

ТЕЛМИСАРТАН В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Телмисартан в лечении артериальной гипертензии. Клинический разбор

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Представлены данные о блокаторах рецепторов ангиотензина-II, которые являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии. Освещаются преимущества этой группы препаратов, при этом особое внимание уделено телмисартану. В дополнение представлен клинический пример успешного применения телмисартана у пациента с артериальной гипертензией, высоким риском осложнений и ожирением.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов ангиотензина-II, телмисартан, артериальная гипертензия.

РФК 2012;8(2):201–204

Telmisartan in the treatment of arterial hypertension. Case study

V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova*

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991, Russia

Data on angiotensin II receptor blockers, one of the main drug classes used in cardiology, are presented. The advantages of this drugs class are highlighted with the focus on telmisartan. Additionally clinical example of successful telmisartan application in patients with hypertension, high risk of cardiovascular complications, and obesity is presented.

Key words: angiotensin II receptor blockers, telmisartan, arterial hypertension.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):201–204

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tarzimanova@mail.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ). Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и невысокая продолжительность жизни в России определяют высокую социальную значимость проблемы лечения АГ для нашей страны. В настоящее время АГ рассматривается как триггер сердечно-сосудистого континуума, в основе патогенеза которого важная роль принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов, и, прежде всего, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1, 2].

В арсенале врача в настоящее время имеются три группы препаратов, способных блокировать активность РААС — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), прямой ингибитор ренина.

Блокаторы рецепторов ангиотензина-II

Блокаторы рецепторов ангиотензина-II в последнее десятилетие являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии. К представителям этого класса относятся лозартан, эпросартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан. БРА рассматриваются как препараты первого ряда, подходящие для стартовой терапии неосложненной АГ.

Выявленные в ходе последних клинических испытаний эффекты БРА позволили сформировать ряд новых показаний для использования этих препаратов, таких, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), перенесенный ИМ, диабетическая нефропатия, протеинурия или микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, метаболический синдром, кашель при приеме ИАПФ [1, 2].

Отличительной особенностью всех БРА является очень хороший профиль переносимости, позволяющий достичь высокой приверженности пациентов к долгосрочному лечению. Результаты множества рандомизированных клинических исследований неизменно показывают, что частота побочных эффектов при использовании препаратов этой группы даже в высоких дозировках крайне низка и сопоставима с плацебо [3].

В последнее время появились предложения подразделить БРА на два поколения [4]. Шесть из семи БРА, зарегистрированных в России, относятся к первому поколению и оказывают влияние только на РААС, блокируя AT_1 -рецепторы. БРА второго поколения отличаются наличием двух механизмов действия (бифункциональностью): блокады РААС и влияния на рецептор активатора пролиферации пероксисом типа γ (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ).

Родоначальник второго поколения БРА — телмисартан (микардис), первый и единственный из сартанов второго поколения, разрешенный в настоящее время для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Телмисартан — один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами, что позволяет применять его для лечения больных с высоким и очень высоким риском развития

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович — профессор, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Тарзиманова Аида Ильгизовна — к.м.н., доцент той же кафедры

сердечно-сосудистых осложнений. Механизм действия препарата связан с избирательной блокадой AT_1 -рецепторов. Препарат обладает высоким селективным сродством к подтипу AT_1 -рецепторов ангиотензина-II. Телмисартан снижает уровень альдостерона в плазме крови, при этом не ингибирует ренин плазмы крови и АПФ. По сравнению с другими БРА телмисартан обладает высокой биодоступностью и самым продолжительным временем полувыведения [4].

Телмисартан получен из активного метаболита лозартана (EXP-3174) путем замещения липофильной бензимидазольной группы на имидазольный компонент. Благодаря этому замещению телмисартан является наиболее липофильным среди всех БРА, и, следовательно, лучше всего проникает в ткани. Препарат быстро всасывается из пищеварительного тракта, абсолютная биодоступность составляет в среднем 50%. После приема внутрь пиковая концентрация телмисартана в плазме крови (C_{max}) достигается через 0,5–1 ч. Период полувыведения препарата составляет более 20 ч, что является самым высоким показателем среди всех БРА. Стабильная концентрация в плазме достигается после 5–7 дней приема, при этом кумуляция препарата после длительного лечения маловероятна [5].

В настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность телмисартана. Наиболее масштабным исследованием по оценке эффективности телмисартана стало исследование ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [6]. В исследовании проводилась оценка влияния телмисартана, рамиприла и их комбинации на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском. Общее количество больных, включенных в исследование, составило более 25 тыс. пациентов, длительность наблюдения — 56 мес [6]. Первичными конечными точками в исследовании были: смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью.

Частота сердечно-сосудистых событий в группе телмисартана была сопоставима с таковой в группе рамиприла (16,7% и 16,5%, соответственно). При этом, отмечалось значимое уменьшение числа случаев ангионевротического отека и сухого кашля при приеме телмисартана по сравнению с рамиприлом [6].

Исследование TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease) было специально организовано для изучения эффективности телмисартана у больных высокого риска, которые не могут принимать ИАПФ из-за развития побочных эффектов препаратов [7]. Конечными точками в исследовании TRANSCEND были: смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт и госпитализация по поводу ХСН. Результаты исследования показали,

что в группе телмисартана частота неблагоприятных событий составила 15,7% и была достоверно ниже, чем в группе плацебо — 17,0%. Телмисартан продемонстрировал высокую эффективность в снижении сердечно-сосудистой смертности у больных высокого риска с непереносимостью ИАПФ [7].

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является независимым фактором риска у больных АГ. В исследовании TRANSCEND было доказано, что при приеме телмисартана у больных АГ наблюдалось достоверно значимое снижение индекса массы миокарда ЛЖ. Результаты исследования подтверждают целесообразность использования БРА не только у больных с АГ и ГМЛЖ для регресса массы миокарда левого желудочка, но и для профилактики ГМЛЖ у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [7].

Телмисартан считается одним из наиболее изученных препаратов из группы БРА в отношении возможностей нефропротекции у больных АГ и СД. В одном из первых рандомизированных исследований DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) проводилось сравнение способности телмисартана и эналаприла предупреждать развитие диабетической нефропатии у больных мягкой и умеренной АГ и СД 2 типа [8]. Прогрессирование диабетической нефропатии оценивали по прямому измерению скорости клубочковой фильтрации. Период наблюдения за пациентами составил 5 лет. Результаты исследования DETAIL обнаружили выраженный нефропротективный эффект при приеме телмисартана. Частота побочных эффектов при приеме телмисартана была значительно ниже по сравнению с эналаприлом [8].

В исследовании VIVALDI (investigate the efficacy of telmisartan versus VALsartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with overt nephropathy) изучалась способность телмисартана и валсартана уменьшать протеинурию у больных СД. Оба препарата практически одинаково уменьшали экскрецию белка у обследуемых пациентов, однако в группе валсартана достоверно чаще требовалось добавление к терапии второго антигипертензивного препарата из-за недостаточного снижения АД [9]. В исследовании AMADEO (A comparison of telMisartan versus losArtan in hypertensive type 2 Diabetic patients with Overt nephropathy) телмисартан достоверно эффективнее лозартана предотвращал прогрессирование протеинурии у больных АГ с СД 2 типа [10].

Исследование INNOVATION (INcipientNtto OVer: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type 2 diabetic Nephropathy) продемонстрировало, что телмисартан в дозе 40 мг/сут у больных СД способен предотвращать прогрессирование микроальбуминурии в протеинурию [11]. У 21,2% и 12,8% пациентов, принимавших телмисартан в дозах 80 и 40 мг в сутки соответственно, микроальбуминурия регрессировала. При этом ренопротективный эффект имел место и у па-

циентов с исходно нормальным уровнем АД [11]. Данный факт в очередной раз доказывает дополнительные нефропротективные механизмы телмисартана, напрямую не связанные с его гипотензивным эффектом.

В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что PPAR-γ рецепторы играют важную роль в процессах атерогенеза. Препараты, повышающие активность этих рецепторов, могут существенно увеличивать чувствительность к инсулину, уменьшать уровень триглицеридов и снижать риск атеросклероза. Наиболее эффективные агонисты PPAR-γ рецепторов — тиазолидиндионы были одобрены для лечения СД 2 типа, однако у препаратов были выявлены побочные эффекты в виде задержки жидкости и увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений при лечении больных СД. Телмисартан занимает особое место внутри класса БРА благодаря двум механизмам действия: селективному блокированию АТ₁-рецепторов и частичной активации PPAR-γ-рецепторов. В результате телмисартан оказывает выраженное антигипертензивное действие и улучшает метаболические показатели при отсутствии побочных эффектов, присущих тиазолидиндионам. В исследовании PROFESS было доказано наличие у телмисартана истинных антидиабетических свойств. Применение телмисартана снижало риск развития СД 2 типа на 16% у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий [12].

