

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТЕЛМИСАРТАНА: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

О. М. Драпкина*, Е.И. Фомичева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Современные клинические наблюдения периодически открывают новые перспективы для использования давно известных препаратов, освещая другие грани и точки приложения этих лекарств. В качестве такого примера можно рассмотреть использование последних представителей сартанов, не только как препаратов с доказанным антигипертензивным эффектом, но и с точки зрения воздействия на метаболические процессы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов ангиотензина II, телмисартан, кардиометаболические эффекты.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):650-654

Cardiometabolic properties of telmisartan: new perspectives for use

O. M. Drapkina*, E.I. Fomicheva

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Modern clinical studies periodically open new prospects for the use of well-known products, lighting other facets of the point of application of these drugs. Application of the last representatives of sartans, not only as a drug with proven antihypertensive effect, but also in terms of their effects on metabolic processes, can be considered as such an example.

Keywords: arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers, telmisartan, cardiometabolic effects.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):650-654

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием как во всем мире, так и России. По данным Всемирной Организации Здравоохранения за 2014 г. в России повышение систолического артериального давления (САД) >140 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) >90 мм рт. ст. встречается у 33,3% населения старше 18 лет. Несмотря на богатый арсенал антигипертензивных препаратов АГ сохраняет позицию основного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений наряду с дислипидемией, курением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом. Данные российских исследований [1] свидетельствуют о том, что более 50% амбулаторных пациентов с АГ имеют сочетание с ишемической болезнью сердца (ИБС) и проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН), у 20% регистрируется сахарный диабет (СД), а более 90% пациентов наряду с АГ имеет гиперхолестеринемия и около 10% – избыточную массу тела.

Достижение целевых уровней АД (САД<140 мм рт.ст.; ДАД<90 мм рт.ст.) является основной задачей терапии АГ. Доказано, что достижение этого уровня АД сни-

жает частоту сердечно-сосудистых заболеваний, основной причиной которых является атеросклероз: ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия, нарушения сердечного ритма); цереброваскулярная болезнь (инсульт, транзиторные ишемические атаки); заболевания периферических артерий (перемежающаяся хромота). Современные Рекомендации по диагностике и лечению АГ [2,3] отдают предпочтение использованию пяти классов антигипертензивных препаратов, которые наряду со снижением уровня АД оказывают положительное влияние на снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф. К таким группам относятся диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА).

В настоящее время в качестве антигипертензивных препаратов первой линии все чаще используют ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – иАПФ и АРА.

Ренопротективные свойства ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибиторы РААС эффективно устраняют спазм эфферентных артериол почечных клубочков, уменьшая гиперфильтрацию, и, следовательно, снижая микроальбуминурию и препятствуя развитию макропротеинурии. Особенную актуальность этот механизм приобретает при сочетании АГ и СД 2 типа, когда одним из основных органов-мишеней выступают почки. На се-

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ
Фомичева Екатерина Игоревна – клинический ординатор ГНИЦ ПМ

годняшний день внимание привлекает такой представитель АРА, как телмисартан, который является одним из наиболее изученных АРА. Принимая во внимание данные многочисленных клинических и экспериментальных исследований, телмисартан продемонстрировал не только мощный антигипертензивный эффект, но и достоверные нефропротективные свойства, не уступая в этом отношении иАПФ и другим АРА.

В рамках крупномасштабного проекта PROTECTION было выполнено несколько исследований, посвященных нефропротективным влияниям телмисартана – DETAIL, TRENDY, VIVALDI, AMADEO и INNOVATION [4-7]. Рандомизированное мультицентровое 5-летнее исследование DETAIL подтвердило данные, что телмисартан обладает явным ренопротективным эффектом, и способен замедлять развитие нефропатии у больных с АГ и СД 2 типа, не уступая в этом иАПФ эналаприлу. При этом переносимость телмисартана была лучше, чем эналаприла. Также отмечено значимое и сопоставимое в обеих группах снижение сердечно-сосудистой смертности. Согласно результатам исследования TRENDY телмисартан у больных с диабетической нефропатией повышал почечную перфузию лучше, чем рамиприл. В обеих группах отмечено снижение сопротивления почечных сосудов, повышение почечного плазмотока и снижение микроальбуминурии, однако в группе телмисартана эти эффекты были более выраженными [4]. В исследовании AMADEO у больных с АГ, СД 2 типа и нефропатией сравнивались телмисартан и лосартан. По результатам AMADEO была доказана большая эффективность телмисартана в уменьшении протеинурии (более чем на 30%) по сравнению с лосартаном при одинаковом антигипертензивном эффекте обоих [5]. В исследовании VIVALDI изучалась эффективность телмисартана в сравнении с валсартаном у пациентов с СД 2 типа, АГ и нефропатией; было показано, что телмисартан предотвращал прогрессирование диабетической нефропатии [6]. Результатом исследования INNOVATION стало достоверное замедление развития нефропатии у пациентов без АГ, но с СД 2 типа: на фоне терапии телмисартаном микроальбуминурия уменьшалась значительно в большей степени, чем в группе плацебо [7].

