

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ТЕЛМИСАРТАНА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

А. А. Демин, О. Ю. Шулятьева

Кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета

Проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности PPAR γ -активирующего блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана (40–80 мг/сут) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (10–20 мг/сут) у 80 больных с артериальной гипертензией (АГ) с метаболическими нарушениями (МН). По данным суточного мониторирования артериального давления показано превосходство антигипертензивного эффекта телмисартана над таковым эналаприла при АГ с МН и нарушенной функцией почек. В динамике лечения телмисартан по сравнению с эналаприлом вызывал положительные изменения показателей углеводного и липидного обмена. У больных с нефрогенной АГ отмечено ренопротективное действие телмисартана: снижение протеинурии, стабилизация клиренса креатинина и уровня калия в сыворотке, в то время как при применении эналаприла выявлено дальнейшее ухудшение этих показателей. Телмисартан в отличие от эналаприла обладал лучшей эффективностью и безопасностью при АГ с МН.

Ключевые слова: артериальная гипертензия с метаболическими нарушениями, телмисартан, суточное мониторирование артериального давления

NEW EFFECTS OF TELMISARTAN, AN ANGIOTENSIN 2 RECEPTOR BLOCKER, IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH METABOLIC DISORDERS

A. A. Demin, O. Yu. Shul'tyaeva

Novosibirsk State Medical University

The authors undertook comparative analysis of the efficacy and safety of PPAR γ -activating angiotensin-2 receptor blocker telmisartan (40–80 mg/day) in 80 patients with arterial hypertension (AH) and metabolic disorders (MD). Holter monitoring revealed a more pronounced anti-hypertensive effect of telmisartan compared with enalapril in patients with AH, MD, and compromised renal function. Similarly, telmisartan exerted more apparent positive effect on lipid and carbohydrate metabolism and had renoprotective action in patients with nephrogenic AH (it decreased proteinuria, stabilized creatinine clearance and serum potassium level whereas enalapril caused further deterioration of these parameters). It is concluded that telmisartan is more effective and safer than enalapril in patients with AH and MD.

Key words: arterial hypertension, with metabolic disorders, telmisartan, 24 hr AP monitoring

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации существенно превышает аналогичный показатель в Европе и США и уменьшает продолжительность жизни населения. Выполнение Федеральной программы по борьбе с артериальной гипертензией (АГ) подтвердило растущую заболеваемость ССЗ, включая АГ: в настоящее время АГ выявляют у 39% мужчин и 41% женщин [1].

Метаболические нарушения — МН (инсулинорезистентность, дислипидемия, абдоминальное ожирение) имеются у 10–25% населения экономически развитых и развивающихся стран, и прогнозируется дальнейший рост их распространенности. Наличие МН значительно повышает риск развития ССЗ и смерти от них [2].

Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) обеспечивают более полное подавление ренин-ангиотензиновой системы, чем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), непосредственно блокируя действие ангиотензина II на уровне ангиотензиновых рецепторов. Новый БРА телмисартан обладает высокой избирательностью по отношению к ангиотензиновым рецепторам этого типа и оказывает продолжительное действие (конечный период полувыведения $T_{1/2}$ составляет около 24 ч). Выявлена его способность стимулировать ключевой физиологический регулятор липидного гомеостаза в организме — ядерные рецеп-

торы, активируемые пероксисомальным пролифератором — PPAR γ [3].

Поскольку информационные пути ядерных PPAR γ определяют обмен липидов на уровне клеток, а также обмен липидов в организме в целом, нарушение их функционального состояния детерминирует развитие ожирения, инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе сахарного диабета (СД) 2-го типа и ССЗ, поражения почек. Открывается перспектива медикаментозного воздействия при АГ с МН (снижение толерантности к глюкозе, дислипидемия) и хронической болезнью почек (ХБП).

Целью работы явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности PPAR γ -активирующего БРА II и телмисартана и ингибитора АПФ эналаприла при АГ (эссенциальной и ренопаренхиматозной I–II степени тяжести) с МН в 8-недельном рандомизированном контролируемом исследовании.

Материал и методы

В исследование включены 80 стационарных и амбулаторных больных со стабильной АГ (эссенциальной и ренопаренхиматозной) с МН. Протокол исследования и текст информированного согласия больного утверждены локальным этическим комитетом НГМУ.

