Блокатори рецепторів до ангіотензину II: аспекти клінічного застосування в терапевтичній практиці

В.П. Іванов

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Сьогодні абсолютно неможливо уявити терапевтичну практику без застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС). Саме ці фармакологічні засоби за останні десятиріччя сприяли значному прориву в лікуванні низки серцево-судинних захворювань, у тому числі такого поширеного захворювання людства, як артеріальна гіпертензія (АГ). Слід пам'ятати, що завдяки блокаторам РАС сьогодні надається реальна можливість покращання прогнозу і збільшення тривалості життя пацієнтів за рахунок впливу на різних етапах серцево-судинного континууму. Блокатори РАС у сучасних рекомендаціях щодо лікування багатьох серцево-судинних захворювань розглядаються як базові й обов'язкові фармакологічні засоби.

Серед усіх синтезованих на сьогодні блокаторів РАС у клінічній практиці (зокрема в Україні) широкого застосування набули дві групи препаратів:

- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ);
- блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА), або сартани.

Третя група блокаторів РАС — прямі інгібітори реніну — представлена одним препаратом (аліскірен); вона саме набуває широкого використання у практиці українських лікарів і має поки ще обмежені показання до застосування (резистентна АГ).

Достатньо принциповим питанням для більшості практичних лікарів є питання взаємозв'язку між іАПФ і БРА (особливо при виборі лікування у хворих на АГ), оскільки до останніх років ці класи препаратів розглядались як класи з «однаковими» фармакологічними властивостями. Група БРА позиціонувалась як альтернатива іАПФ — БРА були рекомендовані для використання лише у разі виникнення сухого кашлю при застосуванні іАПФ. Останнє мало свої певні історично зумовлені причини і, безумовно, сприяло стриманості лікарів щодо широкого застосування БРА.

Основні причини позиціонування БРА як альтернативного до іАПФ класу:

1. Пізніший офіційний дозвіл для клінічного застосування БРА відносно іАПФ: перший представник класу іАПФ (каптоприл) рекомендований до клінічного використання в 1980 р., перший представник класу БРА (лозартан) — лише у 1994 р.

2. За рахунок більш пізньої появи у клінічній практиці БРА мають дещо меншу доказову базу при різних серцево-судинних захворюваннях.

3. Неясна ситуація щодо інтерпретації результатів ряду досліджень клінічної ефективності БРА, у яких продемонстрована відсутність достовірного впливу препаратів на кінцеві жорсткі точки (Очеретяная Н., 2012).

На сьогодні результати більшості проведених метааналізів доводять абсолютно порівнянну ефективність іАПФ і БРА щодо зниження частоти розвитку різних серцево-судинних ускладнень, у тому числі летальних. Крім того, слід звернути увагу на те, що БРА порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів виявляють значно вищу ефективність за впливом на частоту розвитку інсультів (Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., 2008; Савустьяненко А.В., 2009; Адонина Е.В. и соавт., 2010; Очеретяная Н., 2012)], за силою нефропротекторної ефективності, особливо в разі гальмування прогресування діабетичної нефропатії (Dzau V.J. et al., 1993). Також іАПФ і БРА мають різні механізми фармакологічного впливу на РАС, відрізняючись за власними плейотропними ефектами. Не слід забувати і про те, що БРА мають «ідеальний» профіль фармакологічної безпеки, який значно перевищує такий у всіх інших класів антигіпертензивних препаратів, що суттєво підвищує прихильність хворих до лікування (Савустьяненко А.В., 2009; Очеретяная Н., 2012). Саме останньому чиннику на сьогодні приділяється велика увага при лікуванні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, які тривало (протягом всього життя) вимушені застосовувати різні фармакологічні препарати.

Безумовно, вищенаведені аргументи є базовим науковим підґрунтям недопустимості розгляду БРА як альтернативного до іАПФ класу фармакологічних засобів.

Більшість статистичних аналізів доводять низький рівень застосування БРА відносно інших класів антигіпертензивних засобів (Леонова М.В. и соавт., 2011), особливо стосовно клінічної практики в Україні. Так, БРА застосовують лише 0,3% хворих на АГ із міської популяції!

На сьогодні існує достатня доказова база, яка дозволяє розглядати БРА як самостійний і незалежний клас антигіпертензивних засобів, у тому числі у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. Останнє, безумовно, має сприяти розширенню застосування БРА у клінічній практиці України.

БРА як група фармакологічних засобів. Застосування БРА у клінічній практиці

БРА — це гетерогенна за хімічним складом група фармакологічних засобів, основою фармакологічних ефектів яких є пригнічення дії ангіотензину (АТ) на органи і тканини за рахунок блокади рецепторів до АТ II, насамперед, АТ-рецепторів 1-го типу. Саме через активацію рецепторів АТ 1-го типу опосередковані основні серцево-судинні та нейрогуморальні ефекти РАС.

