

На правах рукописи

Шулятьева Ольга Юрьевна

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

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
Демин Александр Аристархович

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
Куимов Андрей Дмитриевич  
(Новосибирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета)

доктор медицинских наук, профессор  
Гафаров Валерий Васильевич  
(НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, руководитель межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний)

**Ведущее научное учреждение:** Федеральное государственное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52, тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

В. П. Дробышева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Новый БРА телмисартан обладает высокой избирательностью по отношению к АТ<sub>1</sub>-рецепторам и оказывает продолжительное действие (конечный T<sub>1/2</sub> составляет около 24 ч). Выявлена его способность стимулировать ключевой физиологический регулятор углеводного и липидного гомеостаза в организме – ядерные рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором-PPAR $\gamma$ . В рандомизированных клинических исследованиях телмисартан показал свою эффективность и безопасность при АГ и зарекомендовал себя одним из лучших представителей класса БРА [ONTARGET Investigators, 2008; Neldam S., 2010].

Поскольку информационные пути ядерных PPAR $\gamma$  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, сахарного диабета (СД) типа 2 и ССЗ, поражения почек. Открывается перспектива медикаментозного воздействия при АГ с метаболическими нарушениями (снижение толерантности глюкозы, дислипидемия) и хронической болезнью почек.

В связи с этим представляется актуальным прямое сравнение эффективности и безопасности применения нового PPAR $\gamma$ -активирующего БРА II телмисартана и ингибитора АПФ эналаприла при АГ с метаболическими нарушениями. Гипотеза исследования: если новый БРА II телмисартан активирует PPAR $\gamma$ , углеводный и липидный метаболизм, то он *в контролируемом клиническом исследовании* окажется предпочтительней иАПФ эналаприла при лечении АГ с метаболическими нарушениями.

**Цель исследования.** Дать сравнительную оценку эффективности и безопасности PPAR $\gamma$ -активирующего БРА II телмисартана и ингибитора АПФ эналаприла при артериальной гипертензии (эссенциальная и ренопаренхиматозная) I-II ст. тяжести с метаболическими нарушениями в 8-недельном рандомизированном контролируемом исследовании.

**Задачи исследования**

1. Сравнить эффективность антигипертензивного эффекта БРА телмисартана, 40-80 мг/сут, и иАПФ эналаприла, 10-20 мг/сут, при эссенциальной и ренопаренхиматозной артериальной гипертензии.

2. Изучить влияние телмисартана и эналаприла на функцию почек и нарушения метаболизма углеводов и липидов.

3. Оценить безопасность и переносимость изучаемых препаратов.

**Научная новизна.** Впервые в открытом параллельном 8-недельном рандомизированном контролируемом исследовании показано превосходство антигипертензивного эффекта телмисартана, 40-80 мг/сут, над эналаприлом, 10 – 20 мг/сут, при АГ с метаболическими расстройствами и нарушенной функцией почек. После 8-недельного лечения 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 АД у больных на протяжении суток, чем эналаприл ( $p < 0,05$ ), включая большее снижение САД и ДАД в последние 8 часов действия дозы препарата, когда риск сердечно-сосудистых осложнений максимален.

В динамике лечения телмисартан вызывал положительные изменения метаболических показателей, тогда как эналаприл не влиял на эти параметры. Выявлено улучшение показателей углеводного обмена у больных с метаболическими нарушениями: так телмисартан уменьшил показатели глюкозы плазмы натощак на 7 % ( $p < 0,05$ ), индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности-ГОМО-ИР на 21 % ( $p < 0,05$ ) и гликированного гемоглобина  $HbA_{1c}$  на 8 % ( $p < 0,05$ ). 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 г/сут  $\pm$  0,7 г/сут до 0,9 г/сут  $\pm$  0,5 г/сут в группе телмисартана ( $p < 0,01$ ) и только на 10 % с 1,5 г/сут  $\pm$  0,7 г/сут до 1,35 г/сут  $\pm$  0,5 г/сут в группе эналаприла, стабилизиро-

