Возможности телмисартана в АНГИО- и КАрдиопротекции и улучшении показателей углеводного обмена при нарушении толерантности к глюкозе

С.В.Недогода, И.Н.Барыкина, У.А.Брель, Т.А.Чаляби, Г.В.Мазина, Е.В.Подольская, А.А.Ледяева
Волгоградский государственный медицинский университет

Possibilities of telmisartan in angio - and cardioprotections and positive influence on blood glucose in patients with arterial hypertension and abnormal glucose tolerance test

Nedogoda S.V., Barykina I.N., Brel U.A., Chaljabi T.A., Mazina G.V, Podolskaja E.V., Ledjaeva A.A.
The Volgograd state medical university

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, telmisartan

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, телмисартан

Контактная информация
Недогода Сергей Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины Волгоградского государственного медицинского университета, контактный телефон : (8442)-361-471

В последнее время в центре внимания оказалась группа пациентов, у которых повышение артериального давления (АД) происходит на фоне метаболического синдрома [1]. Естественно, что у большинства из них имеется инсулинорезистентность и нарушение углеводного обмена. Сегодня абсолютно доказано, что нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) является самостоятельным и важным предиктором риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В этой связи все больший интерес представляет попытка коррекции нарушений углеводного обмена при использовании антигипертензивных препаратов и прежде всего антагонистов рецепторов ангиотензина II (БРАII). И к этому есть определенные предпосылки [2]. Так, было показано [3], что лозартан способен уменьшать инсулинорезистентность.

Более того, в Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) специально оценивается эффективность валзартана в группе пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам.

Все это позволяет рассматривать блокаторы рецепторов ангиотензина II как один из наиболее перспективных классов антигипертензивных препаратов для лечения пациентов с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и нарушением углеводного обмена.

В этой связи было проведено исследование по сравнению терапевтической эффективности монотерапии телмисартаном (Микардис) и розиглитазоном у пациентов с АГ и НТГ.

Материалы и методы

В рандомизированное сравнительное клиническое исследование были включены 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет, которые отвечали следующим критериям:

1. Наличие АГ I–III степени с уровнем систолического АД (САД) 140–170 мм рт. ст. и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.
2. Уровень глюкозы крови натощак более 6,9 ммоль в капиллярной крови.
3. Уровень глюкозы в крови через 2 ч после перорального нагрузочного теста с глюкозой выше 7,8 ммоль/л и ниже 11,0 ммоль/л.
4. Уровень мочевой кислоты выше 350 ммоль/л у женщин и выше 420 ммоль/л у мужчин.
5. Индекс массы тела (ИМТ)>25 кг/м^2.

Пациенты, которые в течение не менее чем за 2 нед до 1-го визита не принимали тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БРАII.

Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 2 группы: группа 1 принимала телмисартан (Микардис, фирма «Берингер Ингельхайм») в суточной дозе 80 мг, группа 2 – розиглитазон (Авандия, фирма «Глаксо») в суточной дозе 8 мг на протяжении 12 нед. Через 12 нед пациентов, получавших розиглитазон, переводили на телмисартан в суточной дозе 80 мг. В каждой группе применялись немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и снижению массы тела (диета, повышение физической активности). Препараты для уменьшения массы тела ни в одной из групп не использовали.

По исходным демографическим и антропометрическим характеристикам сравниваемые группы пациентов не различались (табл. 1).

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), измерение скорости пульсовой волны (СПВ), лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате «SpaceLabs 90207» (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производили каждые 15

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Микардис 80 мг	Авандия 8 мг
Число пациентов	10	10
Возраст, лет	47,4±9,2	46,1±9,2
Длительность АГ, годы	5,6±3,2	5,1±3,3
Мужчины/женщины	5/5	5/5
ИМТ, кг/м^2	31,1±3,4	31,2±3,4
Курят/не курят	3/7	2/8
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ИБС	6	5
Гиперхолестеринемия	6	5
Микроальбуминурия	2	0
ГЛЖ	9	8

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Таблица 2. Динамика показателей СМАД при различных вариантах лечения