Слід пам'ятати, що крім АТ-рецепторів 1-го типу, сьогодні відомо і про інші типи АТ-рецепторів, фізіологічна роль яких до кінця не з'ясована (Burnier M., 2001). У зв'язку з наявністю у БРА певного фармакологічного впливу на інші типи АТ-рецепторів, не виключено, що з часом буде відкрито ряд нових фармакологічних і клінічних властивостей цих препаратів!

Згідно з існуючою міжнародною системою класифікації лікарських засобів БРА відносять до групи С09 — лікарські засоби, що впливають на РАС, до підгрупи СА — антагоністи рецепторів АТ II. До БРА належать:

- Біфенілтетразоли (лозартан, кандесартан, ірбесартан, ольмезартан).
- Біфенілові нететразоли (телмісартан, азілсартан).
- Небіфенілові нететразоли (епросартан).
- Негетероциклічні БРА (вальзартан).

Слід пам'ятати, що саме структурні відмінності хімічної будови зумовлюють тропність БРА до АТ-рецепторів 1-го типу та їхні препаратоспецифічні органопротекторні властивості. З практичної точки зору це демонструє різну силу БРА щодо запобігання різним серцево-судинним ускладненням.

Саме відкриття органопротекторних властивостей БРА надало перспективу до розвитку нового наукового напрямку — синтезу нових БРА з мінімальним гіпотензивним та максимальними органопротекторними ефектами. На сьогодні синтезовані нові БРА проходять експериментальні та клінічні випробування. У зв'язку з цим слід очікувати розширення показань до застосування БРА і підвищення частоти їх застосування у клінічній практиці. Одним із таких перспективних напрямків є зниження частоти розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу — провідного фактора

ризику різних серцево-судинних ускладнень — під впливом БРА.

За характером метаболізму БРА розділяють на дві групи:

- Проліки, для яких необхідна метаболічна трансформація і виділення активних метаболітів (лозартан, кандесартан, ольмезартан, азілсартан).
- Ліки (телмісартан, ірбесартан, епросартан, вальзартан), які безпосередньо містять активні метаболіти і не потребують певної метаболічної трансформації.

З практичної точки зору переваги у призначенні ліків (перед проліками) слід надавати пацієнтам із супутнім ураженням гепатобіліарної системи, де певним чином здійснюється трансформація БРА в активні метаболіти.

Чому так важливо блокувати ефекти, пов'язані з активацією РАС?

Активація РАС є одним із провідних механізмів розвитку АГ, прогресування кардіоваскулярних захворювань і розвитку серцево-судинних катастроф. Основний гормон РАС — АТ II — має велике самостійне значення в ушкодженні органів-мішеней при АГ; АТ II сприяє вазоконстрикції, гіпертрофії, фіброзу і структурному ремоделюванню серця і судин, розвитку ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу та інших асоційованих з АГ порушень, у тому числі метаболічних.

Серед негативних ефектів АТ II на особливу увагу заслуговує ураження нирок і розвиток гломерулосклерозу. При цьому розвиток нефропатії, у свою чергу, значно погіршує перебіг АГ і сприяє її переходу в резистентну форму, що безпосередньо прискорює еволюцію серцево-судинного континууму. Тісний взаємозв'язок патології нирок із різними серцево-судинними ускладненнями доводить той факт, що основною причиною смерті нефрологічних пацієнтів є не хронічна ниркова недостатність (ХНН), а саме серцево-судинні ускладнення.

У табл. 1 наведені основні патофізіологічні та клінічні ефекти АТ II для демонстрації широти негативного впливу активації РАС і необхідності її фармакологічної блокади. Якраз з ефектів пригнічення активності РАС складаються клінічні ефекти іАПФ і БРА.

Саме характер негативних наслідків активації РАС має наводити лікарів на важливі у практичному відношенні висновки:

- Застосування блокаторів РАС має бути обов'язковим у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, де патогенетичним механізмом є активація РАС (насамперед АГ, хронічна серцева недостатність (ХСН), нефропатії, ЦД).
- Призначення блокаторів РАС має здійснюватися на ранніх стадіях захворювання (якомога раніше — ідеально ще на етапах виявлення певних чинників ризику), що надасть можливість запобігати ушкодженню органів-мішеней і гальмувати еволюцію серцево-судинного континуума та буде сприяти суттєвому збільшенню тривалості життя пацієнтів.
- Застосування блокаторів РАС має бути постійним і тривалим, а за можливості — в максимально переносимих/рекомендованих дозах, оскільки саме це передбачає найбільш повну реалізацію нейрогуморальних ефектів і максимальну органопротекцію та, безумовно, сприятиме покращанню прогнозу пацієнтів.

Зрозумілим і доволі логічним є те, що потужність антигіпертензивної та органопротекторної ефективності БРА буде залежати, насамперед, від активності РАС: чим вища активність РАС, тим більш потужними будуть очікувані клінічні ефекти БРА.