Критерии включения: больные обоего пола в возрасте от 25 до 65 лет с эссенциальной или ренопаренхиматоз-

ной АГ (ХБП II стадии; скорость клубочковой фильтрации — СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), определяемой как показатели среднего систолического АД в положении сидя в пределах 140—179 мм рт. ст. или среднего диастолического АД в положении сидя в пределах 90—109 мм рт. ст. (АГ I-II степени по классификации ЕОГ/ЕОК, 2003) без антигипертензивной терапии в течение последних 2 нед; с МН (окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин + любые 2 из следующих критериев: уровень триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 1,3 ммоль/л у женщин и менее 1,03 ммоль/л у мужчин (или больной получает гиполипидемические средства), артериальное давление (АД) более 140/90 мм рт. ст. (или больной получает антигипертензивные средства), уровень глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л (неполный метаболический синдром), т. е. диагностических критериев АНА/ННЛВИ и IDF (2005), информированное согласие больного).

Критерии исключения: АГ тяжелого течения (диастолическое АД более 110 мм рт. ст.), возраст до 25 лет и более 65 лет, повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту телмисартана или эналаприла, ангионевротический отек в анамнезе, порфирия, холестаза или обструкция желчевыводящих путей, тяжелые нарушения функции печени и почек (СКФ по формуле Кокрофта—Галта менее 30 мл/мин/1,73 м²), рефрактерная гиперкалиемия, гиперкальциемия, лейкопения, коарктация аорты, гиперальдостеронизм, диффузные болезни соединительной ткани, нефротический синдром, застойная сердечная недостаточность, СД 1-го типа, беременность или лактация, лечение другими гипотензивными средствами, употребление наркотиков или алкоголизм.

Дизайн исследования: проспективное, контролируемое, рандомизированное, с титрованием исследование эффективности телмисартана (Boehringer Ingelheim, Германия) и эналаприла при АГ с МН в двух параллельных группах, продолжительность 8 нед (рис. 1).

Рандомизация: 80 больных с АГ I—II степени тяжести (23/57 — среднее АД 150/95) с МН рандомизированы компьютерной генерацией списка случайных чисел (метод Монте-Карло, генератор случайных чисел (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize2.cfm>) в группы телмисартана (40—80 мг/сут; $n = 40$) или эналаприла (10—20 мг/сут; $n = 40$) для проспективного с титрованием 8-недельного параллельного исследования. Обе группы оказались сопоставимы по демографическим, клинкогемодинамическим показателям и используемым дозам препаратов стандартной терапии.

Схема применения лекарств. Больные 1-й группы получали телмисартан в дозе 40 мг/сут внутрь. При неэффективности (АД более 140/80—135/75 мм рт. ст.) через 2 нед дозу увеличивали до 80 мг/сут. Больным 2-й группы назначали эналаприл в дозе 10 мг/сут внутрь. При неэффективности через 2 нед дозу увеличивали до 20 мг/сут. Если через 4 нед монотерапии целевое АД не было достигнуто, то добавляли гидрохлортиазид в до-

После информированного согласия 80 больных с АГ с МН рандомизированы в 2 группы – телмисартана и эналаприла

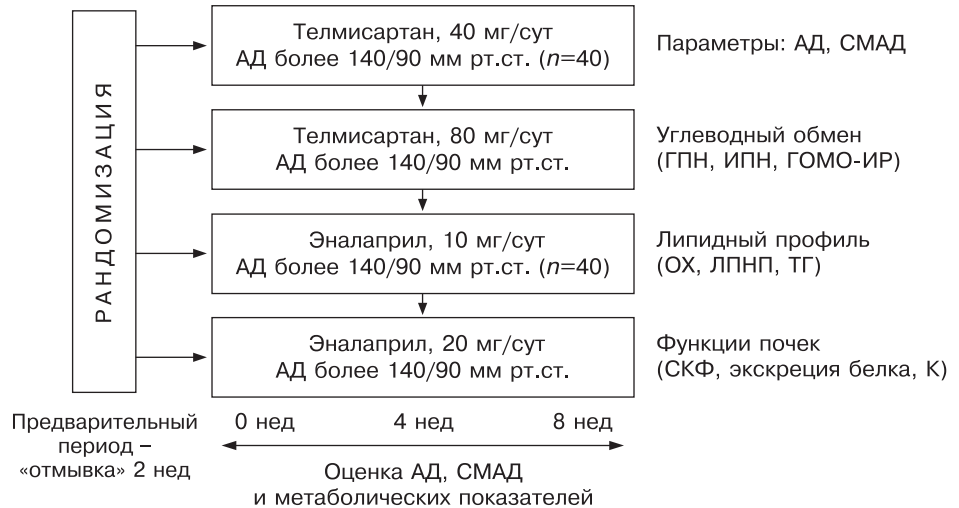


Рис. 1. Дизайн исследования.