Если нефропротективный эффект АРА в настоящее время не вызывает никаких сомнений, то влияние на развитие сердечно-сосудистых событий и прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском оставались сомнительными. Большой вклад в понимание этой проблемы внесли результаты самого крупного рандомизированного двойного слепого многоцентрового международного клинического исследования ONTARGET по сравнению эффективности влияния телмисартана при монотерапии и в комбинации с рамиприлом на исход заболевания у пациентов с высоким

риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В нем участвовали более 25 тысяч пациентов из 733 медицинских центров в 40 странах Европы, Азии и Африки. В исследование включались пациенты высокого сердечно-сосудистого риска – старше 55 лет, с АГ, ИБС, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, СД, а также перенесшие инфаркт миокарда, инсульт. После рандомизации пациентам назначалась терапия телмисартаном 80 мг/сут (n=8542), рамиприлом 10 мг/сут (n=8576) или их комбинацией (n=8502). Средняя длительность наблюдения составила 56 мес. Результаты показали, что телмисартан не уступает рамиприлу в снижении риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с имеющейся сердечно-сосудистой патологией или СД 2 с поражением органов-мишеней без признаков сердечной недостаточности. В то время как комбинированная терапия, несмотря на более выраженное снижение АД, значительно увеличивает риск развития побочных эффектов [8].

Перспективные кардиометаболические свойства антагонистов рецепторов ангиотензина II

Современные сартаны имеют высокую избирательность в отношении рецепторов ангиотензина II 1-типа (AT₁-рецепторов), тем самым блокируя патологические эффекты AT II (вазоконстрикцию, активацию протеинкиназы C, NADPH-оксидазы, передачу и активацию транскрипционного каскада, выделение катехоламинов надпочечниками, секрецию альдостерона и пролиферацию клеток) [9]. Основные представители этой группы – валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан в настоящее время по своим фармакодинамическим характеристикам подразделяются на два поколения: первое оказывает влияние только на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) через блокаду AT₁-рецепторов, второе поколение АРА II – это бифункциональные лекарственные препараты, не только блокирующие AT₁-рецепторы, но и активирующие PPAR-γ (ядерные рецепторы, активируемые пероксисомальными пролифераторами-γ), участвующие в регуляции внутриклеточного углеводного и липидного обменов.

В отношении частичного агонизма PPAR-γ-рецепторов привлекают внимание некоторые положительные метаболические эффекты использования высоких доз телмисартана, проявляющих активность в регуляции метаболизма углеводов и процессах атерогенеза [10]. Этот эффект наблюдается в увеличении чувствительности тканей к инсулину, что может найти широкое применение у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом или инсулинорезистентностью. Из-за своей способности активировать PPAR-γ-рецепторы телмисартан имеет высокий шанс

Таблица 1. Селективность активации PPAR-γ сартанами [адаптировано по 11].

Блокатор рецепторов ангиотензина II	Кратность активации PPARγ
Телмисартан	27
Ирбесартан	4
Валсартан	2
Кандесартан	2
EXP 3174 (активный метаболит лозартана)	2
Олмесартан	1
Эпросартан	1
PPARγ - peroxisome proliferator-activated receptor-γ.	

занять позицию перспективного кардиометаболического сартана (табл. 1) [11].

Химическая структура телмисартана похожа на структуру пиоглитазона, тиазолидиндионового антигипергликемического препарата. Исследования *in vitro* по изучению влияния телмисартана, ирбесартана и лозартана на PPAR-γ- рецепторы показали, что телмисартан стимулирует PPAR-γ- рецепторы при низкой концентрации, в то время как подобный эффект у ирбесартана проявляется только при использовании средних и высоких доз этих препаратов [12].

Терапевтическая доза телмисартана, оказывающая антигипертензивный эффект, активирует 20-30% PPAR-γ- рецепторов по сравнению с такими противодиабетическими препаратами, как пиоглитазон и розиглитазон, которые являются полными агонистами PPAR-γ- рецепторов [13, 14].