Заслуговує на увагу той факт, що виходячи з особливостей фармакологічної дії, БРА, ймовірно, мають значно вищі теоретичні переваги порівняно з іАПФ щодо зниження активності РАС і тому апріорі передбачають більш потужні органопротекторні ефекти. Але ці припущення на сьогодні поки що не отримали переконливих клінічних доказів.

Крім того, БРА володіють унікальними класово-специфічними ефектами (доведеними експериментально), які принципово відрізняють їх від іАПФ:

1. Знижують рівень альдостерону, не впливають на рівень реніну і функцію іонних каналів, не призводять до накопичення брадикініну.

2. Знижують частоту розвитку ЦД 2-го типу *de novo*. Ефект реалізується через PPARγ-рецептори (peroxisome proliferator-activated receptor-γ), які є ланкою центрального регулювання метаболізму інсуліну і глюкози, підвищуючи чутливість тканин до інсуліну. Крім того, вплив на PPARγ-рецептори сприяє зниженню тяжкості жирового гепатозу, дисліпідемій.

3. Здійснюють протизапальні ефекти, які реалізуються за рахунок зниження рівня прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлин та інтерлейкіну-6.

4. Мають пряму ренопротекторну дію (не опосередковану через зниження артеріального тиску).

5. Доведені протипухлинні та репаративні властивості БРА.

6. Доведена нейротрофічна та нейрорегенеративна ефективність БРА.

Теоретичні переваги БРА порівняно з іАПФ щодо зниження активності РАС:

1. Блокада впливу АТ II на органи і тканини здійснюється через АТ-рецептори, що не залежить від печінкових механізмів блокади АПФ (фармакологічна дія іАПФ), який може мати позапечінковий шлях утворення. Крім того, активація синтезу АТ II може залежати від інших ферментів, на які не розповсюджується вплив іАПФ (існують доведені альтернативні шляхи синтезу АТ II — трипсиновий, катепсиновий, хімазний та хімазоподібний) (Urata K. et al., 1990). Цим пояснюється можливість розвитку «вислизання» від клінічного ефекту при тривалому застосуванні іАПФ і відсутність цього феномену у БРА.

2. АПФ також бере участь у метаболізмі адренокортикотропного гормону, рилізинг-фактора лютеїнізуючого гормону, брадикініну та інших біологічно активних речовин. Блокування метаболізму цих речовин пояснює більшість небажаних реакцій, які виникають на тлі застосування іАПФ (Bergsma D.J. et al., 1992; Dzau V.J. et al., 1993) і які відсутні при прийомі БРА.

4. іАПФ не впливають на ефекти, опосередковані через АТ-рецептори 2-го типу. Натомість БРА викликають реципрокну активацію цих рецепторів, із чим пов'язують наявність у цих препаратів деяких специфічних властивостей.

Все це зумовлює основні показання до застосування БРА у сучасній терапевтичній практиці (табл. 2).

Таблиця 1 **Основні патофізіологічні і клінічні ефекти АТ II**

Ефекти, пов'язані з активацією РАС	Клінічні ефекти та наслідки
Активація вивільнення катехоламінів (насамперед норадреналіну) з надниркових залоз і пресинаптичних мембран Підвищення центральної та периферичної активності катехоламінів Підвищення реактивності судин і серця на катехоламіни	Ефекти, пов'язані з активацією симпато-адреналової системи – вазоконстрикція (підвищення артеріального тиску) Підвищення частоти серцевих скорочень, нефізіологічна гіперактивація інотропної функції міокарда, що призводить до метаболічного виснаження і в подальшому до розвитку структурного ремоделювання і дисфункції міокарда Розвиток аритмії
Стимуляція вивільнення вазопресину та альдостерону	Затримка реабсорбції Na^+ в нирках і, відповідно, затримка рідини (підвищення артеріального тиску і розвиток набрякового синдрому) Втрата K^+ (розвиток аритмій)
Пригнічення синтезу реніну (за принципом зворотного зв'язку)	Зниження ниркового кровотоку, зниження реабсорбція Na^+ в нирках і затримка рідини (підвищення артеріального тиску, розвиток набрякового синдрому)
Прямі вазотропні й ендотеліотропні ефекти	Порушення ендотеліальної функції (вазоконстрикція, АГ) Прискорення розвитку атеросклерозу судин (серцево-судинні захворювання і ускладнення)
Проліферація гладком'язових клітин судин і клітин міокарда	Ремоделювання судин і прискорення розвитку атеросклерозу (серцево-судинні захворювання та ускладнення) Гіпертрофія та ремоделювання міокарда (серцева недостатність (СН), аритмія)
Стимуляція апоптозу	Прискорення інволюційних змін серцево-судинної системи (структурне ремоделювання судин і міокарда)
Прямі нефротропні ефекти (не пов'язані з підвищенням артеріального тиску)	Спазм vas efferens у ниркових клубочках, гіперфільтрація (мікроальбумінурія, протеїнурія) і ремоделювання судин нирок (гломерулосклероз, ниркова дисфункція)

В Україні практичні лікарі мають можливість призначати такі препарати класу БРА (табл. 3).