вался клиренс креатинина ( $55,2 \text{ мл/мин} \pm 29,1 \text{ мл/мин}$  по сравнению с  $51,7 \text{ мл/мин} \pm 30,9 \text{ мл/мин}$ ) и уровень калия в сыворотке ( $4,3 \text{ мЭкв/л} \pm 0,4 \text{ мЭкв/л}$  по сравнению с  $4,4 \text{ мЭкв/л} \pm 0,5 \text{ мЭкв/л}$ ) в группе телмисартана, в то время как в группе эналаприла отмечено дальнейшее ухудшение показателей.

**Практическая значимость.** Применение нового БРА телмисартана улучшает ведение больных гипертонической болезнью и ренопаренхиматозной гипертонией, обеспечивая более надёжный 24-часовой контроль АД, чем стандартный иАПФ эналаприл, включая последние 8 часов дозового интервала. Частичный PPAR $\gamma$ -агонист телмисартан – единственный БРА, способный положительно влиять на метаболические нарушения (висцеральное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, увеличение экскреции белка с мочой). Телмисартан, 80 мг/сут, уменьшающий протеинурию у больных с нефрогенной АГ, может быть использован как ренопротективное средство в лечении хронической болезни почек.

Отмечена лучшая безопасность и переносимость телмисартана по сравнению с ингибитором АПФ эналаприлом: побочные эффекты встречались реже в группе телмисартана (10 % против 35 % на ингибиторе АПФ) при отсутствии кашля (0 против 15 %). Поэтому БРА телмисартан может быть применен при непереносимости ингибиторов АПФ.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. В рандомизированном 8-недельном параллельном исследовании селективный блокатор рецепторов ангиотензина 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 с метаболическими нарушениями.

2. Телмисартан превосходил эналаприл при АГ с метаболическими расстройствами и нарушенной функцией почек, что может быть объяснено его частичной PPAR $\gamma$ -активностью.

3. Телмисартан по сравнению с эналаприлом более безопасен и лучше переносим.

**Апробация работы.** Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней» при Новосибирском государственном медицинском университете. Основные положения проведенного исследования доложены и обсуждены на конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна» (Новосибирск, 2006), на научно-практической межрегионарной конференции «Актуальные проблемы современной эндокринологии», посвящённой 70-летию Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2006), на Региональной конференции ВНОК «Артериальная гипертония: органые поражения и сопутствующая патология. Современное состояние проблемы» (Томск, 2006), на I съезде клинических фармакологов Сибири «Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия» (Барнаул, 2006), на II Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2007), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2008) и Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2008), на Конгрессе Европейского кардиологического общества (Вена, 2007).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты работы внедрены в преподавание и лечебную практику кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, МБУЗ «Городская клиническая больница № 1», МБУЗ «Городская клиническая больница № 11», ГБУЗ НСО «Государственный Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер».

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 7 печатных работ, из них 1 — в рецензируемом научном журнале, рекомендуемом для публикаций основных результатов исследования.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных, дизайна и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материалы диссертации изложе-

ны на 147 страницах текста, содержат 15 таблиц и 5 рисунков. Список литературы включает 378 современных источников, в том числе 61 отечественных и 317 иностранных авторов.

