

Телмисартан и новые перспективы контроля артериального давления и нефропротекции у больных сахарным диабетом

Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
д.м.н.,

С.В. КАДИН,
к.м.н.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Проблема выбора адекватной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом и гипертонической болезнью стала весьма актуальной. В мире непрерывно растет число больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением и дислипидемиями, а также увеличивается доля сердечно-сосудистой патологии в структуре общей смертности на фоне старения населения развитых стран.

Наличие нарушений углеводного обмена диктует необходимость относить больного к категории крайне высокого сердечно-сосудистого риска, в связи с чем целевые показатели артериального давления (АД) при диабете ниже, чем в общей популяции гипертоников, что доказано многоцентровыми клиническими исследованиями и утверждено в национальных рекомендациях по лечению артериальной гипертонии и сахарного диабета (рисунок 1).

При сахарном диабете значительно повышаются требования к метаболическим свойствам антигипертензивных лекарственных средств и важными характеристиками, которыми должны обладать препараты первого ряда, их способность положительно влиять на углеводный обмен, липидный спектр крови и вызывать снижение массы тела или быть нейтральными в отношении этого показателя. Крайне желательны органопротективные свойства антигипертензивных препаратов, их способность задерживать прогрессирование поздних микрососудистых осложнений сахарного диабета, в том числе и за счет улучшения функции эндотелия сосудов (1).

Все перечисленные свойства препаратов должны находить практическое отражение в виде сокращения общей и сердечно-сосудистой смертности, уменьшения частоты сердечно-сосудистых катастроф и новых случаев развития сахарного диабета, сердечной и почечной недостаточности.

Со времени открытия возможности снижать АД путем воздействия на ренин-ангиотензиновую систему (РААС) разработано несколько групп препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и прямые ингибиторы ренина (ПИР), которые, помимо доказанной гипотензивной активности, обладают рядом положительных свойств, обусловленных противодействием негативным физиологическим эффектам ангиотензина II и ренина (рисунок 2).

Рецепторы ангиотензина II являются основным компонентом, определяющим функционирование РААС. В настоящее время идентифицированы два типа таких рецепторов в организме человека – AT1 и AT2. Вазоспазм, стимуляция высвобождения альдостерона и вазопрессина, реабсорбция натрия, задержка воды, активация симпатической нервной системы, а также многие другие физиологические эффекты ангиотензина II опосредованы через рецепторы AT1.

Многочисленными исследованиями доказано, что активация AT1-рецепторов играет важную роль в процессах развития гипертрофии левого желудочка сердца при артериальной гипертензии, в постинфарктном ремоделировании миокарда, в развитии нефросклероза, гипертрофии меди сосудов, в развитии эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза (2).

Используемые в современной клинической практике БРА обладают различными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами (таблица). Степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1 типа у препаратов данной группы различна и в порядке убывания выглядит так: телмисартан > олмесартан > кандесартан > эпросартан > валсартан > лозартан (3).

Телмисартан – мощный, длительно действующий непептидный антагонист рецепторов ангиотензина II типа 1, который избирательно и необратимо блокирует AT-1-рецепторы, не оказывая влияния на другие рецепторные системы, участвующие в регуляции крово-



обращения. Высокая липофильность в сочетании с большим объемом распределения дают телмисартану преимущество в способности к проникновению в ткани и клетки, а длительный период полувыведения обеспечивает устойчивый контроль АД в течение суток при однократном приеме в дозе от 40 до 80 мг.

Необходимо отметить, что телмисартан не является пролекарством, а действует целой молекулой, что положительно сказывается на его биодоступности. Благодаря высокой степени связывания с белками плазмы, телмисартан выводится почками не более чем на 1%, что помогает избежать эффекта кумуляции при почечной недостаточности и дает весьма важное преимущество в случае лечения больных с поражением почек различного генеза.

Одним из новых и перспективных аспектов действия телмисартана следует считать недавно выявленную способность этого препарата взаимодействовать с γ -рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом (PPAR γ) – универсальными мультилигандными триггерами транскрипции ДНК и регуляции внутриклеточных процессов обмена веществ и энергии, расположенными в клеточном ядре.