У яких випадках доцільно застосовувати комбінацію іАПФ і БРА

Більшість експертів вважають, що з точки зору органопротекції комбінація іАПФ і БРА є доволі перспективною. Теоретично це пояснюється більш потужним і надійним пригніченням негативних ефектів РАС. З іншого боку, БРА дозволяють уникнути поступового «вислизання» ефекту блокади РАС, що притаманно іАПФ. Таким чином, при комбінації іАПФ і БРА слід говорити не лише про дублювання їхніх фармакодинамічних ефектів, але й про комплементарну дію препаратів з урахуванням їх відмінностей. Тому логічно припустити, що додаткове застосування БРА при прийомі іАПФ, особливо у хворих високого серцево-судинного ризику, має забезпечувати більш виражений, ніж при монотерапії цими препаратами, захист судин і органів-мішеней, а також спричиняти більш потужний антигіпертензивний ефект, що сприятиме поліпшенню наслідків.

Досить корисною комбінація іАПФ і БРА може бути для хворих на ЦД і з нефропатією. Враховуючи, що наявність нефропатії потребує особливо агресивного лікування АГ (досягнення більш низького цільового рівня артеріального тиску, застосування комбінацій ⩾2 антигіпертензивних препаратів, переважного прийому препаратів з доведеними нефропротекторними властивостями), перспективи комбінації іАПФ і БРА викликають особливий інтерес. Однак слід зауважити, що хоча в деяких багатоцентрових дослідженнях продемонстровано більш високу ефективність комбінації іАПФ і БРА порівняно з монотерапією цими препаратами (щодо кардіо- і нефропротекції — зниження смертності й ризику кардіоваскулярних ускладнень (CHARM-Added, ValHeFT), зниження екскреції альбуміну і розвитку термінальної ниркової недостатності (CALM, COOPERATE, LORD)), але досі не отримано переконливих даних щодо певних переваг застосування комбінацій іАПФ і БРА порівняно з монотерапією (дослідження ONTARGET), що не дає можливості широко застосовувати їх у сучасній терапевтичній практиці.

Масштабні наукові проекти, присвячені вивченню переваг стратегії тривалої та потужної блокади РАС, основаної на тривалому застосуванні комбінацій іАПФ і БРА, продовжуються, і в найближчий час ми матимемо можливість оцінити нові можливості використання таких стратегій лікування.

На сьогодні комбінація іАПФ і БРА рекомендована:

- хворим на ХСН, які в силу різних причин не переносять або яким протипоказані блокатори бета-адренорецепторів;
- хворим на ХСН III–IV ФК, які не отримують антагоністів альдостерону (БРА додаються до іАПФ і блокаторів бета-адренорецепторів).

Слід пам'ятати, що в цих випадках переваги надаються вальзартану і кандесартану.

Таблиця 2 **Показання до застосування БРА у сучасній терапевтичній практиці (адаптовано до рекомендацій 2011 р.) (Коваленко В.М., Лутай М.І. (ред.), 2011)**

Показання	Місце БРА у сучасних рекомендаціях відносно іАПФ
Неускладнена АГ	БРА як незалежний і самостійний клас
За наявності ускладнень АГ пріоритети для застосування БРА розглядаються як для окремих, не асоційованих із АГ захворювань (див. нижче)	
Гострий інфаркт міокарда	БРА призначають при непереносимості іАПФ (серед БРА пріоритет надається вальзартану)
Перенесений інфаркт міокарда	БРА призначають при непереносимості іАПФ (серед БРА пріоритет надається вальзартану і тельмізартану)
Наявність транзиторних ішемічних атак і перенесеного ішемічного інсульту	БРА як незалежний і самостійний клас
ХСН	БРА призначають при непереносимості іАПФ або блокаторів бета-адренорецепторів (в останньому випадку БРА додають до іАПФ) та пацієнтам із ХСН III–IV ФК, які не отримують антагоністів альдостерону (додають до іАПФ і блокаторів бета-адренорецепторів) (серед БРА пріоритет надають вальзартану і кандесартану)
Хронічна хвороба нирок (гіпертензивна чи діабетична нефропатія)*	БРА як незалежний і самостійний клас (більш переконливу доказову базу мають тельмізартан, ірбесартан, вальзартан, лозартан і кандесартан)
Мікроальбумінурія	БРА – як незалежний і самостійний клас (більш переконливу доказову базу мають тельмізартан, ірбесартан, вальзартан, лозартан і кандесартан)
Гіпертрофія лівого шлуночка	БРА як незалежний і самостійний клас
Фібриляція передсердь (з метою запобігання розвитку аритмії та зниження частоти нападів)**	БРА – як незалежний і самостійний клас (більш переконливу доказову базу має лозартан)
ЦД	БРА як незалежний і самостійний клас
Гіперурікемія	БРА – препарати вибору (більш переконливу доказову базу має лозартан)
Непереносимість іАПФ	БРА – препарати вибору