**Личный вклад автора.** Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

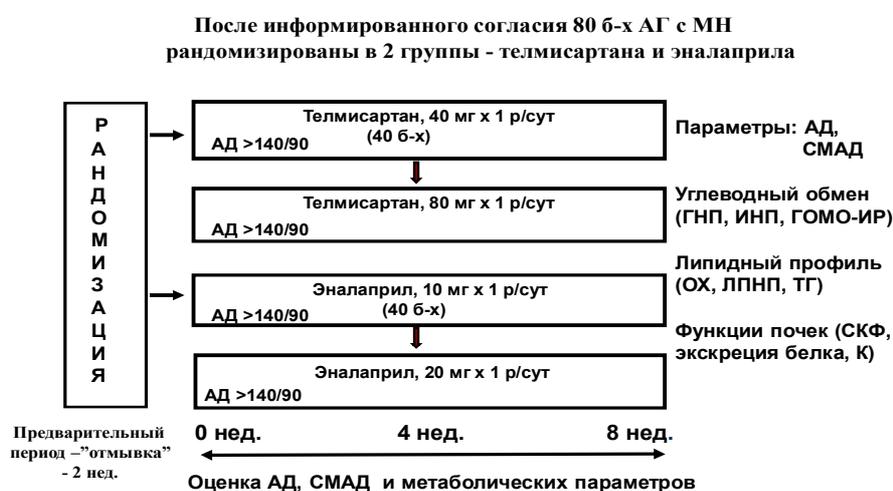
*Этика и место проведения:* Протокол исследования и текст информированного согласия больного утверждены Локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета на базе Городской клинической больницы № 34, Городской клинической больницы № 11 и Государственного Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера.

В исследование включены 80 стационарных и амбулаторных больных в возрасте со стабильной АГ (эссенциальная и ренопаренхиматозная) с МН (висцеральное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, увеличение экскреции белка с мочой). Диагностику АГ проводили в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004).

*Дизайн исследования:* проспективное контролируемое рандомизированное исследование эффективности телмисартана (Микардис<sup>®</sup>, «Берингер Ингельхайм Фарма Гмбх») и эналаприла при АГ с метаболическими нарушениями в двух параллельных группах продолжительностью 8 недель (рис. 1).

*Критерии включения:* больные обоего пола от 25 до 65 лет с эссенциальной или ренопаренхиматозной АГ (ХБП 3 ст.: СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 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 ВНОК и

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 – триглицериды > 1,7 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛВП) < 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.



**Рис. 1.** Дизайн исследования

*Критерии исключения:* АГ тяжёлого течения (диаст. АД > 110 мм рт. ст.), возраст < 25 и > 65 лет, СД – концентрации глюкозы в капиллярной крови натощак > 6,1 ммоль/л, повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препаратов телмисартан или эналаприл, ангионевротический отек в анамнезе, порфирия, холестаза или обструкция желчевыводящих путей и тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции 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 типа I, беременность или лактация, лечение другими гипотензивными средствами, наркотики или алкоголизм.

*Рандомизация:* восемьдесят больных с АГ I-II ст. тяжести (23/57 – среднее АД 150/95) с МН 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 были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести заболевания, основным клинико-гемодинамическим параметрам и используемым дозам стандартной терапии.

*Схема применения лекарств.* Больные первой группы получали телмисартан (Микардис «Берингер Ингельхайм ГмбХ»), 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 8 недели монотерапии целевое АД не было достигнуто, то добавляли гидрохлортиазид, 12,5 мг/сут, внутрь, с последующим индивидуальным анализом. Эффективность оценивали через 2, 4 и 8 и 10 недель лечения.

*Оценка эффективности и методы исследования.* В конце 2-недельного подготовительного периода («промывки») и после 8 недель активного лечения определяли показатели гемодинамики, включая СМАД, углеводного и липидного метаболизма и функцию почек. Переносимость и безопасность оценивали на основании жалоб больных, шкалы оценки побочных эффектов, а также по выявлению негативных изменений в лабораторных показателях.

В исследование были включены 27 больных гипертонической болезнью и 53 больных ренопаренхиматозной АГ с диастолическим АД от 90 до 109 мм рт. ст. (20 больных первой и 60 больных второй степенью тяжести АГ). Среди них было 32 мужчин и 48 женщин в возрасте от 25 до 65 лет (в среднем - 51 год).

