

# МЕЖДУНАРОДНЫЕ ФОРУМЫ И ДОКУМЕНТЫ

## НОВОСТИ ЕЖЕГОДНОГО КОНГРЕССА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (БЕРЛИН, ИЮНЬ 2008): НАМЕЧАЮТСЯ ИЗМЕНЕНИЯ В СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

С 14 по 19 июня 2008 г. в Берлине проходил очередной конгресс Международного общества по артериальной гипертонии/Европейского общества по артериальной гипертонии (АГ). Результаты некоторых исследований, доложенных на этом конгрессе, не побоимся сказать, могут оказать существенное влияние на стратегию лечения АГ как в самом ближайшем, так и в отдаленном будущем.

Принципиально новым, революционным подходом к лечению АГ стало создание вакцины против компонентов ангиотензина II, представляющей собой вирусоподобную частицу. Результаты клинических испытаний этой вакцины (исследование фазы IIA) были впервые доложены на конгрессе. В исследование были включены 72 больных мягкой и умеренной АГ, которым с помощью двойного слепого рандомизированного метода назначали либо плацебо, либо вакцину в различных дозах, последнюю вводили подкожно трижды: в начале исследования, через 4 и 12 недель после его начала. Период наблюдения длился 4 мес. Кроме обычных измерений АД, проводили амбулаторное 24-часовое АД-мониторирование, а также регистрировали уровень ренина плазмы.

Под действием вакцины наблюдали достоверное снижение уровня АД, причем с ее помощью удавалось избежать утреннего подъема АД, чего не всегда удается добиться с помощью лекарственных препаратов. Побочные эффекты вакцины были редкими и заключались, в основном, в кожных реакциях в месте введения вакцины. Опасения, что вакцина будет оказывать отрицательное влияние на функцию почек, в этом исследовании не подтвердились.

Результаты этого исследования вызвали неоднозначные комментарии слушателей, некоторые из которых выражали скептицизм по поводу безопасности длительного применения вакцины против АГ. Думается, однако, что это направление лечения, в любом случае, является крайне перспективным и в обозримом будущем может составить реальную конкуренцию терапии антигипертензивными препаратами.

Весьма важными с точки зрения влияния на стратегию лечения АГ могут стать результаты исследования PHARAO (Prevention of Hypertension with the ACE inhibitor Ramipril in patients with high-normal blood pressure). Оно было одним из немногих (а фактически вторым после исследования TROPHY), в котором изучали возможности фармакологи-

ческой коррекции высокого нормального АД. В него было включено 1008 лиц старше 50 лет с высоким нормальным АД при офисном измерении, не получавших антигипертензивных препаратов. Все пациенты были случайно распределены в группу, получающую ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рамиприл, который назначали в возрастающих дозах, максимально 5 мг в сутки (505 человек), или в группу плацебо (503 человека). Длительность наблюдения составила около 3 лет. Дополнительно проводилось суточное АД-мониторирование. Первичной конечной точкой исследования было предупреждение или задержка прогрессирования АГ.

Частота достижения первичной конечной точки в группе лечения рамиприлом составила 30,7%, а в группе плацебо – 42,9%, различия между группами были высокостатистически достоверны ( $p=0,0001$ ). Частота цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий (вторичная конечная точка) была небольшой в обеих группах, различия были статистически незначимы. Кашель регистрировался существенно чаще в группе лечения рамиприлом (4,8%), чем в группе плацебо (0,4%). Авторы исследования считают, что рамиприл тормозил прогрессирование АГ не только за счет непосредственного снижения АД, но и за счет влияния на нейрогуморальные механизмы регуляции сосудистого тонуса.

В настоящее время клинические рекомендации, как известно, советуют использовать нефармакологические методы коррекции АД у больных с высоким нормальным АД, если это не касается больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Исследования TROPHY (в нем использовался кандесартан) и PHARAO ставят вопрос о расширении показаний к медикаментозной терапии предгипертонии, рекомендуя использовать с этой целью патофизиологически обоснованные лекарственные препараты. Однако, безусловно, для широкого внедрения полученных в этих исследованиях данных в практическую медицину нужны более масштабные сравнительные исследования.

На конгрессе продолжилось обсуждение результатов исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), которые были впервые доложены около 2 месяцев назад в Чикаго на конгрессе Американской коллегии кардиологов. Напомним, в этом исследовании использо-

вался новый подход к лечению АГ – лекарственная терапия начиналась сразу с фиксированной комбинации двух препаратов, причем сравнивались две таких комбинации – ИАПФ бенazeприла с амлодипином и этого же препарата с гидрохлоротиазидом. Больные, включенные в исследование, в значительном большинстве изначально получали терапию антигипертензивными препаратами, антиагрегантами и гиполипидемическими препаратами. Обе изучаемых комбинации лекарственных препаратов давали дополнительное снижение АД, причем существенных различий в степени снижения АД между группами больных не было. Достигнутый в конце исследования уровень АД (131/74 мм рт.ст.) оказался самым низким по сравнению с другими исследованиями, в которых изучалась эффективность антигипертензивной терапии у такого рода больных. Однако комбинация бенazeприла с амлодипином снижала вероятность достижения первичной конечной точки на 20% больше, чем комбинация бенazeприла с гидрохлоротиазидом.