*Слід підкреслити, що зниження протеїнурії досить складно досягнути іншими лікарськими засобами, тому блокатори РАС займають унікальну нішу в лікуванні пацієнтів із нефропатією незалежно від її етіології. У зв'язку з цим ці препарати рекомендовані при хронічній хворобі нирок навіть за відсутності АГ. Крім того, нефропротекторні ефекти блокаторів РАС суттєво відображаються на загальному серцево-судинному ризику, знижуючи частоту кардіоваскулярних подій і смертність пацієнтів.

**Профілактичний ефект БРА продемонстрований більшою мірою саме у запобіганні новим випадкам фібриляції передсердь у хворих на АГ, ХСН, із гіпертрофією лівого шлуночка і ремоделюванням лівого передсердя.

В інших категорій пацієнтів антиаритмічний ефект БРА не визначений. Менш переконливий профілактичний ефект БРА відзначено у хворих із частими рецидивами фібриляції передсердь (у цьому випадку ефективність препаратів оцінювали лише в поєднанні з антиаритмічними препаратами).

Ефективність БРА щодо профілактики фібриляції передсердь у хворих після проведеної катетерної абляції не доведена.

Таблиця 3 **Представники класу БРА, які застосовують у клінічній практиці України**

Препарат	Дозування
Лозартан	50–100 мг 1–2 рази на добу
Вальзартан	80–320 мг 1–2 рази на добу
Кандесартан	8–32 мг 1 раз на добу
Ірбесартан	150–300 мг 1 раз на добу
Епросартан	400–800 мг 1–2 рази на добу
Ольмезартан	20–40 мг 1 раз на добу
Тельмізартан	40–80 мг 1 раз на добу

Телмісартан — новий представник класу БРА. Його місце в сучасній терапевтичній практиці

Телмісартан (Мікардис®, «Берінгер Інгельхайм», Німеччина) — «молодий» БРА, який позиціонується як доволі перспективний лікарський засіб і на який, за думкою більшості експертів, покладаються великі надії дослідників. Саме у зв'язку з цим телмісартан сьогодні знаходиться у центрі уваги вчених, проводиться ретельне вивчення клінічних можливостей препарату в багатоцентрових клінічних дослідженнях. Основною причиною тому є те, що телмісартану притаманні деякі фармакологічні властивості, що принципово відрізняє його від інших представників класу БРА.

Специфічні фармакологічні властивості телмісартану:

- високоселективний антагоніст АТ-рецепторів 1-го типу, викликає найбільш тривалу блокаду АТ-рецепторів серед усіх БРА (за рахунок високої афінності до АТ-рецепторів 1-го типу), що забезпечує тривалий і надійний клінічний ефект при застосуванні препарату 1 раз на добу;
- має тропність до АТ-рецепторів 2-го типу, до рецепторів ацетилхоліну, аденозину, катехоламінів, дофаміну, гістаміну і серотоніну (можливі клінічні ефекти, пов'язані з дією на ці рецептори, до кінця не з'ясовані);
- чинить позитивний вплив на PPARγ-рецептори, що забезпечує додаткові метаболічні ефекти препарату (позитивна дія на обмін глюкози і ліпідний

профіль, підвищення чутливості тканин до інсуліну);
- висока ліпофільність телмісартану забезпечує йому високу проникність у тканини, що значно перевищує таку в інших представників класу БРА. Останнє забезпечує потужну блокаду не лише системної, але й тканинної РАС (апріорі очікуються найбільш потужні протекторні властивості препарату на органи-мішені);
- має мінімальну ниркову екскрецію (<2%). Саме на підставі цього телмісартан показаний у пацієнтів із тяжкою ХНН, які потребують програмного гемодіалізу (при цьому в таких хворих не потрібна корекція дози препарату). З усіх блокаторів РАС саме телмісартан позиціонується як препарат вибору в хворих на АГ і тяжку ХНН, що потребує програмного гемодіалізу;
- фармакокінетика телмісартану в пацієнтів похилого і старечого віку не відрізняється від такої у більш молодих пацієнтів. Вікові зміни функції печінки і нирок не впливають на кліренс телмісартану, а тому не змінюють його клінічних ефектів і не підвищують частоти побічних реакцій;
- телмісартан не метаболізується цитохромом Р450 — ферментом, необхідним для печінкового метаболізму багатьох ліків. Тому телмісартан практично не взаємодіє з препаратами, які проходять метаболізм за цим механізмом (у практичному відношенні не очікується взаємодії між цими ліками і телмісартаном);
- телмісартан швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Середня абсолютна біодоступність препарату становить ≈50%. Остання суттєво не залежить від прийому їжі.

