

© ДЁМИН А.А., ШУЛЯТЬЕВА О.Ю.

УДК 616.12-008.331.1-008.9-085.225.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕЛМИСАРТАНА И ЭНАЛАПРИЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

А.А. Дёмин, О.Ю. Шулятьева

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н.,
проф. И. О. Маринкин; кафедра госпитальной терапии и клинической
фармакологии, зав. – д.м.н., проф. А.А. Дёмин.

***Резюме.** Проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности РРАу-активирующего БРА II телмисартана (40-80 мг/сут) и ингибитора АПФ эналаприла (10-20 мг/сут) у 80 больных артериальной гипертензии (АГ) с метаболическими нарушениями (МН). Показано превосходство антигипертензивного эффекта телмисартана над эналаприлом при АГ с МН и нарушенной функцией почек. В динамике лечения телмисартан вызывал положительные изменения метаболических показателей, тогда как эналаприл не влиял на эти параметры. Отмечено ренопротективное действие телмисартана у больных с нефрогенной АГ: снижение протеинурии, стабилизация клиренса креатинина и уровня калия в сыворотке, в то время как в группе эналаприла отмечено дальнейшее ухудшение этих показателей. Телмисартан, в отличие от эналаприла, обладает лучшей эффективностью и безопасностью при АГ с МН.*

***Ключевые слова:** артериальная гипертензия с метаболическими нарушениями, телмисартан, эналаприл.*

Дёмин Александр Аристархович – акад. РАЕН, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного факультета НГМУ; e-mail: alexdemmin2006@yandex.ru.

Шулятьева Ольга Юрьевна – врач-кардиолог, заведующая отделением артериальной гипертензии Областного кардиологического диспансера; тел. 8(383) 2660608.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации существенно превышает аналогичный показатель в Европе и США и сокращает продолжительность жизни населения. Выполнение Федеральной программы по борьбе с артериальной гипертензией (АГ) подтвердило растущую заболеваемость ССЗ, включая АГ: в настоящее время АГ болеют 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 [4].

Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) обеспечивают более полное подавление ренин-ангиотензиновой системы, чем ингибиторы АПФ, непосредственно блокируя действие ангиотензина II на уровне ангиотензиновых рецепторов типа 1-AT₁. Новый БРА телмисартан обладает высокой избирательностью по отношению к AT₁-рецепторам и оказывает продолжительное действие (конечный T_{1/2} составляет около 24 ч). Выявлена его способность стимулировать ключевой физиологический регулятор липидного гомеостаза в организме - ядерные рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором-PPAR γ [2].

В рандомизированных клинических исследованиях телмисартан показал свою эффективность и безопасность при артериальной гипертензии и зарекомендовал себя одним из лучших представителей класса БРА [5,6].

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, СД типа 2 и ССЗ, поражения почек. Открывается перспектива медикаментозного воздействия при АГ с МН (снижение толерантности глюкозы, дислипидемия) и хронической болезнью почек.

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

Материалы и методы

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

Критерии включения: больные обоего пола от 25 до 65 лет с эссенциальной или ренопаренхиматозной АГ (ХБП 3 ст.: СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), определяемой как: показатели среднего систолического АД в положении сидя в пределах 140-179 мм рт. ст. м/или среднего утреннего диастолического АД в положении сидя в покое в пределах 90-109 мм рт. ст. (АГ I-II ст. по классификации ЕОГ/ЕОК, 2003) без антигипертензивной терапии в течение последних 2 нед.; с МН (увеличенная окружность талии - (м) > 102 см и (ж) > 88 см, + любые 2 из следующих показателей – триглицериды > 1,7 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,3 ммоль/л (ж) и < 1,03 ммоль/л (м) или получает гиполипидемические средства, АД>140/90

или получает антигипертензивные средства, глюкоза натощак $> 5,6$ ммоль/л - неполный метаболический синдром - диагностические критерии АНА/NHLBI и IDF (2005), информированное согласие больного.

Критерии исключения: АГ, тяжёлая форма (диаст. АД >110 мм рт. ст.), возраст <25 и >65 лет, повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препаратов телмисартан или эналаприл, ангионевротический отек в анамнезе, порфирия, холестаза или обструкция желчевыводящих путей, тяжелые нарушения функции печени и почек (СКФ по Cockcroft-Gault <30 мл/мин), рефрактерная гиперкалиемия, гиперкальциемия, лейкопения, коарктация аорты, гиперальдостеронизм, диффузные болезни соединительной ткани, нефротический синдром, застойная сердечная недостаточность, СД I типа, беременность или лактация, лечение другими гипотензивными средствами, наркомания или алкоголизм.

Дизайн исследования: проспективное, контролируемое, рандомизированное, с титрованием исследование эффективности телмисартана (Микардис[®], «Берингер Ингельхайм») и эналаприла при АГ с метаболическими нарушениями в двух параллельных группах продолжительностью 8 недель (рис. 1).

Рис. 1. Дизайн исследования.

Рандомизация: восемьдесят больных с АГ I-II ст. тяжести (23/57-среднее АД 150/95) с метаболическими нарушениями 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, клинико-гемодинамическим параметрам и используемым дозам стандартной терапии.

Схема применения лекарств. Больные первой группы получали телмисартан (Микардис «Берингер Ингельхайм»), 40 мг/сут, внутрь. При неэффективности

(АД >140/80-135/75 мм рт. ст.) через 2 недели дозу увеличивали до 80 мг/сут. Больным второй группы назначали препарат эналаприла, 10 мг/сут, внутрь. При неэффективности через 2 недели дозу увеличивали до 20 мг/сут. Если через 4 недели монотерапии целевое АД не было достигнуто, то добавляли гидрохлортиазид, 12,5 мг/сут, внутрь. Эффективность оценивали через 2, 4 и 8 недель лечения.