Эффекты стимуляции PPAR γ -рецепторов многочисленны и разнообразны. Наиболее изученным из них является влияние на чувствительность к инсулину, которое активно применяется в лечении сахарного диабета 2 типа с преобладающей инсулинорезистентностью. Предполагают также, что вместе с другими подтипами PPAR-рецепторов они участвуют в регуляции экспрессии молекул клеточной адгезии на мембране эндотелиоцитов, влияя на способность к тромбообразованию и формированию клеточного воспалительного ответа в стенке сосуда. Продукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 и интерлейкин-1 β , также находится в сфере отрицательной регуляции

PPAR γ -рецепторов. Помимо этого активация PPAR γ -рецепторов способна модулировать процессы оксидативного стресса путем повышения экспрессии противостоящих ему факторов – таких как CuZn-супероксиддисмутаза. Еще одно известное свойство стимуляции PPAR γ -рецепторов – способность снижать концентрацию матричных металлопротеиназ макрофагов – компонентов, ответственных за дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а также образование и накопление конечных продуктов гликирования (4).

Следует подчеркнуть, что сродство телмисартана к этим структурам примерно в 10-30 раз сильнее, чем у других БРА (рисунок 3), и в то же время в 10 раз слабее, чем у тиазолидиндионов – прямых агонистов PPAR γ (5).

Таким образом, телмисартан способен оказывать PPAR γ -опосредованные эффекты без характерных побочных явлений, свойственных прямым PPAR γ -агонистам пиоглитазону и росиглитазону, которые активно используются в современных схемах лечения сахарного диабета 2 типа. Благодаря этому телмисартан может быть отнесен к так называемым селективным модуляторам PPAR γ -рецепторов.

В ряде исследований показано, что телмисартан *in vitro* способен угнетать стимулированную фактором некроза опухоли экспрессию интерлейкина-6 в гладкомышечных клетках сосудистой стенки по тому же механизму, что и пиоглитазон, то есть опосредованно через PPAR γ -рецепторы (6). Имеются сведения, что телмисартан путем взаимодействия с PPAR γ -рецепторами может