Показатель	Телмисартан исходно/12 нед	Розиглитазон исходно/12 нед→Микардис 24 нед
САДсут, мм рт. ст.	152,9±13,1/141,2±9,4	150,1±11,3/146,1±8,9/130,9±8,6
ДАДсут, мм рт. ст.	97,1±9,4/82,3±8,1	96,8±9,1/94,5±8,9/76,4±7,2

Таблица 3. Динамика ФВ и толщины миокарда задней стенки левого желудочка при различных вариантах лечения

Показатель	Телмисартан исходно/12 нед	Розиглитазон исходно/12 нед→телмисартан 24 нед
ММЛЖ, г/м^2	196,2±64,5/188,3±63,2	194,6±59,6/189,9±58,8/176,2±54,4
ФВ,%	55,8±5,4/61,3±5,9	57,6±5,6/61,1±5,7/67,9±6,9

Таблица 4. Динамика СПВ и потокзависимой вазодилатации (ПЗВД) при различных вариантах лечения

Показатель	Телмисартан исходно/12 нед/24 нед	Розиглитазон исходно/12 нед→телмисартан 24 нед
СПВ КФ, м/с	12,2±1,7/10,3±1,5	12,3±1,9/11,2±1,7/9,3±1,2
СПВ КР, м/с	11,9±1,6/10,2±1,5	12,2±2,2/11,1±1,9/9,9±1,8
ПЗВД, %	5,1±3,3/8,5±3,9	5,3±3,3/5,9±3,4/6,9±3,5

Таблица 5. Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения

Показатель	Телмисартан исходно/12 нед	Розиглитазон исходно/12 нед→телмисартан 24 нед
ОХС, ммоль/л	6,9±2,2/6,2±1,6	6,9±1,9/6,1±1,7/5,8±1,4
ТГ, ммоль/л	3,1±1,1/1,7±0,6	3,2±1,2/2,4±0,9/1,9±0,7
Креатинин, ммоль/л	112,6±13,1/94,3±16,3	99,9±12,7/93,3±12,1/84,4±11,9
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,1±1,1/6,2±0,9	7,4±1,2/5,6±0,7/5,5±0,6
Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	10,8±1,5/8,1±1,2	10,9±1,8/7,8±1,3/7,7±0,9
HBA_{1c}, %	6,8±0,3/6,8±0,3	6,8±0,3/6,2±0,3/6,2±0,2
Мочевая кислота, ммоль/л	456±43/367±37	423±36/388±31/322±29
Калий, моль/л	4,5±0,6/4,5±0,5	4,4±0,6/4,2±0,5/4,2±0,5

Примечание. ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды.

Таблица 6. Динамика ИМТ и ОТ/ОБ при лечении телмисартаном, розиглитазоном и диетотерапией при различных вариантах лечения

Показатель	Телмисартан исходно/12 нед	Розиглитазон исходно/12 нед→телмисартан 24 нед
ИМТ, кг/м^2	31,6±3, 1/30,2±2,2	31,1±3,4/30,9±3,4/29,1±2,9
ОТ/ОБ	0,99±0,06/0,89±0,05	0,98±0,05/0,97±0,04/0,91±0,05
% жировых отложений	56,6±6, 9/43,2±5,8	52,1±5, 1/51,3±4,9/46,1±4,3

Примечание. ОТ/ОБ – объем талии/бедер.

мин, в ночные часы (23:00–7:00) – каждые 30 мин. Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов. Кроме того, рассчитывали коэффициент Trough-to-peak (T/P). Для этого сравнивали 2 показателя: показатель снижения АД в конце интервала между приемами препарата (trough – остаточное действие) и показатель наибольшего снижения АД в течение всего интервала (peak – пиковое действие).

Измерение СПВ осуществляли с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование, аналогичное таковому в исследовании Complior, которое автоматически рассчитывало СПВ). Принцип действия этого прибора заключается в следующем: прибор регистрирует и анализирует форму пульсовой волны в сонной и бедренной артериях, а затем – время задержки пульсовой волны между сонной и лучевой артериями. При этом с учетом влияния дыхательного цикла на СПВ исследование производится за 10 сердечных циклов, с последующим расчетом среднего значения времени задержки. Расстояние (D), пройденное пульсовой волной, измеряется по поверхности тела между точками регистрации: каротидно-феморальная (КФ) СПВ – от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области, и каротидно-радиальная (КР) СПВ – от яремной вырезки грудины до пульсации лучевой артерии в области шиловидного отростка. Время (t), за которое пульсовая волна проходит эти расстояния, определяется этим прибором автоматически. СПВ определяется как отношение D/t. Для повышения точности определение СПВ проводили 4 раза 2 разных исследователя и рассчитывали его среднее значение.

Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) (D.Celermajer, 1993) изучали при проведении на ультразвуковой системе VIVID 3, оснащенной линейным датчиком 13,5 МГц, в режиме двухмерного сканирования. Оценивали показатели абсолютного и относительного изменения диаметра ПА, скорости кровотока по ПА в ответ на увеличивающийся поток крови (тест реактивной гиперемии, эндотелийзависимая релаксация) исходно и через 12 нед терапии.

ЭхоКГ проводили на приборе ALOKA 2000 по стандартной методике.

Для определения количества жировых отложений использовали OMRON BF-306.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ

BMDP. Данные представлены в виде M±m, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p<0,05$. Сравнение межгрупповой эффективности различных методов лечения проводили с использованием теста Даннетта (Dunnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha=5\%$).

Результаты

Полученные данные представлены в табл. 2–6.

Было выявлено (см. табл. 2), что телмисартан при монотерапии снижал САД и дистолическое АД (ДАД) на 7,7 и 15,2% соответственно ($p<0,05$) против 2,7 и 2,3% ($p>0,05$) при применении розиглитазона. Перевод через 12 нед лечения пациентов с розиглитазона на телмисартан сопровождался достоверным и выраженным снижением САД и на 10,1 и 18,8% ($p<0,05$).

Лечение телмисартаном сопровождалось снижением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на 4,1% и увеличением фракции выброса (ФВ) на 9,9% против 2,4% и 6,1% при приеме розиглитазона ($p>0,05$). Перевод через 12 нед лечения пациентов с розиглитазона на телмисартан (см. табл. 3) сопровождался достоверным и выраженным снижением ММЛЖ на 7,1 и 11,8% ($p<0,05$).

Телмисартан через 12 нед лечения снижал КФ и КР на 15,6 и 15,2% соответственно ($p<0,05$) против 8,9 и 9% ($p<0,05$) на фоне розиглитазона. При этом потокзависимая вазодилатация (ПЗВД) в группе телмисартана улучшилась на 66,7% против 11,3% в группе розиглитазона ($p<0,05$). Перевод через 12 нед лечения пациентов с розиглитазона на телмисартан сопровождался дальнейшим снижением КФ и КР СПВ и улучшением показателя ПЗВД, но их абсолютные значения все равно оставались хуже, чем при монотерапии телмисартаном (см. табл. 4).

Оба варианта лечения оказывали схожее влияние на показатели метаболизма, но телмисартану было присуще более выраженное снижение уровня триглицеридов и мочевой кислоты, а розиглитазону – улучшение показателей углеводного обмена. Важно отметить, что перевод с розиглитазона на телмисартан позволял сохранить достигнутые показатели по уровню глюкозы и гликированного гемоглобина (см. табл. 5).

Наиболее выраженное снижение ИМТ, ОТ/ОБ и процента жировых отложений наблюдали при лечении телмисартаном (на 4,4, 10,1 и 23,7% соответственно; $p<0,05$) против 0,6, 1 и 1,5% ($p>0,05$) на фоне розиглитазона.

Перевод пациентов с розиглитазона на телмисартан сопровождался уменьшением ИМТ, ОТ/ОБ и процента жировых отложений на 6, 6,1 и 10% соответственно ($p<0,05$).

Обсуждение

Полученные результаты выявили схожее влияние телмисартана и розиглитазона на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как избыточную массу тела, уровень глюкозы в крови натощак и после нагрузки, а также нарушения липидного спектра крови.

Монотерапия телмисартаном позволяет добиться более выраженного снижения АД, улучшения показателей сосудистой эластичности и антропометрических характеристик. Терапия розиглитазоном, как и следовало ожидать, оказывает более выраженное положительное влияние на показатели углеводного обмена.