Результаты исследования ACCOMPILSH, по мнению его авторов (и с этим трудно не согласиться), должны оказать влияние на клинические рекомендации по лечению АГ. Во-первых, они свидетельствуют о необходимости более активного и более раннего назначения комбинированной терапии антигипертензивными препаратами, во-вторых, они еще раз подтверждают гипотезу о неполном равенстве между собой различных антигипертензивных препаратов в отношении их влияния на вероятность сердечно-сосудистых осложнений: комбинация ИАПФ с дигидропиридиновым антагонистом кальция оказалась намного более эффективной, чем комбинация ИАПФ с диуретиком.

С большим интересом ожидался доклад результатов очередного из ряда проводившихся в последнее время исследований с препаратами – антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА) – PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes trial). В нем ставилась задача подтвердить (или опровергнуть) гипотезу о том, что раннее назначение АРА способно улучшить прогноз жизни больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Улучшение прогноза жизни таких больных – задача исключительной практической важности. Ранее положительное влияние в таких ситуациях доказали ИАПФ рамиприл (исследование HOPE) и комбинация диуретика индапамида и ИАПФ периндоприла (исследование PRO-GRESS). Кроме того, в исследовании MOSES было показано, что назначение АРА эпросартана больным с АГ, перенесшим мозговой инсульт или ТИА менее чем за 24 месяца до включения в исследование, достоверно лучше улучшало прогноз жизни больных (общую смертность + вероятность любых нефатальных сердечно-сосудистых событий), чем назначение антагониста кальция нитрендипина. Последнее исследование, а также недавно проведенный мета-анализ G. Reboldi et al. (J Hypertens 2008;26:1282-1289) давали основание рассматривать АРА как основные

препараты для вторичной профилактики мозгового инсульта.

В исследовании PROFESS – самом крупном на сегодняшний день исследовании по вторичной профилактике мозгового инсульта – проверялась гипотеза о том, что максимально раннее назначение после перенесенного мозгового инсульта или ТИА другого АРА – телмисартана – способно снизить (в сравнении с плацебо) риск повторного мозгового инсульта (первичная конечная точка). В исследование были включены более 20000 больных, срок наблюдения составлял в среднем 2,5 года. Явное ожидание положительного результата этого исследования следует из его названия.

К сожалению, однако, статистически значимого влияния телмисартана на вероятность возникновения мозгового инсульта в исследовании PROFESS зарегистрировано не было. Более того, в первые 6 мес наблюдения количество случаев мозгового инсульта в группе телмисартана достоверно увеличивалось. После 6 мес, однако, количество мозговых инсультов в группе телмисартана было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Назначение телмисартана никак не повлияло и на вероятность появления новых случаев сахарного диабета (вторичная конечная точка). В группе телмисартана существенно чаще регистрировались побочные эффекты, в первую очередь гипотония, синкопе и диарея. Неудача исследования PROFESS авторы объяснили недостаточным сроком наблюдения и недостаточным снижением АД под действием телмисартана.

По-видимому, дебаты о том, почему в столь крупном исследовании не удалось выявить положительного влияния препарата из группы АРА, считавшейся наиболее перспективной для профилактики повторного мозгового инсульта, будут продолжаться. По нашему мнению, нельзя исключить, что на результат повлияли свойства конкретного препарата, у которого могут быть существенные отличия от других АРА. В связи с результатами, полученными в исследовании PROFESS, возникает крайне интересный с научной и практической точек зрения вопрос: были бы выводы авторов недавно опубликованного мета-анализа, сравнивающего эффективность ИАПФ и АРА (см. выше), столь категоричны в отношении преимуществ АРА в профилактике мозгового инсульта, знай они о результатах исследования PROFESS?

Для практического врача выводы из результатов исследования PROFESS, по-видимому, должны быть следующими: у больных, перенесших мозговой инсульт или ТИА, предпочтение по-прежнему следует отдавать доказавшим ранее свою роль препаратам: ИАПФ рамиприлу, АРА эпросартану и комбинации диуретика индапамида и ИАПФ периндоприла.