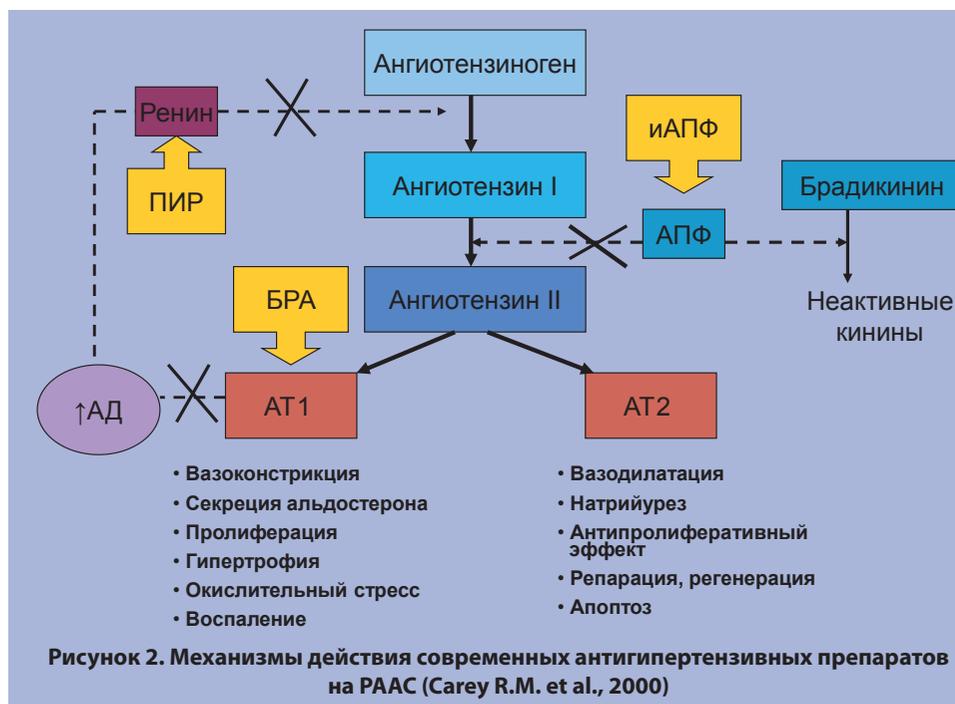


Таблица. Общая характеристика препаратов группы БРА

Препарат	Активный метаболит	Селективность к AT1	Липофильность	Период полувыведения, ч	Выведение с мочой, %
Лозартан	+	20000:1	-	6-9	55
Валсартан	-	20000:1	-	5-9	30
Ирбесартан	-	>10000:1	++	11-15	10
Кандесартан	+	>10000:1	++	9-13	60
Эпросартан	-	>10000:1	+/-	5-9	30
Телмисартан	-	>10000:1	+++	>20	1



Рисунок 3. Относительные показатели аффинности БРА к PPARγ-рецепторам (5)

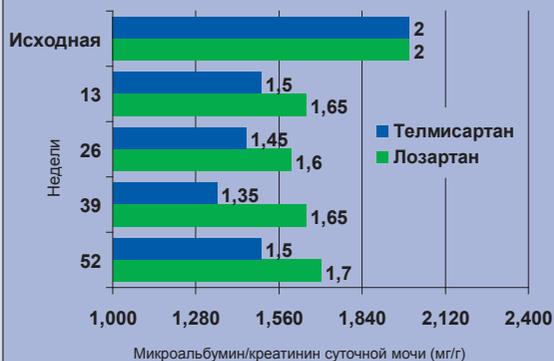


Рисунок 4. Влияние телмисартана и лозартана на маркеры диабетической нефропатии (13)

стимулировать пролиферацию клеток-предшественников эндотелиоцитов, играя важную роль в ангиогенезе (7).

Очевидно, что PPAR-стимулирующая активность телмисартана является многообещающим свойством, не характерным для других антигипертензивных препаратов, однако его перспективы и практическая польза еще должны быть подтверждены контролируруемыми исследованиями.

Диабетическая нефропатия – медленно прогрессирующее осложнение сахарного диабета, которое является наиболее частой причиной развития терминальной почечной недостаточности. Данное осложнение диабета является многофакторной комбинацией гемодинамических и метаболических нарушений, которые вносят совместный вклад в повреждение клубочкового аппарата, что проявляется сначала возникновением микроальбуминурии и протеинурии, а затем снижением гломерулярной фильтрации, вплоть до развития азотемии.

На основании клинически доказанного замедления прогрессирования микроальбуминурии в протеинурию и азотемию при лечении ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина национальные комитеты большинства стран мира рекомендуют преимущественное использование препаратов указанных групп в качестве антигипертензивных средств у больных сахарным диабетом (1).