У практичному відношенні важливим є те, що специфічні властивості телмісартану забезпечують його тривалий нейрогуморальний і антигіпертензивний ефект, тривалість яких перевищує 24 год (до кінця 24-добового періоду дії препарату зберігається не менше 50% його пікової активності).

«Супертривалість» дії телмісартану, безперечно, має свої позитивні моменти:
- у пацієнтів, які забувають або запізнюються з прийомом наступної дози препарату (пацієнти молодого віку, які несерйозно ставляться до лікування, або пацієнти похилого і старечого віку);
- для контролю артеріального тиску у ранній ранковий час і період ранкового пробудження та початку фізичної активності (найбільш небезпечний період доби для кардіальних хворих), коли відбувається найбільша кількість серцево-судинних катастроф. Саме в ці періоди доби активність РАС підвищується у 10–20 разів. З іншого боку, на сьогодні доведена тісна кореляція ранкового підйому артеріального тиску з розвитком всіх серцево-судинних катастроф, тяжкістю ураження органів-мішеней, протеїнурії тощо. Згідно з іншою думкою, саме за ступенем зниження ранкового АТ слід оцінювати ефективність антигіпертензивного лікування!

Крім того, телмісартан слід розглядати як високоефективний інструмент гальмування еволюції серцево-судинного континууму на всіх його етапах, як інструмент для ефективної і тривалої профілактики різних серцево-судинних і ниркових ускладнень, що доводять дані певних клінічних досліджень (ONTARGET). Крім того, телмісартан має високий профіль фармакологічної безпеки, що зумовлює високу прихильність пацієнтів до лікування.

Крім того, в арсеналі лікаря сьогодні є препарат із фіксованою комбінацією телмісартан + гідрохлоротіазид (МікардисПлюс®, «Берінгер Інгельхайм», Німеччина), що розглядається як оптимальна і високоефективна комбінація в лікуванні пацієнтів із АГ і високим серцево-судинним ризиком.

Таблиця 4

Доведені клінічні й органопротекторні ефекти	Доказова база тельмізартану Основні клінічні дослідження
Продемонстрований нефропротекторний ефект тельмізартану порівняно з плацебо у пацієнтів із АГ з/без ЦД, який характеризувався суттєвим зниженням альбумінурії та протеїнурії, покращанням швидкості клубочкової фільтрації; збільшенням відношення альбумін/креатинін; гальмуванням темпів прогресування нефропатії та ниркової дисфункції; необхідності у проведенні програмного гемодіалізу. Показані переваги нефропротекторної ефективності тельмізартану перед раміприлом, гідрохлоротіазидом, ірбесартаном і лозартаном. Продемонстрований високий антигіпертензивний ефект тельмізартану у хворих на АГ з/без ЦД незалежно від тяжкості дисфункції нирок, у тому числі у пацієнтів, які підлягали програмному гемодіалізу. Показано, що застосування тельмізартану в цих пацієнтів значно зменшує необхідність у використанні додаткових антигіпертензивних препаратів (блокаторів кальцієвих каналів, гідрохлоротіазиду). Останні дані дали можливість експертам розглядати тельмізартан як препарат вибору в пацієнтів із тяжкою ХНН, які потребують гемодіалізу	PROTECTION (DETAIL, TRENDY, VIVALDI, AMADEO і INNOVATION), ESPRIT (2003) (Abbott K.C., Bakris G.L., 2004; Barnett A.H. et al., 2004; 2005; Rossing K. et al., 2004; Sharma A.M. et al., 2005; Makino H. et al., 2007; 2008; Bakris G. et al., 2008) ONTARGET/TRANSCEND (Ruilope L.M. et al., 2007; Mann J.F. et al., 2008; Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, 2008)
Продемонстрована ефективність тельмізартану щодо зниження серцево-судинної смертності у хворих на АГ з/без ЦД (з цих досліджень виключали пацієнтів із проявами ХСН). Ефективність тельмізартану зіставна з такою іАПФ (еналаприл, раміприл). Доведена здатність тельмізартану суттєво знижувати ризик розвитку різних серцево-судинних ускладнень (нефатальний інфаркт міокарда, інсульт) і чинити кардіопротекторну дію (зниження частоти нових випадків гіпертрофії лівого шлуночка). Кардіопротекторні ефекти тельмізартану були зіставними з такими іАПФ (раміприл) при значно меншій кількості побічних ефектів! Продемонстрована можливість тельмізартану щодо профілактики нових випадків ЦД 2-го типу порівняно з плацебо	DETAIL (2004) ONTARGET/TRANSCEND (Barnett A.H., 2005; Ruilope L.M. et al., 2007; Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, 2008)
Продемонстрований високий антигіпертензивний ефект тельмізартану протягом доби і в ранні ранкові часи у пацієнтів із легкою і помірною АГ. Антигіпертензивний ефект тельмізартану перевищив такий іАПФ (раміприл)	PRISMA I и II (Lacourcire Y. et al., 2006; Williams B. et al., 2006; Gosse P. et al., 2007; Williams B. et al., 2009)
Продемонстрований більш високий антигіпертензивний ефект комбінації тельмізартан + гідрохлоротіазид протягом доби, порівняно з комбінацією вальсартан + гідрохлоротіазид у хворих на АГ, ожирінням і ЦД 2-го типу	SMOOTH (Sharma A.M. et al., 2005)
Доведена більш висока антигіпертензивна ефективність щодо зниження систолічного тиску комбінації тельмізартан + гідрохлоротіазид порівняно з комбінацією амлодипін + гідрохлоротіазид у пацієнтів із ізольованою систолічною АГ	ATHOS (Neldam S. et al., 2006)
Показана більш висока антигіпертензивна ефективність комбінації тельмізартан + гідрохлоротіазид протягом доби порівняно з комбінацією лозартан + гідрохлоротіазид у хворих на АГ	PROBE (McGill J.B., Reilly P.A., 2001; Neutel J.M. et al., 2005)
Продемонстрована більш висока антигіпертензивна ефективність і фармакологічна безпека тельмізартану порівняно з периндоприлом у хворих на АГ	EVEREST (Ragot S. et al., 2002)