Были продолжены дебаты по поводу трактовки результатов другого крупнейшего исследования, в котором изучались АРА – ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). В этом исследовании, результаты которого были доложены весной

2008 г. на конгрессе Американской коллегии кардиологов, ставились две крупные задачи: во-первых, доказать, что АРА телмисартан не уступает (non-inferior) эффективности ИАПФ рамиприла в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных с высоким их риском (эффективность рамиприла в этой ситуации была четко доказана ранее в исследовании HOPE), во-вторых, попытаться доказать преимущества совместного назначения этих двух препаратов перед назначением каждого из них в отдельности. Если первая задача была более или менее успешно решена (телмисартан не уступал рамиприлу, но и не превосходил его, как надеялись некоторые), то вторая оказалась невыполненной: совместное назначение телмисартана и рамиприла не давало никаких преимуществ в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, при этом существенно чаще (чем монотерапия) давало побочные эффекты.

Возникает вопрос, почему комбинированная терапия рамиприлом и телмисартаном, давая существенно более выраженное снижение и систолического, и диастолического АД, не привела к более выраженному (чем при монотерапии) снижению вероятности сердечно-сосудистых осложнений (чего можно было бы ожидать исходя из результатов всех современных анализов эффективности антигипертензивных препаратов). Ответ представляется достаточно простым: названная комбинация препаратов не может считаться вполне безопасной. Действительно, она достоверно чаще, чем монотерапия рамиприлом, давала такие нежелательные явления, как гипотония, синкопе, нарушения функции почек и диарея. Следует ли из данных исследования ONTARGET, что комбинация ИАПФ и АРА является в принципе нежелательной? По-видимому, нет. Скорее всего, нежелательной является комбинация конкретных препаратов, поскольку в проводившихся ранее исследованиях (в частности, в исследовании CHARM) комбинация ИАПФ и АРА (кандесартана), использовавшаяся, правда, у больных с сердечной недостаточностью, была относительно безопасной и давала дополнительное снижение риска осложнений по сравнению с монотерапией ИАПФ.

Много внимания вновь было уделено результатам исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease; Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation). Напомним, что в это исследование были включены 11 140 больных с сахарным диабетом 2-го типа (как с повышенным, так и с нормальным артериальным давлением), которым к терапии добавляли либо фиксированную комбинацию периндоприла с индапамидом, либо плацебо. В Берлине были представлены результаты дополнительного анализа по изучению влияния этой комбинации препаратов на частоту осложнений со стороны почек. Показано, что терапия периндоприлом с индапамидом существенно замедляла прогрессирование альбуминурии и чаще вызывала регрессию альбуминурии, причем этот эффект отмечался в подгруппах больных с разным уровнем систолического и диастолического АД.

Кроме того, были доложены результаты второй части исследования ADVANCE, в которой сравнивали два подхода к коррекции гликемии: стандартный и интенсивный. При интенсивном контроле гликемии обязательно использовали гликлазид пролонгированного действия и другие гипогликемические препараты, стремясь достичь уровня гликозилированного гемоглобина  $\leq 6,5\%$ . При стандартном контроле гликемии использовали препараты сульфонмочевины, отличные от гликлазида, и другие гипогликемические препараты в соответствии с современными рекомендациями. В конце исследования средний уровень гликозилированного гемоглобина в группе интенсивного контроля гликемии составил 6,5%, а в группе стандартного контроля гликемии – 7,3%.

Анализ результатов длительного наблюдения показал, что комбинированная первичная конечная точка (все сердечно-сосудистые осложнения) достигалась достоверно реже (на 10%) при интенсивном контроле гликемии ( $p=0,013$ ) в сравнении со стандартным контролем. Дифференцированный анализ показал, что на фоне интенсивного контроля гликемии достоверно снизилась лишь вероятность микрососудистых осложнений (осложнений со стороны сердца или мозгового инсульта) при обоих типах контроля гликемии оказалась одинаковой. Таким образом, по данным исследования ADVANCE, интенсивный контроль гликемии у больных с сахарным диабетом оказался безопасным и не способствовал увеличению общей смертности (это отличает результаты исследования ADVANCE от результатов исследования ACCORD), снижал вероятность осложнений со стороны почек, но не влиял на вероятность сердечно-сосудистых осложнений.

Нельзя не упомянуть также о результатах исследования ESCAPE (Effect of Strict BP Control and ACE Inhibition on the Progression of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients), в котором была продемонстрирована способность ИАПФ рамиприла тормозить развитие почечной недостаточности у детей (возраста от 3 до 18 лет) с различными заболеваниями почек.

Нет сомнений, что результаты всех названных в этом сообщении исследований еще долго будут обсуждаться учеными. Они, по-видимому, окажут существенное влияние на клинические рекомендации по лечению АГ, заставив пересмотреть ряд их положений. Нет сомнений и в том, что фармацевтические компании будут стараться максимально использовать результаты этих исследований в целях продвижения конкретных лекарственных препаратов. Хотелось бы надеяться, что и практические врачи будут регулярно интересоваться как результатами самих рандомизированных клинических исследований, так и клиническими рекомендациями, которые в значительной степени определяются результатами этих исследований.

Подготовил С.Ю. Марцевич