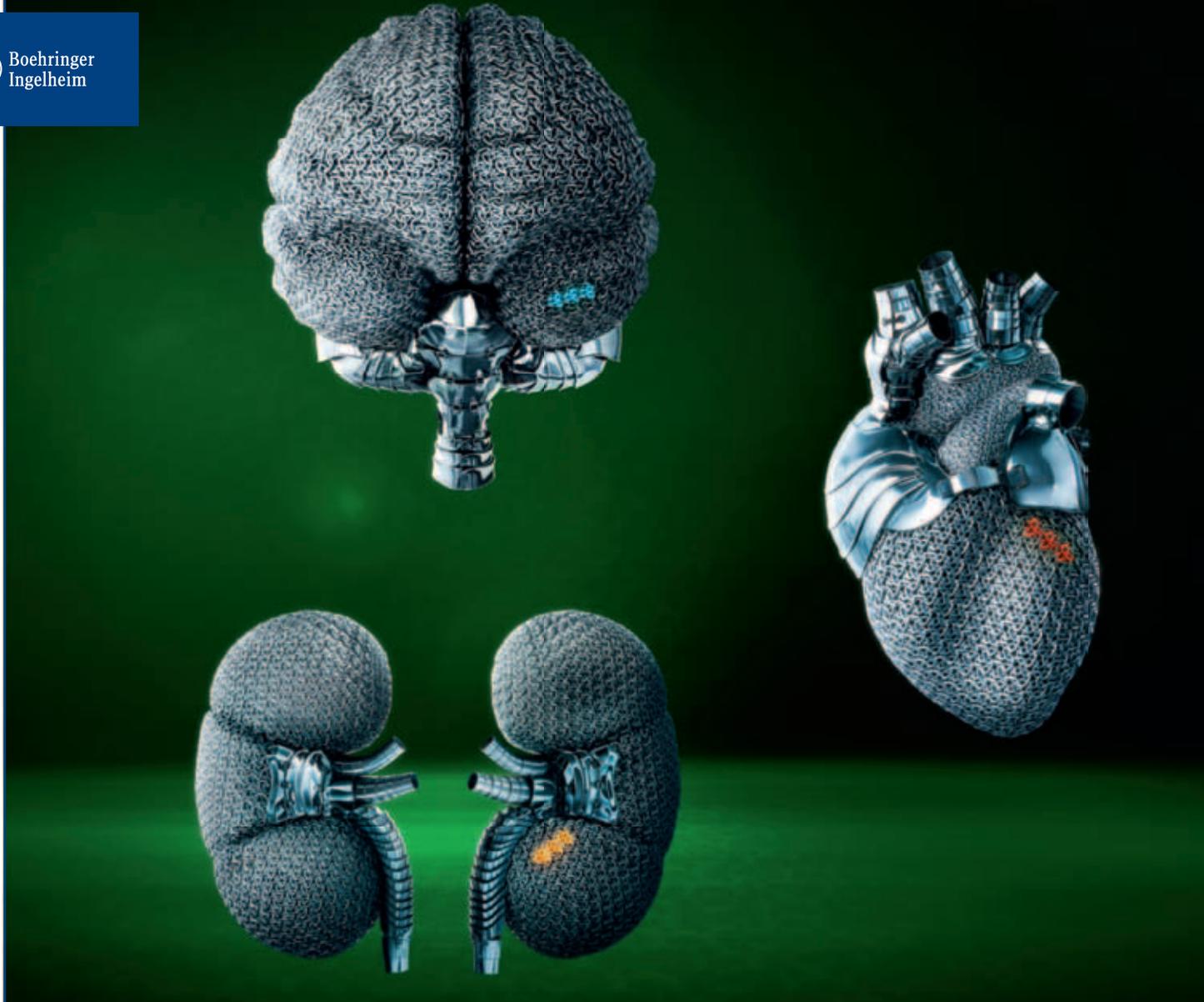
В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных было доказано, что как возникновение, так и прогрессирование микроальбуминурии сопровождается увеличением содержания ангиотензина II в почечной ткани и нарушением структуры подоцитов. Блокада AT1-рецепторов с помощью телмисартана способствовала прекращению нарастания дефекта подоцитов и экскреции альбумина (8).

С момента инициации проведения многоцентровых рандомизированных исследований с применением телмисартана стала очевидной высокая способность

этого препарата уменьшать экскрецию белка при диабетической нефропатии, т.е. оказывать нефропротективный эффект у больных сахарным диабетом. В настоящее время телмисартан считается наиболее исследованным препаратом группы БРА в отношении нефропротекции при диабете, который прошел необходимые клинические испытания у больных с практически всеми, в том числе и наиболее ранними стадиями развития диабетической нефропатии (1). Так, в одном из первых рандомизированных исследований DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) сравнивалась способность телмисартана (80 мг/сут.) и эналаприла (20 мг/сут.) предупреждать развитие диабетической нефропатии, которая впервые оценивалась по прямому измерению скорости клубочковой фильтрации. Оказалось, что по выраженности нефропротективного эффекта телмисартан не уступает эналаприлу, многие годы по праву считавшемуся «золотым стандартом» антигипертензивной терапии, однако имеет существенные преимущества по переносимости, так как реже вызывает кашель и другие побочные эффекты (9).

