТ₂-рецепторами, что способствует дополнительным органопротективным эффектам [7]. В ряде клинических исследований (VALUE, LIFE) продемонстрированы выраженные органопротективные свойства сартанов: они способны вызывать значительный регресс поражений органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка и микроальбуминурия), в частности у лиц с метаболическим синдромом [8, 9]. Наряду с этим сартаны позитивно влияют и на нарушения жирового и углеводного обмена. Процесс дифференцировки адипоцитов в большой степени зависит не только от влияния АТ II, но и от активности рецепторов PPAR-γ. Существует гипотеза, что снижение дифференцировки адипоцитов является одной из главных причин развития СД 2 типа. Агонисты рецепторов PPAR-γ (пиоглитазон, розиглитазон) известны как стимуляторы дифференцировки адипоцитов, а эти рецепторы являются установленной терапевтической целью при лечении инсулинорезистентности, метаболического синдрома и СД. Препарат из группы сартанов – телмисартан (Микардис) продемонстрировал способность значительно активировать рецепторы PPAR-γ, причём оказался единственным сартаном, способным активировать эти рецепторы в физиологических концентрациях [5, 10–11].

Обоснование нового показания телмисартана: результаты исследования ONTARGET

Как влияет длительная антигипертензивная терапия с применением телмисартана на прогноз пациентов с различными проявлениями атеросклероза (поражения коронарных, периферических и церебральных артерий, СД 2 типа, с органическими поражениями)?

В многоцентровом исследовании ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) изучалось влияние телмисартана по сравнению с рамиприлом, а также комбинации этих двух препаратов на прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [12]. В двойном слепом рандомизированном исследовании в среднем в течение 56 мес 8576 больных получали рамиприл в дозе 10 мг; 8542 больных – телмисартан в дозе 80 мг; 8502 больных – оба препарата в указанных дозах дополнительно к ранее проводимой терапии [13].



Доказанная защита Ваших пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений¹

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® (Micardis®). Регистрационный номер: П № 015387 / 01 от 15.12.09 г. Международное непатентованное название: Телмисартан (Telmisartan). Лекарственная форма: таблетки. **Состав:** в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисарта-на. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрас-те 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному ве-ществу или к любому другому компоненту пре-парата, непереносимость фруктозы, беременность и период кормления гру-

дью, обструкция желчевыводящих путей, тяжелые нарушения функции печени. Из-за отсутствия данных не применять у детей и подростков. **Взаимодействия:** Микардис® может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Другие клинически значимые взаимодействия не установлены. **Дозировка и назначение:** Взрослые: рекомендуемая доза Микардис® – 40 мг один раз в день. В случаях, когда оптимальное снижение артериального давления не достигается, дозу Микардис® можно увеличить до 80 мг в день (см. Раздел «Способ применения и дозы»). **Пожилая:** режим дозирования не требует изме-нений. **Побочное действие:** головокружение, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, инфекции верхних дыхательных путей, выражен-ное снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия, боль в груди, диспепсия, абдоминальные боли, повышение активности «печ-ночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, боль в спине, симптомы

подобные тендиниту, инфекции мочевыводящей системы, повышение концентрации креатинфосфокиназы, токсическая сыпь и др. **Форма выпуска:** таблетки по 40 и 80 мг. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту врача.

МикардисПлюс® (MicardisPlus®). Рег. номер П № 015915/01 от 22.07.2009 г. (телмисартан + гидрохлоротиазид). Подробную информа-цию о препаратах см. в инструкции 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.

Московское представительство
Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119049 Москва, Донская ул., 29/9, стр. 1
Телефон (495) 411-7801

В качестве первичной конечной точки была выбрана комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью.

В ходе исследования было установлено, что в группе рамирила частота первичной конечной точки составила 16,5% (1412 больных), а в группе телмисартана 16,7% (1423 больных). Различия между группами оказались недостоверны. Необходимо подчеркнуть, что частота побочных эффектов в группе телмисартана была достоверно ниже. В частности, эпизоды сухого кашля в группе телмисартана составили 1,1%, а в группе рамирила 4,2% ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция получена и в отношении частоты развития ангионевротического отека: 0,1% и 0,3% соответственно ($p < 0,01$). В группе комбинированной терапии при одинаковой частоте развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой рамирила была хуже переносимость: повышенный риск развития гипотензивных проявлений (4,8% vs. 1,7%, $p < 0,001$); синкопальных состояний (0,3% vs. 0,2%, $p = 0,03$) и почечной дисфункции (13,5% vs. 10,2%, $p < 0,001$). Один из основных результатов исследования заключается в том, что сочетанное применение ингибиторов АПФ и сартанов не приводит к усилению эффектов, более того способствует развитию нежелательных явлений.