Доказова база телмісартану

Оскільки ця публікація розрахована насамперед на лікарів загальної практики, а також сімейних лікарів, нами наведені основні дані доказової медицини із дещо спрощеною інтерпретацією результатів найбільш популярних клінічних досліджень телмісартану і комбінації телмісартан + гідрохлоротіазид (табл. 4).

Практичні рекомендації щодо застосування телмісартану (Мікардис®) і комбінації телмісартан + гідрохлоротіазид (МікардисПлюс®)

В терапевтичній практиці слід врахувати доведені можливості препарату і його місце серед усіх інших представників БРА в лікуванні різних категорій пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Мікардис® має переваги у призначенні:
- пацієнтам із неускладненою АГ усіх вікових груп (за винятком дітей і підлітків);
- пацієнтам із ЦД з/без супутньої АГ для запобігання розвитку діабетичної нефропатії;
- пацієнтам з/без АГ і наявністю нефропатії чи мікроальбумінурії;

- пацієнтам із АГ і перенесеним інсультом, транзиторною ішемічною атакою;
- пацієнтам із АГ і перенесеним інфарктом міокарда при непереносимості іАПФ;
- за наявності гіпертрофії лівого шлуночка як чинника ризику серцево-судинних ускладнень.

Застосування препарату Мікардис® та фіксованої комбінації МікардисПлюс® у хворих на АГ дозволяє ефективно контролювати артеріальний тиск (у тому числі у осіб похилого і старечого віку з ізольованою систолічною АГ) протягом усієї доби і найбільш небезпечних її періодів (ранній ранковий час, час пробудження пацієнтів і початок фізичної активності).

Застосування препарату Мікардис® та фіксованої комбінації МікардисПлюс® забезпечує кардіо- і нефропротекторний ефект, що дозволяє суттєво знизити ризик розвитку різних серцево-судинних ускладнень, у тому числі фатальних. Останнє дозволяє значно підвищити ефективність лікування і прогноз хворих на АГ.

Антигіпертензивний ефект препарату Мікардис® проявляється поступово через 3 год від початку прийому препарату. Слід пам'ятати, що застосування препарату Мікардис® не супроводжується синдромом «першої дози», що досить важливо для активних пацієнтів і осіб похилого віку. Максимальний антигіпертензивний ефект препарату Мікардис® розвивається протягом 4 тиж від початку лікування. Саме в цей період терапії виникає необхідність корекції дози препарату (зниження чи підвищення дози або необхідність переходу на фіксовану комбінацію МікардисПлюс®). Тривале застосування препарату Мікардис® не супроводжується розвитком феномену «вислизання» клінічного ефекту.

Стартова доза препарату Мікардис® становить 40–80 мг 1 раз на добу, що залежить від рівня вихідного артеріального тиску. При необхідності (на 4-му тижні лікування) доза підвищується до 80–160 мг/добу або хворий переводиться на комбінацію МікардисПлюс®.

Мікардис® і фіксовану комбінацію МікардисПлюс® можна поєднувати з усіма іншими базовими і альтернативними антигіпертензивними препаратами.

Список використаної літератури

Адонина Е.В., Верткин А.Л., Галкин И.В. и др. (2010) Место блокаторов рецепторов ангиотензина в терапии артериальной гипертензии у пациентов с полипатией. Артериал. гипертензия, 1(9): 53–63.

Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. (2008) Место антагонистов рецепторов к ангиотензину II в современных рекомендациях. Сердце, 7(5): 270–274.