В исследовании TRENDY (Telmisartan versus Ramipril in renal Endothelial Dysfunction) была предпринята уникальная попытка сравнить влияние телмисартана и рамиприла на эндотелиальную функцию и развитие протеинурии у больных сахарным диабетом и мягкой/умеренной АГ с отсутствием белка в анализах мочи или микроальбуминурией. Прием обоих препаратов в течение 9 недель с титрацией дозы на 3-й неделе с 40 до 80 мг/сут. телмисартана и с 5 до 10 мг/сут. рамиприла приводил к значимому повышению продукции NO почечным эндотелием, более выраженному в группе телмисартана. При этом снижение экскреции альбумина за сравнительно небольшой период наблюдения у больных, принимавших телмисартан, было достоверным, в то время как в группе рамиприла значимых изменений этого показателя не наблюдалось (10). ➡

Телмисартан – мощный, длительно действующий непептидный антагонист рецепторов ангиотензина II типа 1, который избирательно и необратимо блокирует AT-1-рецепторы, не оказывая влияния на другие рецепторные системы, участвующие в регуляции кровообращения. Высокая липофильность в сочетании с большим объемом распределения дают телмисартану преимущество в способности к проникновению в ткани и клетки, а длительный период полувыведения обеспечивает устойчивый контроль АД в течение суток при однократном приеме в дозе от 40 до 80 мг.



Доказанная защита Ваших пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений¹

Пациентам:

- с сахарным диабетом
- с периферическим атеросклерозом¹

МИКАРДИС® 
ТЕЛМИСАРАН

**Максимальная защита органов-мишеней,
контроль АД в течение 24 часов**

Программа ONTARGET: крупнейшее глобальное исследование с сартаном на «конечные точки» (более 30 000 пациентов, 5,5 лет)¹

Информация по медицинскому применению препарата Микардис®. Торговое название: Микардис® (Mikardis®). Регистрационный номер: П №015387/01 от 22.10.08 г. Международное непатентованное название: Телмисартан (Telmisartan). Лекарственная форма: таблетки. Состав: в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисартана. Показания к применению: артериальная гипертензия. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата, непереносимость фруктозы, беременность и период лактации, обструкция желчевыводящих путей, тяжелые нарушения функции печени.



Boehringer
Ingelheim

Московское представительство
Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119049 Москва, Донская ул., 29/9, стр. 1
Телефон (495) 411-7801

Из-за отсутствия данных не применять у детей и подростков. Взаимодействия: Микардис® может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Другие клинически значимые взаимодействия не установлены. Микардис® противопоказан к применению во время беременности. Противопоказано применение Микардиса во время грудного вскармливания, так как неизвестно, выделяется ли препарат с молоком матери. Дозировка и назначение: Взрослые. Рекомендуемая доза Микардиса - 40 мг один раз в день. В случаях, когда оптимальное снижение артериального давления не достигается, дозу Микардиса можно увеличить до 80 мг в день ("см. Раздел "Способ применения и дозы"). Пожилые. Препарат назначается в обычной дозе. Побочное действие: головная боль, головокружение, утомляемость, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, инфекции верхних дыхательной путей (в т.ч. фарингит, синусит, бронхит), кашель,

выраженное снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия, боль в груди, тошнота, диспепсия, диарея, абдоминальные боли, повышение активности «печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, боль в пояснице, симптомы подобные тендиниту, периферические отеки, инфекции мочевыводящей системы, гиперкреатининемия, кожная сыпь и др. Форма выпуска: таблетки по 40 и 80 мг. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30°С и в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 4 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту врача. Микардис Плюс® (MikardisPlus®), Пер. номер П №015915/01 от 22.07.2009 г. (телмисартан + гидрохлоротиазид). Подробную информацию о препаратах см. в инструкции по медицинскому применению. References: 1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547-1559.

Исследование INNOVATION (INcipient to Overt: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type 2 diabetic Nephropathy) продемонстрировало, что телмисартан в дозе 40 мг/сут. способен предотвращать прогрессирование микроальбуминурии в протеинурию у больных сахарным диабетом. Так, у 23 и 12,8% пациентов, принимавших телмисартан в дозах 80 и 40 мг/сут. соответственно, микроальбуминурия регрессировала. При этом ренопротективный эффект имел место и у пациентов с исходно нормальным уровнем АД. Данный факт в очередной раз убеждает в необходимости дополнительно исследовать потенциальные механизмы нефропротекции телмисартана, напрямую не связанные с гипотензивным эффектом, обусловленным блокадой АТ1-рецепторов, а влиянием других факторов, например PPAR γ -агонизмом (11).

VIVALDI (investigate the efficacy of telmisartan versus VALsartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with overt nephropathy) – исследование, в котором сравнивалась способность телмисартана и валсартана снижать выраженность протеинурии у больных сахарным диабетом. 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 (12).