зе 12,5 мг/сут внутрь. Эффективность оценивали через 2, 4 и 8 нед лечения.

Оценка эффективности. В конце 2-недельного подготовительного периода («отмывки») и после 12 нед активного лечения определяли систолическое и диастолическое АД, глюкозу плазмы натощак (ГПН), инсулин плазмы натощак (ИПН), индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (ГОМО-ИР), гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}), электролиты, билирубин, содержание лейкоцитов, гемоглобина и липидный профиль (общий холестерин — ОХ, холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ), выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), функциональные исследования почек (уровень креатинина в крови, клубочковая фильтрация по формуле Кокрофта—Галта, суточная протеинурия). Переносимость оценивали на основании жалоб больных, оценки побочных эффектов, а также по выявлению негативных изменений лабораторных показателей.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием пакета статистических программ Stat Soft Statistica 6.0. С помощью методов параметрической и непараметрической статистики определяли выборочное среднее (M) и ошибку среднего (m). Для данных с нормальным распределением использовали t -критерий Стьюдента (при наблюдениях в различных группах) и парный t -критерий Стьюдента (при повторных наблюдениях в одной группе) при критическом уровне значимости ($p < 0,05$). При неправильном распределении для повторных наблюдений использовали парный критерий Вилкоксона—Уитни. Данные приведены в виде медианы, минимальных и максимальных значений. Достоверность коэффициентов различий принимали при $p < 0,05$. При сравнении качественных показателей величина критерия Пирсона $\chi^2 = 12,3$ (число степеней свободы $df = 2$), $p = 0,0001$.

Результаты и обсуждение

После 8-недельного лечения больных с АГ и МН среднее АД за 24 ч менее 85 мм рт. ст. было у 72% больных, леченных телмисартаном, и только у 48% больных, леченных эналаприлом ($p < 0,05$). По данным СМАД телмисартан обеспечивал более надежный контроль АД у больных на протяжении суток, чем эналаприл ($p < 0,05$), включая большее снижение АД в последние 8 ч действия дозы препарата (рис. 2).

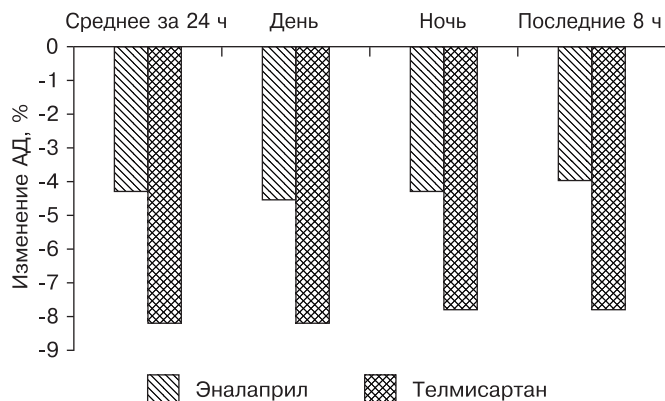


Рис. 2. Сравнительная эффективность телмисартана и эналаприла при артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями, по данным суточного мониторирования артериального давления, после 8-недельного лечения.

В процессе лечения телмисартан вызывал положительные изменения метаболических показателей, тогда как эналаприл не влиял на эти параметры. Выявлено улучшение показателей углеводного обмена у больных с АГ и МН: телмисартан уменьшил показатели ГПН на 7% ($p < 0,05$), ИПН на 8% ($p < 0,05$), ГОМО-ИР на 21% ($p < 0,05$) и HbA_{1c} на 8% ($p < 0,05$; рис. 3).

Телмисартан значительно улучшил показатели липидного профиля: ОХ (-17% ; $p < 0,01$), холестерина липопротеиновой низкой плотности (-13% , $p < 0,01$) и ТГ (-25% , $p < 0,05$).