*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  $\chi$ -квадрат = 12,3 (число степеней свободы  $df = 2$ ),  $p = 0,0001$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Основные показатели эффективности фармакотерапии: динамика при измерении АД по Н. С. Короткову.** Исходный уровень АД у больных, в среднем, составил 168,3/105,7 мм рт. ст. и 167,5/105,8 мм рт. ст. в группах «телмисартана» и «эналаприла», соответственно. Гипотензивный эффект препаратов проявлялся через 2 недели лечения в обеих группах. Как видно, в группе «телмисартана» это выражалось в снижении систолического АД на 8,5 мм рт. ст. (5 %), диастолического – на 5,6 мм рт. ст. (5,3 %), через 4 нед. лечения эти цифры составили 19 мм рт. ст. (11,3 %) и 11,9 мм рт. ст. (11,3 %).

Гипотензивный эффект телмисартана через 4 нед. лечения был расценен как «полный» (достигнуто целевое ДАД < 90 мм рт. ст.) у 18 (45 %) больных, «частичный» (-10 % АД) у 22 (55 %) больных. Увеличение дозы телмисартаном до 80 мг/сут у 22 больных с «частичным» эффектом привело к усилению гипотензивного действия телмисартана, через 8 недель лечения ДАД снизилось на 7,5 мм рт. ст. Средний уровень АД через 8 недель лечения телмисартана составил 140,6/88,2 мм рт. ст., то есть систолическое АД снизилось на 27,7 мм рт.ст. (16,5%), а диастолическое – на 17,5 мм рт. ст. (16,6 %).

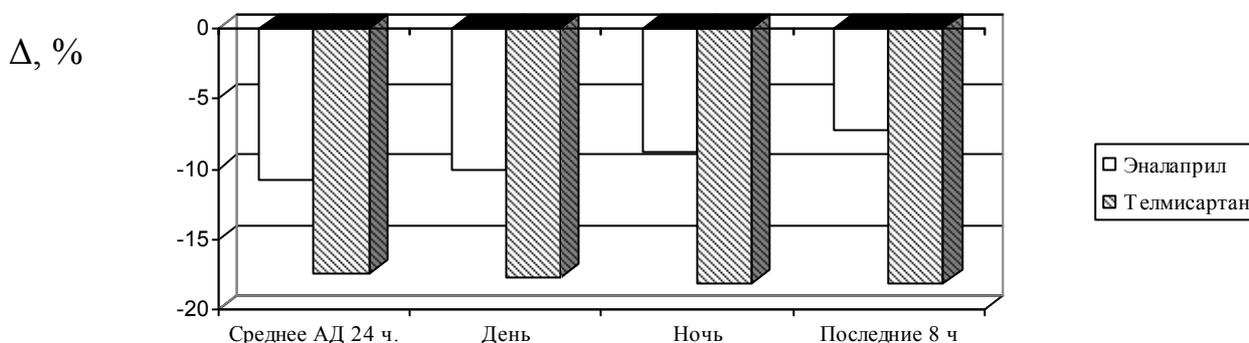
Гипотензивный эффект препарата через 8 недель монотерапии телмисартаном усилился по сравнению с эффектом через 4 нед.: «полный» эффект зарегистрирован у 22 (55 %) больных, «частичный» – у 18 (45 %) больных. Ни в одном случае не зарегистрировано неудовлетворительного гипотензивного действия препаратов, то есть отсутствие снижения

диастолического АД или его повышения.

По данным последующего индивидуального анализа, присоединение диуретика гидрохлортиазида (12,5 мг) у больных с «частичным» эффектом привело к усилению гипотензивного действия, и через 10 недель лечения диастолическое АД понизилось дополнительно на 4,5 мм рт. ст. Эффективность применения телмисартана не зависела от срока предшествующего лечения. Дозы препарата не влияли на частоту сердечных сокращений. Телмисартан был одинаково эффективен у мужчин и женщин.