Коваленко В.М., Лутай М.І. (ред.) (2011) Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування. МОРІОН, Київ, 408 с.

Леоноаа М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. (2011) Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III. Рос. кардиол. журн., 2: 9–17.

Очеретяная Н. (2012) Сартаны в практике врача-кардиолога: альтернатива иАПФ или оптимальный выбор? Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 1(21): 62–63.

Савустьяненко А.В. (2009) «Железные мускулы и стальные нервы» вальзартана: влияние на заболеваемость и смертность у больных с неконтролируемой гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Артериал. гипертензия, 6(8): 43–47.

Abbott K.C., Bakris G.L. (2004) What have we learned from the current trials? Med. Clin. North Am., 88(1): 189–207.

Bakris G., Burgess E., Weir M. et al.; AMADEO Study Investigators (2008) Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. Kidney Int., 74 (3): 364–369.

Barnett A.H. (2005) Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalaprIL (DETAIL) study. Acta Diabetol., 42(Suppl. 1): S42–49.

Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. et al. (2004) Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N. Engl. J. Med., 351(19): 1952–1961.

Bergsma D.J., Ellis C., Kumar C. et al. (1992) Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor. Biochem. Biophys. Res. Commun., 183(3): 989–995.

Burnier M. (2001) Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. Circulation,;103(6): 904–912.

Dzau V.J., Sasamura H., Hein L. (1993) Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. J. Hypertens. Suppl., 11(3): S13–18.

Gosse P., Neutel J.M., Schumacher H. et al. (2007) The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. Blood Press. Monit., 12(3): 141–147.

Lacourcire Y., Neutel J.M., Davidai G., Koval S. (2006) A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. Am. J. Hypertens., 19(1): 104–112.

Makino H., Haneda M., Babazono T. et al.; INNOVATION Study Group (2008) Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. Hypertens. Res., 31(4): 657–664.

Makino H., Haneda M., Babazono T.; INNOVATION Study Group (2007) Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 30(6): 1577–1578.

Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. et al.; ONTARGET investigators (2008) Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet, 372(9638): 547–553.

McGill J.B., Reilly P.A. (2001) Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Clin. Ther., 23(6): 833–850.

Neldam S., Edwards C.; ATHOS Study Group (2006) Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. Am. J. Geriatr. Cardiol., 15(3): 151–160.

Neutel J.M., Littlejohn T.W., Chrysant S.G., Singh A.; Telmisartan Study Group (2005) Telmisartan/Hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. Hypertens. Res., 28(7): 555–563.

Ragot S., Ezzaher A., Meunier A. et al. (2002) Comparison of trough effect of telmisartan *vs* perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. J. Hum. Hypertens., 16 (12): 865–873.

Rossing K., Christensen P.K., Hovind P. et al. (2004) Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. Kidney Int., 66(4): 1596–1605.

Ruilope L.M., Redón J., Schmieder R. (2007) Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from the ONTARGET Trial Programme. Vasc. Health Risk. Manag., 3(1): 1–9.

Sharma A.M, Davidson J.A, Gavin J.R., DeSousa N.J. (2005) Comparison of the antihypertensive efficacy of telmisartan/hydrochlorothiazide vs valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk overweight/obese patients with hypertension and type 2 diabetes. Hypertens., 46(4): 898–899.

Sharma A.M., Hollander A., Koster J.; Efficacy and Safety in Patients with Renal Impairment treated with Telmisartan (ESPRIT) Study Group (2005) Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease. Clin. Nephrol., 63(4): 250–257.

Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. (2008) 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, 372(9644): 1174–1183.

Urata K., Kinoshita A., Misono K. et al. (1990) Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin-forming enzyme in the human heart. J. Biol. Chem., 265(36): 22348–22357.

Williams B., Gosse P., Lowe L., Harper R.; PRISMA I Study Group (2006) The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). J. Hypertens., 24(1): 193–200.

Williams B., Lacourcière Y.,, Schumacher H. et al. (2009) Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. J. Hum. Hypertens., 23(9): 610–619.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Мікардис®

Форма випуску. 1 таблетка містить тельмізартану 80 мг. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати інгібіторів ангіотензину II. **Код АТС.** C09C. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, запобігає розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів із високим изиком та ін. **Побічні дії.** Анемія, тромбоцитопенія; безсоння; брадикардія, тахікардія, гіпотензія; диспепсія та ін. **Умови відпуску.** За рецептом. Р.п. МОЗ України № UA/2681/01/01.

МікардисПлюс®

Форма випуску. 1 таблетка містить тельмізартану 40 або 80 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. **Код АТС.** C09D. **Показання.** Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, в яких артеріальний тиск недостатньо піддається контролю при застосуванні окремо тельмізартану або гідрохлортіазиду. **Побічні дії.** Аритмія, тахікардія; запаморочення, безсоння; порушення зору; диспепсія та ін. **Умови відпуску.** За рецептом. Р.п. МОЗ України № UA/0465/01/01, UA/0465/01/02.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.