Оценка эффективности. В конце 2-недельного подготовительного периода («промывки») и после 12 недель активного лечения определяли систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД), глюкозу натощак плазмы (ГНП), инсулин натощак плазмы (ИНП), индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (ГОМО-ИР), гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}), электролиты, билирубин, лейкоциты, гемоглобин и липидный профиль (общий холестерин плазмы-ОХ, холестерин липопротеинов низкой плотности -ХЛНП, триглицериды-ТГ), выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), функциональные исследования почек – креатинин крови, клубочковая фильтрация по Cockcroft-Gault, суточная протеинурия. Переносимость оценивали на основании жалоб больных, шкалы оценки побочных эффектов, а также по выявлению негативных изменений в лабораторных показателях.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием пакета статистических программ Stat Soft Statistica 6.0, 2000. С помощью методов параметрической и непараметрической статистики определяли выборочное среднее (M) и ошибку среднего – m(SEM). Для данных с нормальным распределением использован t-критерий Student (при наблюдениях в различных группах) и парный t-критерий Student (при повторных наблюдениях в одной группе) при критическом уровне значимости (p)<0,05. При неправильном распределении для повторных наблюдений использован парный критерий Wilcoxon-Witney. Данные приведены в виде медианы, минимальных и максимальных значений. Достоверность коэффициентов различий принималась при значении p<0,05. При сравнении

качественных показателей величина критерия Пирсона χ -квадрат = 12,3 (число степеней свободы $df=2$), $p=0,0001$.

Результаты и обсуждение

После 8-недельного лечения больных АГ с МН 24-часовое среднее ДАД <85 мм Нг было у 72% больных, леченных телмисартаном, и только у 48% больных, леченных эналаприлом ($P<0,05$). По данным суточного мониторирования, телмисартан обеспечивал более надёжный контроль артериального давления у больных на протяжении суток, чем эналаприл ($P<0,05$), включая большее снижение САД и ДАД в последние 8 часов действия дозы препарата (рис. 2).

Рис. 2. Сравнительная эффективность телмисартана и эналаприла при АГ с МН по данным СМАД после 8-недельного лечения.

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

Рис. 3. Сравнительное влияние телмисартана и эналаприла на метаболические показатели больных АГ с МН после 8-нед. лечения.

Телмисартан значительно улучшил показатели липидного профиля: общего холестерина (-17%, $p<0,01$), холестерина низкой плотности (-13%, $p<0,01$) и триглицеридов (-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 ($55,2 \pm 29,1$ по сравнению с $51,7 \pm 30,9$ мл/мин) и уровень калия в сыворотке крови ($4,3 \pm 0,4$ по сравнению с $4,4 \pm 0,5$ мэкв/л) в группе телмисартана, в то время как в группе эналаприла отмечено дальнейшее ухудшение этих показателей.

Следовательно, применение нового БРА телмисартана улучшает ведение больных гипертонической болезнью и ренопаренхиматозной гипертензией, обеспечивая более надёжный 24-часовой контроль АД, чем стандартный иАПФ эналаприл, включая последние 8 часов 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, уменьшающий протеинурию у больных с нефрогенной АГ, может быть использован как ренопротективное средство в лечении хронической болезни почек.

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

Направлениями будущих работ являются исследования эффективности применения PPAR-агонистов для профилактики атеросклеротических ССЗ и СД типа 2 и их влияния на выживаемость и стоимость лечения больных АГ с МН [3].

Таким образом, в рандомизированном 8-недельном параллельном исследовании селективный БРА телмисартан, 40-80 мг/сут, обеспечивал более надёжный 24-часовой контроль АД, включая последние 8 часов дозового интервала, чем иАПФ эналаприл, 10-20 мг/сут, при АГ. Телмисартан превосходил эналаприл у больных с МН и нарушенной функцией почек, что

может быть объяснено его частичной PPAR γ -активностью. Телмисартан по сравнению с эналаприлом был более безопасен и лучше переносим.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF TELMISARTAN AND ENALAPRIL IN HYPERTENSION WITH METABOLIC DISTURBANCES

A.A. Demin, O.J. Shulyatyeva

Novosibirsk State Medical University

Abstract. The efficiency and safety of PPAR γ -activated ABR II telmisartan (40-80 mg/daily) and inhibitor of ACE enalapril (10-20 mg/daily) on 80 patients with hypertension with metabolic disturbances was compared. The antihypertension effect of telmisartan was shown to be higher in cases of hypertension with metabolic disturbances and renal dysfunction. During the treatment telmisartan caused positive changes of metabolic parameters while enalapril did not influence them. Renal protection effect of telmisartan in patients with the renal hypertension was revealed. Telmisartan decreased proteinuria, stabilized creatinine clearance and potassium in the blood serum. Enalapril lead to deterioration of these indexes. So, telmisartan has better efficiency and safety in the hypertension with metabolic disturbances.

Key words: hypertension with metabolic disturbances, telmisartan, enalapril

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А. Константинов В.В. и соавт. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // РКЖ. – 2006. – №4. – С.45-50.
2. Benson S.C., Pershadsingh 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. – P. 993-1002.

3. 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. – Vol. 374. – P. 126-135.

4. 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. – 2009. – Vol. 64, №1. – P. 16-22.

5. Neldam S. Choosing an angiotensin-receptor blocker: blood pressure lowering, cardiovascular protection or both? // Future Cardiol. – 2010. – Vol. 1. – P. 129-135.

6. Yusuf S, Teo KK, Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patient at high risk for vascular events // N Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, № 15. – P. 1547-1559.