По результатам исследования AMADEO (A comparison of telmisartan versus losartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with Overt nephropathy), где первичной конечной точкой было принято изменение соотношения альбумин/креатинин суточной мочи (13), телмисартан достоверно эффективнее лозартана предотвращал прогрессирование протеинурии (рисунок 4).

Основной целью масштабного многолетнего клинического исследования ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) было изучение и сравнение влияния комбинации БРА и ИАПФ по сравнению с монотерапией препаратами указанных групп на исходы заболевания у пациентов* с сахарным диабетом высокого сердечно-сосудистого риска. Выбор дозировок определялся оптимальным антигипертензивным эффектом телмисартана и рамиприла, учитывались результаты исследования HOPE, где рамиприл продемонстрировал максимальный положительный эффект в дозе 10 мг. Несмотря на то что наиболее ожидаемый результат, а именно доказательство преимуществ ком-

бинации БРА и ИАПФ на конечные точки, в том числе и на предупреждение развития новых случаев сахарного диабета, получен не был, тем не менее стало очевидно, что телмисартан не уступает рамиприлу по степени влияния на выживаемость пациентов и контроль показателей АД, а комбинация значительных доз исследуемых препаратов в большинстве случаев оказалась нецелесообразной, особенно учитывая отсутствие корреляции между гипотензивным и органопротективным эффектами.

Подводя итог пока еще недолгой, но уже насыщенной истории интересными результатами истории изучения и применения БРА в доказательной кардиологии и диабетологии, следует заключить, что телмисартан является современным и эффективным антигипертензивным препаратом, который имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами группы БРА в отношении способности предупреждать развитие и прогрессирование нефропатии у больных сахарным диабетом и обладая сходным с ИАПФ нефропротективным действием характеризуется лучшей переносимостью. Кроме того, дальнейшее изучение новых механизмов положительного действия телмисартана на углеводный, жировой виды обмена веществ и сердечно-сосудистую систему через модуляцию PPAR γ может существенно расширить показания для его применения в клинической практике. 

* Исследование было проведено среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. В исследование были включены пациенты в возрасте старше 55 лет с наличием одного из следующих заболеваний: СД типа 2 с признаками органических поражений, ИБС, заболевания периферических артерий и др.

Литература

- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агентство. 2009. С. 482.
- Kaschina E., Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function // *Blood Press*. 2003; Vol. 12: 70-88.
- Wiener W., Haevel N., Van Meel J. et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist // *Br. J. Pharmacol.* 1993; Vol. 110(1): 245-252.
- Calkin A.C., Thomas M.C. PPAR agonists and cardiovascular disease in diabetes // *Hindawi Publishing Corporation PPAR Research*. 2008; Vol.: Article ID 245410, 12.
- Benson S.C., Pershad Singh H., Ho C. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity // *Hypertension*. 2004; Vol. 43: 993-1002.
- Ichiki T., Tian Q., Imayama I., Sunagawa K. Telmisartan manifests powerful anti-inflammatory effects beyond class effects of angiotensin II type 1 blocker by inhibiting tumor necrosis factor α -induced interleukin 6 expressions through peroxisome proliferator activated receptor γ activation // *Circulation*. 2008; Vol.: 118-513.
- Honda A., Matsuura K., Fukushima N. et al. Telmisartan induce the proliferation of human peripheral endothelial progenitor cells via PPAR γ dependent PI3K/Akt pathway // *Circulation*. 2007; Vol. 116: 24.
- Nishiyama A., Nakagawa T., Kobori H. et al. Strict angiotensin blockade prevents the augmentation of intrarenal angiotensin II and podocyte abnormalities in type 2 diabetic rats with microalbuminuria // *J. Hypertens*. 2008; Vol. 26(9): 1849-1859.
- Barnett A.H., Bain S.C., 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; Vol. 351 (19): 1952-1961.
- 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; Vol. 30: 1351-1356.
- 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; Vol. 33: 677-686.
- 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; Vol. 23 (10): 3174-3183.
- 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; Vol. 5: 129-140.
- Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial // *Lancet*. 2008; Vol. 372 (9638): 547-553.