В мета-анализ по оценке эффективности влияния телмисартана на обмен глюкозы по сравнению с другими сартанами вошло 8 рандомизированных контролируемых исследований, в общей сложности включавших 763 пациента с АГ и СД 2 или инсулинорезистентностью (344 в группе телмисартана и 419 в группе других АРА). На фоне проводимой терапии контролировался уровень глюкозы плазмы натощак, уровень инсулина плазмы натощак, уровень адипонектина, индекс НОМА-IR – наиболее простой количественный метод оценки резистентности к инсулину [15].

По результатам мета-анализа телмисартан в дозе 80 мг в сравнении с другими АРА (в том числе эпросартаном, ирбесартаном, кандесартаном, валсартаном и олмесартаном) снижал уровень глюкозы плазмы натощак в большей степени (95% доверительный интервал [ДИ] от -12,29 мг/дл до -4,98 мг/дл; $p < 0,00001$). В семи исследованиях проводилась оценка влияния телмисартана и других АРА на уровень инсулина плазмы крови: значительное снижение инсулина плазмы натощак зафиксировано только при использовании телмисартана в дозе 80 мг (медиана -6,06 мг/дл; 95% ДИ от -9,27 до -2,84 мг/дл; $p = 0,0002$),

в том время как телмисартан в дозе 40 мг и другие АРА в низких дозах существенно не влияли на уровень последнего. В шести клинических исследованиях имеются данные об увеличении уровня адипонектина при использовании телмисартана по сравнению с контрольной группой (медиана 0,93 мкг/дл; 95% ДИ от 0,28 мкг/дл до 1,59 мкг/дл; $p = 0,005$). Стоит отметить, что этот положительный эффект имел место только при использовании телмисартана в дозе 80 мг. Адипонектин синтезируется адипоцитами при активации рецепторов PPAR-γ, и рассматривается как основной белок, регулирующий процессы свободного окисления жирных кислот и повышающий чувствительность к инсулину мышц и печени. Тем самым рост концентрации адипонектина в плазме крови позволяет снижать резистентность к инсулину, препятствуя развитию метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [15, 16]. Только в исследовании Francischetti, Celoria, Francischetti, Genelhu, где телмисартан использовался в дозе 80 мг, зафиксировано значительное снижение индекса НОМА-IR по сравнению с другими АРА II (медиана 1,60; 95% ДИ от -3,18 до -0,02; $p = 0,05$) [17].

Еще один систематический обзор, посвященный оценке кардиометаболических свойств телмисартана, включил 10 проспективных рандомизированных контролируемых исследований [18]. В общей сложности были проанализированы данные о 546 больных с метаболическим синдромом, рандомизированных на две группы: получавшие терапию телмисартаном, и контрольная группа. Результатом проведенного анализа явилась доказанная эффективность использования телмисартана в отношении обмена глюкозы: подтверждено снижение уровня глюкозы плазмы натощак, уровня инсулина плазмы натощак, индекса НОМА-IR и концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [19-21].

Одним из предикторов метаболических расстройств и инсулинорезистентности, которые можно количественно определить в крови, является высокомолекулярный адипонектин. По сравнению с уровнем общего адипонектина именно высокомолекулярный адипонектин имеет прогностическое значение в отношении метаболических параметров, в том числе, для развития инсулинорезистентности [22].

Изучение уровня высокомолекулярного адипонектина стало целью открытого проспективного рандомизированного исследования, включившего пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неконтролируемой АГ. В исследование вошло 68 пациентов, разделенных на две группы без существенных различий по возрасту, полу, длительности сахарного диабета и индекса массы тела (ИМТ). Первая группа из 34 человек получала комбинацию телмисартан 40 мг+амлодипин 5 мг, а вторая – монотерапию телмисартаном 80 мг. На протяжении все-

го срока исследования больные придерживались только диетических рекомендаций по коррекции уровня глюкозы, прием пероральных антагонистов рецепторов PPAR- γ или инсулина был исключаяющим фактором. Первичной конечной точкой была оценка уровня высокомолекулярного адипонектина через 3 мес. после начала исследования. Вторичные конечные точки включали уровень артериального давления, изменение метаболических параметров обмена глюкозы (гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), глюкоза плазмы натощак, инсулин плазмы натощак, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR) и оценку липидного профиля (общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)). В результате обе схемы в равной степени показали эффективность снижения уровня как систолического, так и диастолического артериального давления. При оценке первичной начальной точки через 3 мес. от начала исследования уровень высокомолекулярного адипонектина существенно не изменился в группе телмисартан 40 мг+амлодипин 5 мг, но значительно вырос в группе телмисартан 80 мг, причем темпы роста были выше при изначальном уровне высокомолекулярного адипонектина <4 мкг/дл. Касательно вторичных конечных точек, включавших параметры обмена глюкозы, то в группе телмисартан 40 мг+амлодипин 5 мг не отмечалось изменения уровня HbA_{1c}, но значительно увеличилась концентрация инсулина и глюкозы плазмы натощак, возросло значение индекса НОМА-IR. Данный эффект авторы связывают с низкой дозой телмисартана, которая недостаточна для активации PPAR- γ - рецепторов. С другой стороны в группе телмисартан 80 мг не отмечалось изменений HbA_{1c} и концентрации глюкозы плазмы натощак, однако, значительно снизился уровень инсулина плазмы натощак и индекс НОМА. Относительно параметров липидного обмена уровень ЛПВП оставался неизменным в обеих груп-