Принципиально важным представляется тот факт, что перевод пациентов с розиглитазона на телмисартан позволяет не только обеспечить стабильность показателей глюкозы и Hb_{A1c} на протяжении последующих 3 мес, но и существенно улучшить антропометрические данные и снизить АД.

Известно, что телмисартан по эффективности влияния на метаболические и гемодинамические параметры превосходит другие представители одноименной группы [4]. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования метаболических эффектов телмисартана и ирбесартана у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом, получавших фиксированную дозу розиглитазона 4 мг на протяжении 12 мес, выявили статистически достоверное снижение Hb_{A1c} и уровня глюкозы натощак только в группе телмисартана [5]. Сегодня доказано, что агонисты PPAR-γ улучшают чувствительность к инсулину, уменьшают уровень ТГ и снижают риск атеросклероза. Телмисартан является единственным препаратом, вызывающим их выраженную (в 27 раз) активацию. Ирбесартан активирует их всего в 2–3 раза. Полные агонисты PPAR-γ-рецепторов вызывают их 140-кратную активацию. Телмисартан является единственным БРА, который вызывает активацию PPAR-γ в концентрациях, которые реально можно достичь в физиологических условиях (1–5 ммоль/л) [6].

Подтверждением клинической значимости этого эффекта являются результаты двойного слепого рандомизированного исследования [7], в которое были включены 40 пациентов с метаболическим синдромом и впервые выявленной АГ. Больные получали телмисартан 80 мг или лозартан 50 мг в течение 3 мес. Телмисартан в отличие от лозартана достоверно снижал уровень свободной глюкозы в плазме крови, концентрацию свободного инсулина в плазме крови, индекс гомеостатической модели оценки (HOMA-ИР) и уровень.

Таким образом, телмисартан обеспечивает селективную и длительную блокаду AT_1-рецепторов и по сравнению с другими БРА обладает наивысшей степенью сродства к PPAR-γ-рецептору, что и предопределяет наличие у него клинически значимых положительных отличий от других блокаторов рецепторов ангиотензина, особенно у проблемных пациентов с АГ (метаболический синдром, НТГ, ожирение).

Выводы

1. Телмисартан (Микардис) при монотерапии оказывается более эффективным, чем розиглитазон (Авандиа) по снижению АД, кардио- и ангиопротекции, улучшению показателей липидного обмена и уменьшению выраженности ожирения у пациентов с АГ, НТГ, повышенным ИМТ и гиперурикемией.

Перевод пациентов с розиглитазона на телмисартан сопровождался усилением гипотензивного эффекта, усилением кардио- и ангиопротекции, улучшением показателей липидного обмена, уменьшением выраженности ожирения на фоне сохранения достигнутого на розиглитазоне положительного влияния на показатели углеводного обмена у пациентов с АГ, НТГ, повышенным ИМТ и гиперурикемией.

Литература

1. Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. Circulation 2003; 108: 1541–5.

2. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. J Hypertens 2003; 21.

3. Nishimura H, Sanaka T, Tanihata Y et al. Losartan Elevates the Serum High-Molecular Weight-Adiponectin Isoform and Concurrently Improves Insulin Sensitivity in Patients with Impaired Glucose Metabolism. Hypertens Res 2008; 31: 1611–8.

4. Sasaki T, Noda Y, Yasuoka Y et al. Comparison of the Effects of Telmisartan and Olmesartan on Home Blood Pressure, Glucose, and Lipid Profiles in Patients with Hypertension, Chronic Heart Failure, and Metabolic Syndrome. Hypertens Res 2008; 3: 921–9.

5. Derosa G, Cicero A, D'angelo D et al. Telmisartan and Irbesartan Therapy in Type 2 Diabetic Patients Treated with Rosiglitazone: Effects on Insulin-Resistance, Leptin and Tumor Necrosis Factor-α. Hypertens Res 2006; 29: 849–56.

6. Benson SC, Pershadsingh HA, ITO CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-modulating activity. Hypertension 2004; 43: 1–10.

7. Vitale C, Mercuro G, Castiglioni C et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. Cardiovasc Diabetol 2005; 15 (4): 6.