Отмечено ренопротективное действие телмисартана у больных с нефрогенной АГ: протеинурия снизилась на 35% (с $1,5 \pm 0,7$ до $0,9 \pm 0,5$ г/сут) в группе телмисартана ($p < 0,01$) и только на 10% (с $1,5 \pm 0,7$ до $1,35 \pm 0,5$ г/сут) в группе эналаприла, стабилизировался клиренс креатинина ($55,2 \pm 29,1$ и $51,7 \pm 30,9$ мл/мин) и уровень калия в сыворотке ($4,3 \pm 0,4$ и $4,4 \pm 0,5$ мэкв/л) в группе телмисартана, в то время как в группе эналаприла отмечено дальнейшее ухудшение этих показателей.

Как видно, применение нового БРА телмисартана улучшает результаты лечения больных с АГ (эссенциальной и ренопаренхиматозной), обеспечивая более надежный 24-часовой контроль АД, чем стандартный ингибитор АПФ эналаприл, включая последние 8 ч дозового интервала, когда риск сердечно-сосудистых осложнений максимален. Частичный PPAR γ — агонист телмисартан — единственный БРА, способный положительно влиять на МН (висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, увеличение экскреции белка с мочой). Телмисартан, оказывающий выраженное антигипертензивное и антипротеинурическое действие

Сведения об авторах:

Демин Александр Аристархович — проф., зав. каф. госпит. терапии и клин. фармакологии леч. ф-та; e-mail: alexdemin2006@yandex.ru; Шулятьева Ольга Юрьевна — врач высшей категории, зав. отд. артер. гипертензии обл. кардиол. диспансера, соискатель каф.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РКЖ. 2006; 4: 45—50.
2. Huxley R., Mendis S., Zheleznyakov E. et al. Body mass index, waist circumference and waist: hip ratio as predictors of cardiovascular risk. Eur. J. Clin. Nutr. 2010; 64 (1): 16—22.
3. 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 (5): 993—1002.

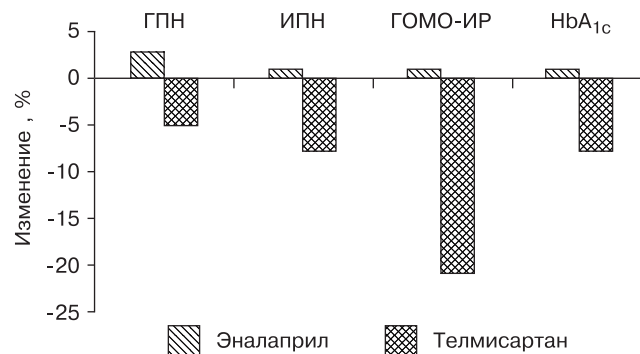


Рис. 3. Сравнительное влияние телмисартана и эналаприла на метаболические показатели у больных с артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями после 8-недельного лечения.

у больных с нефрогенной АГ, может быть использован как ренопротективное средство при ХБП.

Отмечена безопасность и лучшая переносимость телмисартана по сравнению с ингибитором АПФ эналаприлом: побочные эффекты встречались реже в группе телмисартана (5% против 12%) при отсутствии кашля (0% против 4%), поэтому БРА телмисартана может быть применен при непереносимости ингибиторов АПФ.

Недавно в крупнейшем фундаментальном исследовании ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial; более 25 000 больных в течение 5,5 года) телмисартан подтвердил свое уникальное свойство — защиту больных с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при СД 2-го типа и периферическом атеросклерозе [4, 5].

Направлениями будущих работ являются исследования эффективности применения PPAR-агонистов для профилактики атеросклеротических ССЗ и СД 2-го типа и их влияния на выживаемость и стоимость лечения больных с АГ и МН [6].

Заключение

В рандомизированном 8-недельном параллельном исследовании селективный блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан (40—80 мг/сут) обеспечивал более надежный 24-часовой контроль артериального давления, включая последние 8 ч дозового интервала, чем ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл (10—20 мг/сут) при артериальной гипертензии. Телмисартан превосходил эналаприл у больных с метаболическими нарушениями и нарушенной функцией почек, что может быть объяснено его частичной PPAR γ -активностью.

4. Yusuf S., Teo K. K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patient at high risk for vascular events. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (15): 1547—1559.
5. Neldam S. Choosing an angiotensin-receptor blocker: blood pressure lowering, cardiovascular protection or both? Future Cardiol. 2010; 6 (1): 129—135.
6. Henry R. R., Lincoff A. M., Mudaliar S. et al. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study. Lancet 2009; 374 (9684): 126—135.

Поступила 14.07.10