пах наблюдения, однако, в группе телмисартан 40 мг+амлодипин 5 мг зарегистрировано увеличение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП. Эти результаты показывают, что у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом монотерапии телмисартаном в дозе 40 мг недостаточно, чтобы активировать PPAR- γ - рецепторы и оказывать положительное действие на метаболические показатели, такие как повышение уровня адипонектина и снижение резистентности к инсулину, улучшение липидного профиля [23].

Имеются данные, что агонисты рецепторов PPAR- γ пиоглитазон и росиглитазон, используемые при лечении СД, могут приводить к задержке жидкости в организме и стать причиной появления отеков, в особенности у пациентов получающих высокие дозы этих препаратов [24]. В противоположность этому телмисартан, являясь лишь частичным агонистом рецепторов PPAR- γ , имеет меньшую вероятность вызывать данный побочный эффект.

Заключение

Таким образом, кардиометаболические свойства телмисартана позволяют рассматривать его как перспективный препарат при лечении пациентов с артериальной гипертензией и такими метаболическими расстройствами, как сахарный диабет, ожирение. Наряду с эффективным снижением АД телмисартан также оказывает положительное влияние на уровень глюкозы плазмы, высокомолекулярного адипонектина, тем самым препятствуя прогрессированию нарушений углеводного обмена и снижая возможные неблагоприятные эффекты сахароснижающей терапии.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Boytsov SA, Jakushin SS Martsevich SY, et al. Register outpatient cardiovascular disease REKVAZA. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (1): 4-14. In Russian (Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9 (1): 4-14).
2. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; 3: 3-25. In Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные Гипертензии 2010; 3: 3-25).
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
4. Schmieder R, Delles C, Mimran A, et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1351-1356.
5. Bakris G., Burgess E., Weir M. et al.; on behalf of the AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 74 (3): 364.
6. 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.
7. 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.
8. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
9. Miura S, Karnia SS, Saku K. Review: angiotensin II type I receptor blockers: class effects versus molecular effects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12 (1): 1-7.
10. Mori H, Okada Y, Arao T, et al. Telmisartan at 80 mg/day increases high-molecular-weight adiponectin levels and improves insulin resistance in diabetic patients. *Adv Ther* 2012; 29 (7): 635-44.
11. Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 2004;43(5):993-1002.
12. Schupp M, Clemenz M, Gineste R et al. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulators with angiotensin receptor blocker activity. *Diabetes*, 2005; 54: 3442-52.
13. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2006; 29: 1357-62.
14. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, et al. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes*, 2006; 55: 249-59.
15. Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012; 37:3; 319-27.
16. Kurtz T W. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor- γ activator. *Acta Diabetologica*, 2005; 2005:42.
17. Francischetti E A, Celoria B M, Francischetti A, Genelhu V A. Treatment of hypertension in individuals with the cardiometabolic syndrome: role of an angiotensin II receptor blocker, telmisartan. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2008; 6: 280-303.
18. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Umemoto T. Telmisartan as a metabolic sartin: The first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J of the American Society of Hypertension* 2013; 7:3; 229-35.
19. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, 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.
20. Ichikawa Y. Comparative effects of telmisartan and valsartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Intern Med* 2007; 46: 1331-6.
21. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Angiotensin II receptor blockers improve endothelial dysfunction associated with sympathetic hyperactivity in metabolic syndrome. *J Hypertens* 2012; 30: 1646-55.
22. Blüher M, Brennan AM, Kelesidis T, et al. Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays. *Diabetes Care* 2007; 30:280-5.
23. Mori H, Okada Y, Arao T, Nishida K, Tanaka Y. Telmisartan at 80 mg/Day Increases High-Molecular-Weight Adiponectin Levels and Improves Insulin Resistance in Diabetic Patients. *Original research. Advances in Therapy* 2012; 29:7 635-44.
24. Mudaliar S, Chang AR, Henry RR. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract* 2003; 9:406-16.

Поступила: 23.11.2015

Принята в печать: 03.12.2015