Клиническая эффективность телмисартана по данным измерения АД по Н. С. Короткову превосходила антигипертензивные возможности эналаприла через 2, 4 и 8 недель фармакотерапии.

**Основные показатели эффективности фармакотерапии: динамика СМАД.** По данным СМАД, проводимая антигипертензивная фармакотерапия при АГ с МН привела к достоверному снижению как среднесуточного САД, так и ДАД в обеих сравниваемых группах.



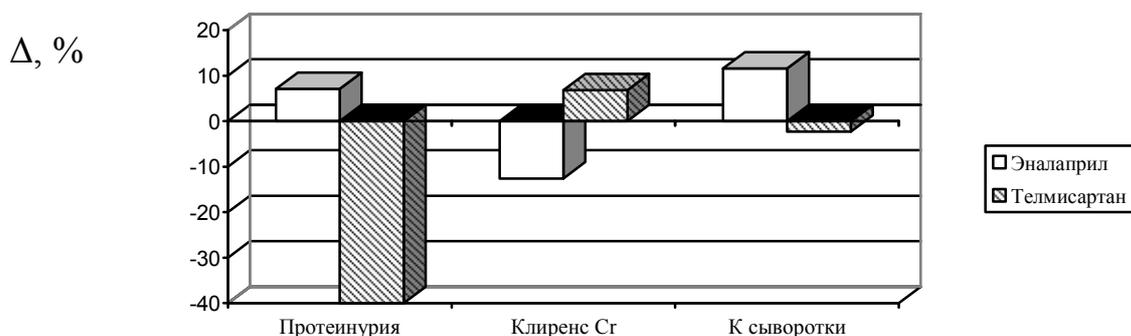
**Рис. 2.** СМАД после лечения: эффективность телмисартана и эналаприла при АГ с МН

При сравнительном изучении СМАД телмисартан более выражено, чем эналаприл, влиял на динамику среднесуточных систолического и диастолического АД у больных АГ на протяжении всего периода исследования. Телмисартан обеспечивал более надёжный контроль АД 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).

После 8-недельного лечения больных АГ с метаболическими нарушениями 24-часовое среднее ДАД < 85 мм рт. ст. было у 72 % больных, леченных телмисартаном, и только у 48 % больных, леченных эналаприлом ( $p < 0,05$ ).

По показателям СМАД в динамике лечения, телмисартан не нарушал суточного ритма колебаний САД и ДАД, давал сопоставимый антигипертензивный эффект в ночное и дневное время и был более эффективен по сравнению с эналаприлом.

**Влияние фармакотерапии на функцию почек, метаболизм углеводов и липидов.** Ренопротективное действие телмисартана при нефрогенной АГ с МН: протеинурия снизилась на 35 % с  $1,5 \text{ г/сут} \pm 0,7 \text{ г/сут}$  до  $0,9 \text{ г/сут} \pm 0,5 \text{ г/сут}$  в группе телмисартана ( $p < 0,01$ ) и только на 10 % с  $1,5 \text{ г/сут} \pm 0,7 \text{ г/сут}$  до  $1,35 \text{ г/сут} \pm 0,5 \text{ г/сут}$  в группе эналаприла, стабилизировался клиренс креатинина ( $55,2 \text{ мл/мин} \pm 29,1 \text{ мл/мин}$  по сравнению с  $51,7 \text{ мл/мин} \pm 30,9 \text{ мл/мин}$ ) и уровень калия в сыворотке ( $4,3 \text{ мЭкв/л} \pm 0,4 \text{ мЭкв/л}$  по сравнению с  $4,4 \text{ мЭкв/л} \pm 0,5 \text{ мЭкв/л}$ ) в группе телмисартана, в то время как в группе эналаприла отмечено дальнейшее ухудшение этих показателей (рис. 3).