Обобщая результаты исследования группа учёных пришла к выводу, что при сопоставимой эффективности в отношении профилактики осложнений у больных с очень высоким риском их развития, телмисартан имеет лучшую переносимость по сравнению с рамирилом. Прямое сравнение АРА (телмисартан) и ингибиторов АПФ (рамирил) у больных с высоким риском развития осложнений в исследовании ONTARGET показало, что в обеих группах частота развития ИМ была одинаковой, то есть кардиопротективное действие выражено одинаково [13, 15].

Другое исследование – TRANSCEND было посвящено изучению эффективности телмисартана у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД с органическими поражениями, характеризовавшихся непереносимостью ингибиторов АПФ. В исследование были включены 5926 больных, которые были рандомизированы на две группы: телмисартана 80 мг ($n = 2954$) и плацебо ($n = 2972$). Первичной конечной точкой в исследовании была сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Средняя продолжительность исследования составила 56 месяцев. На фоне терапии телмисартаном АД было ниже по сравнению с плацебо (в среднем на 4,0/2,2 мм рт. ст.). В группе телмисартана было отмечено 465 (15,7%) событий первичной конечной точки в сравнении с 504 (17,0%) событиями в группе плацебо ($p = 0,216$). Однако вторичная конечная точка – сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсультов – оказалась достоверно ниже в группе телмисартана по сравнению с плацебо: 384 (13,0%) против 440 (14,8%), $p = 0,048$. Пациенты, принимающие телмисартан, достоверно реже на 15% госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам ($p = 0,028$). И, наконец, телмисартан продемонстрировал хорошую толерантность у больных с непереносимостью ингибиторов АПФ [14].

Результаты исследований ONTARGET и TRANSCEND послужили основанием для регистрации нового показания для телмисартана – снижение риска осложнений у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. В октябре 2009 г. FDA (США) одобрила применение телмисартана для снижения риска ИМ (сердечной атаки), инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у больных старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, которые не переносят ингибиторы АПФ. Спустя месяц в Европе и потом в России также зарегистрировано новое показание для телмисартана [16].

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

Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2007; 6: 8: 7–14.
- Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2006; 6: 58–63.
- Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории до практики. Москва. Изд-во компании Д-р Редди'с. 2008; 39.
- Евдокимова А.А., Мамедов М.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Токарева З.Н., Еганян Р.А., Оганов Р.Г. Оценка распространенности факторов риска и определение суммарного сердечно-сосудистого риска в случайной городской выборке мужчин и женщин // Профилактика мед. 2010; 2: 3–8.
- Кисляк О.А., Царева О.Н., Стародубова А.В. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме // Леч. дело. 2007; 1: 2–8.
- Karlberg B., Lins L., Hermansson K. Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT1 receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension // J. Hypertension. 1999; 17: 293–302.
- Ram CV. Angiotensin receptor blockers: current status and future prospects // Am J Med. 2008; 121: 656–663.
- Julius S et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // Lancet. 2004; 363: 2022–31.
- Dahlof B et al for the LIFE STUDY GROUP. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. 2002; 359 (9311): 995–1003.
- Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C.I. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ modulating activity // Hypertension. 2004; 43: 993–1002.
- Kintscher U., Kappert K. Telmisartan reducing cardiovascular risk. Clinical Publishing. Oxford. 2010; 53.
- Чазова И.Е. Антигипертензивная терапия: новые препараты – новые возможности // Consilium Medicum. Артериальная гипертензия. 2005; 7: 5: 344–346.
- The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events // N Engl J Med. 2008; 358: 1547–1559.
- Yusuf S., Teo K., Anderson C., Pogue J., Dyal L., Copland I. et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial // Lancet. 2008; 372: 1174–1183.
- Mancia G. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J Hypertension. 2009; 27: 2121–58.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Сборник национальных клинических рекомендаций. Из-во Силиция Полиграф. М.: 2009; 20–56.