Таким образом, телмисартан представляет собой эффективный антигипертензивный препарат. Благодаря двум механизмам действия: селективному блокированию АТ₁-рецепторов и частичной активации PPARγ-рецепторов телмисартан можно отнести к приоритетным препаратам класса БРА для лечения пациентов с метаболическим синдромом [4].

Клинический случай

Рассмотрим случай пациента М, 54-х лет, который обратился в клинику с жалобами на снижение памяти, раздражительность, ощущение шума в ушах, головные боли в затылочной области на фоне повышения АД до 170/100 мм рт.ст.

Профессиональных вредностей у пациента нет, он не курит и не злоупотребляет алкоголем. Бытовые условия удовлетворительные, физическая активность низкая.

Из анамнеза заболевания известно, что с 2005 г. у пациента начала увеличиваться масса тела, и к 2008 г. прибавка в весе составила 10 кг. С 2009 г. пациент стал отмечать головную боль в затылочной области при пере-

утомлении, при этом отмечено повышение АД до 150/90 мм рт.ст. Однако пациент за медицинской помощью не обращался и не лечился. В течение следующих 2 лет интенсивность и частота головной боли продолжали нарастать, а цифры АД достигали 160/100 мм рт.ст. В 2011 г. пациент обратился к врачу, был назначен эналаприл в суточной дозе 10 мг. На фоне приема эналаприла состояние улучшилось, головные боли регрессировали. Однако через 2 нед приема препарата появился сухой надсадный кашель, который пациент связал с приемом эналаприла. Пациент самостоятельно отменил эналаприл, за медицинской помощью больше не обращался, антигипертензивные препараты не принимал. В течение последних 6 мес беспокоят раздражительность, снижение памяти, шум в ушах.

При физическом исследовании рост пациента составил 173 см, вес 100 кг, индекс массы тела 33,4 кг/м², окружность талии — 110 см, окружность бедер — 120 см, а соотношение объема талии к объему бедер >0,9, что свидетельствует об абдоминальном типе ожирения, который, как правило, сочетается с метаболическими нарушениями.

По результатам лабораторно-инструментального обследования изменений в результатах клинических анализов крови и мочи не выявлено.

В биохимическом анализе крови обнаружены повышение уровня общего холестерина (268 мг/дл), триглицеридов (195 мг/дл), липопротеидов низкой плотности (119 мг/дл) и нормальный уровень липопротеидов высокой плотности (43 мг/дл). Учитывая нарушения липидного обмена, выявленные у пациента, можно говорить о дислипидемии 2б типа.

При проведении глюкозотолерантного теста зарегистрированы повышение показателей глюкозы и С-пептида, что характерно для нарушения толерантности к углеводам (табл. 1).

Результаты суточного мониторирования АД (табл. 2, рис. 1) подтвердили наличие артериальной гипертензии. Среднее систолическое АД (САД) за сутки составило 141 мм рт.ст. (дневное САД — 147 мм рт.ст.), диастолическое АД (ДАД) — 94 мм рт.ст., что превысило нормальные значения. Отмечена тенденция к повышению степени ночного снижения САД, что может свидетельствовать о нарушении суточного ритма САД (over-dipper).

По данным эхокардиографии у пациента выявлены признаки гипертрофии левого желудочка: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 12 мм, толщи-

Таблица 1. Динамика показателей глюкозотолерантного теста

Показатель	Натощак		Через 120 мин после приема 75 г глюкозы внутрь	
	Исходно	Через 24 нед	Исходно	Через 24 нед
Глюкоза, мг/дл	90	95	126	148 (↑)
С-пептид, нг/мл	2,7	3,5 (↑)	5,2	6,1 (↑)

↑ — превышение референтных значений

Таблица 2. Результаты суточного мониторингирования АД (СМАД) исходно и через 24 нед лечения

Показатель	Исходно	Через 24 недели
САД _{сут} , мм рт.ст.	141	118
САД _{день} , мм рт.ст.	147	124
САД _{ночь} , мм рт.ст.	121	109
СИ САД, %	21	12
ДАД _{сут} , мм рт.ст.	88	65
ДАД _{день} , мм рт.ст.	94	69
ДАД _{ночь} , мм рт.ст.	77	59
СИ ДАД, %	19	14

САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СИ – суточный индекс

на задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) 12 мм. Фракция выброса левого желудочка 61%.