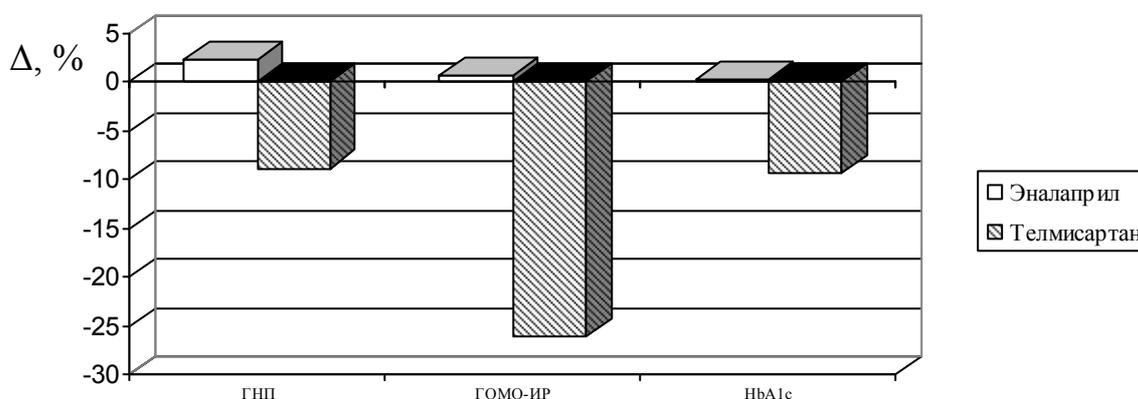


**Рис. 3.** Сравнительное влияние телмисартана и эналаприла на функцию почек при нефрогенной АГ с МН после 8-недель лечения

Как видно, применение нового БРА телмисартана улучшало 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. Телмисартан, уменьшающий протеи-

нурию у больных с нефрогенной АГ, может быть использован как ренопротективное средство в лечении хронической болезни почек.

*Влияние фармакотерапии на метаболизм углеводов и липидов.* 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 % ( $p < 0,05$ ), ГОМО-ИР на 21 % ( $p < 0,05$ ) и  $HbA_{1c}$  на 8 % ( $p < 0,05$ ) – рис. 4.



**Рис. 4.** Сравнительное влияние телмисартана и эналаприла на показатели метаболизма углеводов у больных АГ с МН после 8-недель лечения

Телмисартан значительно улучшил показатели липидного профиля: общего холестерина (-17 %,  $p < 0,01$ ), холестерина низкой плотности (-13 %,  $p < 0,01$ ) и триглицеридов (-25%,  $p < 0,05$ ).

Отрицательной динамики показателей анализов крови, содержание билирубина, креатинина, электролитов крови на фоне приема препаратов не выявлено.

**Оценка переносимости телмисартана и эналаприла при артериальной гипертензии.** У 4 (15 %) больных в группе телмисартана и у 8 (20 %) – эналаприла в течение 2-3 часов после повышения дозы препарата с 40 до 80 мг и с 10 до 20 мг, соответственно, отмечали небольшую головную боль или головокружение. Сухой ночной кашель отмечен лишь у 6 (15 %) больных, получавших эналаприл. Побочные эффекты не влияли на статус больных, были кратковременными и не требовали медикаментозной коррекции. В нашем

исследовании отмечена лучшая безопасность и переносимость телмисартана по сравнению с ингибитором АПФ эналаприлом: побочные эффекты встречались реже в группе телмисартана (10 % *против* 35 % на ингибиторе АПФ) при отсутствии кашля (0 *против* 15 %). Поэтому БРА телмисартан может быть применен при АГ с МН при непереносимости ингибиторов АПФ.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований последних лет, выявивших большую эффективность телмисартана при сравнении с антигипертензивными препаратами других групп (диуретиками, бетаадреноблокаторами, антагонистами Са, иАПФ и другими БРА при АГ [Neldam S., 2010].

*Оправдалась ли стартовая гипотеза исследования?* Да, новый БРА II телмисартан в контролируемом клиническом исследовании оказался предпочтительней иАПФ эналаприла при лечении АГ с МН, видимо, за счёт активации PPAR $\gamma$ -рецепторов и благоприятного влияния на углеводный и липидный метаболизм.

*Как эти исследования изменяют наши представления о лечении АГ?* Результаты проведенных клинических исследований расширяют наши представления об антигипертензивных и метаболических свойствах нового БРА телмисартана.

Частичный PPAR $\gamma$ -агонист телмисартан – единственный БРА, способный положительно влиять на МН (висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, увеличение экскреции белка с мочой). Телмисартан, 80 мг/сут, уменьшающий протеинурию у больных с нефрогенной АГ, может быть использован как ренопротективное средство в лечении хронической болезни почек.

Фармакологические особенности телмисартана позволяют обеспечить более надежный и устойчивый антигипертензивный эффект, чем многие другие препараты, при хорошей переносимости. Эффективность телмисартана при монотерапии и в комбинации (с ГХТ или амлодипином) должна привести к повышенной защите от сердечнососудистых осложнений. Накапливается все

больше доказательств, что телмисартан и БРА оказывают положительное влияние на различных этапы сердечно-сосудистого и почечного континуумов, что не может быть объяснено только снижением АД.

Применение телмисартана у пациентов с АГ эффективно с точки зрения не только коррекции АД и органопротекции, но и влияния на определенные звенья кардиометаболического континуума и предотвращения прогрессирования МН.

*Перспективой* дальнейших исследований является разработка новых БРА, влияющих помимо АД на инсулинорезистентность и дислипидемию, что позволит более эффективно предупреждать поражения органов-мишеней и сердечнососудистые осложнения у больных с АГ, СД и сочетанием этих заболеваний.

## ВЫВОДЫ

1. В открытом параллельном рандомизированном контролируемом исследовании показано превосходство антигипертензивного эффекта нового PPAR $\gamma$ -активирующего блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана, 40-80 мг/сут, над ингибитором АПФ эналаприлом, 10-20 мг/сут, при артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями.

2. По данным суточного мониторирования после 8-недельного лечения телмисартан обеспечивал более надёжный контроль АД на протяжении суток, чем эналаприл (у 72 % *против* 48 % больных,  $p < 0,05$ ), включая большее снижение САД и ДАД в последние 8 часов действия дозы препарата ( $p < 0,05$ ).

3. Выявлено ренопротективное действие телмисартана у больных с нефрогенной артериальной гипертензией: снижение протеинурии (на 35 % *против* 10 % в группе эналаприла,  $p < 0,01$ ), стабилизация клиренса креатинина и уровня калия сыворотки, в то время как в группе эналаприла эти показатели продолжали ухудшаться.

4. Телмисартан при лечении артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями улучшал углеводный обмен (уменьшал натощаковые плазменные показатели глюкозы на 7 %,  $p < 0,05$ , инсулина на 8 %,  $p < 0,05$ , индекса гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности на 21 %,  $p < 0,05$ , и

гликированного гемоглобина на 8 %,  $p < 0,05$ ), и липидный профиль (уменьшал показатели общего холестерина – 17 %,  $p < 0,01$ , холестерина липопротеинов низкой плотности -13 %,  $p < 0,01$ , и триглицеридов – 25 %,  $p < 0,05$ ), тогда как эналаприл не влиял на эти параметры.

5. Отмечена лучшая безопасность и переносимость телмисартана по сравнению с эналаприлом: побочные эффекты встречались реже в группе телмисартана (10 % *против* 35 % на ингибиторе АПФ) при отсутствии кашля (0 *против* 15 %).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендуется применять новый PPAR $\gamma$ -активирующий блокатор рецепторов ангиотензина II телмисартан, 40-80 мг/сут, у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями (снижение толерантности глюкозы и сахарный диабет типа 2, гиперхолестеринемия).