Таким образом, у пациента выявлены следующие компоненты метаболического синдрома: артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и абдоминальное ожирение.

На основании полученных данных можно сформулировать диагноз:

Артериальная гипертензия 2 стадии, 2 степени, высокого риска. Ожирение 3 степени. Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе.

Описанный клинический случай демонстрирует классическое проявление АГ с высоким риском сердечно-сосудистых событий. При назначении ИАПФ (эналаприла) у больного отмечалось появление сухого кашля – одного из побочных эффектов препаратов этой группы. У больного с метаболическим синдромом, высоким риском сердечно-сосудистых событий и непереносимостью ИАПФ препаратом выбора являются БРА.

Пациенту было назначено следующее лечение:

1. Диета с пониженным содержанием поваренной соли, животных жиров, легко усваиваемых углеводов и увеличенным потреблением клетчатки.

2. Телмисартан 40 мг однократно в сутки.

На фоне проводимой терапии состояние пациента значительно улучшилось: головные боли регрессировали,

Литература

- ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105–87.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). Sistemnye Gipertenzii 2010; (3): 5–26. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5–26.
- Mancia G. Tolerability and safety of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide compared with placebo. Am J Hypertens 2002; 15 (Suppl 1): A54.
- Chazova I.E., Ratova L.G. The first generation sartans: Is there a future? Sistemnye Gipertenzii 2010; (4): 5–9. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? Системные гипертензии 2010; (4): 25–28).
- Stangier J, Su CA, Roth W. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and elderly volunteers and in hypertensive patients. J Int Med Res. 2000 Jul-Aug; 28(4): 149–67.
- THE ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–59.
- THE TRANSCEND investigators. 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 2008; 372: 1174–83.

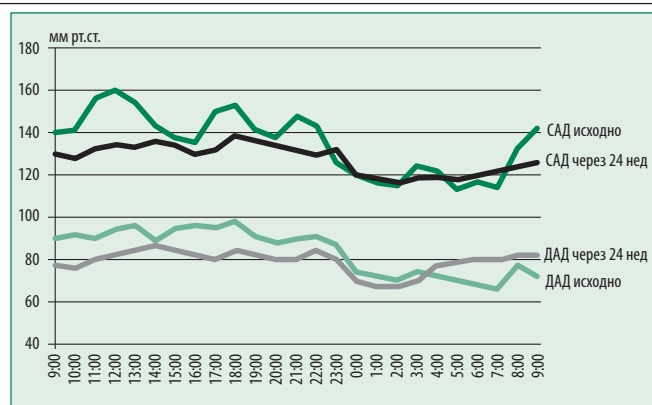


Рисунок 1. Значения САД и ДАД по результатам СМАД исходно и через 24 нед лечения

улучшилось общее самочувствие. Для оценки эффективности терапии было проведено повторное суточное мониторингирование АД на фоне лечения телмисартаном 40 мг в сутки. Результаты повторного исследования через 24 нед подтвердили достижение целевых значений и нормализацию суточного профиля АД (табл. 2, рис. 1). Через 24 нед лечения телмисартаном отмечалось снижения уровня триглицеридов, общий холестерин – 240 мг/дл, ЛПВП – 45 мг/дл, ЛПНП – 116 мг/дл, триглицериды – 150 мг/дл) нормализация показателей глюкозотолерантного теста.

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что телмисартан обеспечивает органопroteкцию на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и улучшает прогноз жизни больных АГ. Согласно последним рекомендациям ВНОК и РМАО по диагностике и лечению АГ назначение телмисартана показано у пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений даже при высоком нормальном АД (Табл. 1) [2].

Данные пациента были изменены, все совпадения являются случайными.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

- Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Diabetics exposed to telmisartan and enalapril study group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004; 351 (19): 1952–61.
- Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S et al. VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2008; 23 (10): 3174–83.
- Prasad B, Ravi N, Asma K et al. Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study. Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 129–40.
- Makino H, Haneda M, Babazono T et al. The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy – rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: angiotensin ii receptor blocker, telmisartan, investigation on type 2 diabetic nephropathy (INNOVATION) Study. J Int Med Res 2005; 33: 677–86.
- Kurtz T, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. Hypertens Res 2009; 32(10): 826–34.

Поступила 10.04.2012
Принята в печать 13.04.2012