2. Рекомендуется использовать телмисартан как антигипертензивное и ренопротективное (антипротеинурическое) средство у больных с нефрогенной артериальной гипертензией.

3. Блокатор рецепторов ангиотензина II телмисартан рекомендуется для применения у больных артериальной гипертензией при непереносимости ингибиторов АПФ.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Демин А. А., Шулятьева О. Ю. Эффективность и безопасность телмисартана и эналаприла в лечении артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями // **Сибирское медицинское обозрение**. 2010. № 4 (64). С. 36-39, автора – 0,25 п.л.

2. Демин А. А., Бондарь И. А., Шулятьева О. Ю. Телмисартан в лечении артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями // **Человек и лекарство: тез. докл. конгресса**. Москва. 2006. С. 116, автора – 0,04 п.л.

3. Шулятьева О.Ю. Антагонист рецепторов ангиотензина телмисартан в лечении нефрогенной артериальной гипертензии // **Авиценна-2006 : материалы**

ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых. Новосибирск. 2006. С. 426, автора – 0, 13 п.л.

4. Демин А. А., **Шулятьева О. Ю.** Сравнительная эффективность и безопасность телмисартана и эналаприла в лечении нефрогенной артериальной гипертензии // Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия : материалы 1-го съезда клинических фармакологов Сибири. Барнаул, 2006. С. 240-242, автора – 0,19 п.л.

5. Демин А. А., **Шулятьева О. Ю.** PPAR-активизирующий антагонист рецепторов ангиотензина в лечении метаболического синдрома // Артериальная гипертония : органные поражения и сопутствующая патология. Современное состояние проблемы : материалы конференции. Томск, 19-20 апреля 2006 г. // Приложение к журналу «Сибирский медицинский журнал». 2006. Т. 21, № 1. С. 36-37, автора – 0,13 п.л.

6. Демин А. А., **Шулятьева О. Ю.** PPAR $\gamma$ -активизирующий антагонист рецепторов ангиотензина в лечении артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями // Повышение качества и доступности кардиологической помощи : материалы Российского национального конгресса кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. 7 (6), Приложение 1. С. 112, автора – 0,06 п.л.

7. Demin A., **Shuljatjeva O.**, Bondar I. New opportunities of PPAR(gamma)-activating angiotensin type-1 receptor blocker telmisartan in treatment of arterial hypertension with metabolic disturbances // Abstracts of ESC Congress. Vienna, 2007. P. 862.

Демин А., **Шулятьева О.**, Бондарь И. А. Новые возможности PPAR $\gamma$  - активизирующего блокатора ангиотензин-1 рецепторов в лечении артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями // Тез. докл. конгресса Европ. кард. об-ва. Вена, 2007. С. 862, автора – 0,04 п.л.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И АКРОНИМОВ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АТ II	ангиотензин II
БАБ	бета-адреноблокаторы
БРА	блокатор рецепторов ангиотензина АII
ВНОК	Всероссийское научное общество кардиологов
ГОМО-ИР	индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности
ГХТ	гидрохлортиазид
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЖКТ	желудочнокишечный тракт
иАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИВ	индекс времени
ИМТ	индекс массы тела
ЛВП	липиды высокой плотности
ЛНП	липиды низкой плотности
МН	метаболические нарушения
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
НГН	нарушение гликемии натощак
ПЯ	побочное явление
РААС	ренин-ангиотензин -альдостероновая-система
САД	систолическое артериальное давление
САС	симпатоадреналовая система
СД	сахарный диабет
СИ	суточный индекс
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечнососудистые заболевания
ТГ	триглицериды
ФВ	фракция выброса
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХГН	хронический гломерулонефрит
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
HbA <sub>1c</sub>	гликированный гемоглобин
IDF	International Diabetic Federation
PPAR $\gamma$	пероксисомальным пролифератором активируемые рецепторы
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Global Endpoint Trial