

К. Деллес, У. Раф, А. Мимиран, Р.Э. Шмайдер, кафедра нефрологии и гипертензии Университета им. Фридриха-Александра, г. Эрланген, Германия; А. Мимиран, медицинский факультет Университета г. Монпелье, Франция; Ж.-П. Фовель, кафедра нефрологии и артериальной гипертензии больницы им. Э. Эррио, г. Лион, Франция; Л.М. Руйлопе, отделение гипертензии больницы им. 12 октября, г. Мадрид, Испания

Влияние телмисартана и рамиприла на адипонектин и артериальное давление у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Адипонектин является гормоном, синтезируемым исключительно жировой тканью. Уровни адипонектина в плазме снижаются при сахарном диабете (СД), метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца. Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и стимулирует выработку оксида азота эндотелием, поэтому у пациентов с кардиоваскулярной патологией сниженные уровни этого гормона ассоциируются с инсулинорезистентностью и эндотелиальной дисфункцией.

В последние годы были получены доказательства того, что адипонектин также играет значительную роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). У больных АГ уровни адипонектина в плазме ниже по сравнению с нормотензивными пациентами. Гипоадипонектинемия является независимым предиктором развития АГ, а уровни адипонектина в плазме обратно коррелируют с артериальным давлением (АД). В экспериментальных исследованиях было показано, что у мышей с отсутствием или низкими уровнями адипонектина при кормлении пищей с высоким содержанием жиров, сахарозы и соли развиваются ожирение, инсулинорезистентность и АГ, при этом восполнение адипонектина сопровождается нормализацией АД. Такое действие адипонектина связано с его влиянием на эндотелиальную функцию, симпатическую нервную и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), в частности телмисартан и ирбесартан, повышают уровни адипонектина в плазме независимо от АТ1-блокирующего действия. Телмисартан стимулирует экспрессию белка адипонектина в адипоцитах и преадипоцитах предположительно посредством активации PPAR γ , однако точные механизмы этого явления еще предстоит выяснить. В ряде исследований было установлено, что телмисартан может повышать выработку адипонектина независимо от PPAR γ .

Таким образом, можно предположить, что мощный антигипертензивный эффект телмисартана по крайней мере частично связан

с его способностью повышать уровни адипонектина в плазме. Чтобы проверить эту гипотезу, был проведен ретроспективный анализ данных исследования TRENDY (Telmisartan versus Ramipril on Renal Endothelium Function in Type 2 Diabetes), которое является частью масштабной программы клинических исследований PROTECTION (Program of Research to Show Telmisartan End-Organ Protection). В исследовании TRENDY пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа и АГ (популяция, в которой снижение АД и повышение адипонектина оказывают особенно благоприятный эффект) получали БРА телмисартан и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) рамиприл.

Материал и методы

В исследовании участвовали пациенты с СД 2 типа и АГ (систолическое АД – САД – 140-179 мм рт. ст. и диастолическое АД – ДАД – 90-109 мм рт. ст. в отсутствие лечения или САД <180 мм рт. ст. и ДАД <110 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии). Критериями исключения были неудовлетворительный контроль СД (HbA $_{1c}$ >9%), тяжелое течение СД и поражение органов-мишеней, связанное с АГ (пролиферативная ретинопатия, симптомное кардиоваскулярное заболевание и др.). Кроме того, в исследование не включали больных с непереносимостью ингибиторов АПФ или БРА, с вторичной АГ, в том числе вследствие стеноза почечной артерии, а также получающих тиазолидиндионы. Пациенты, принимающие метформин, должны были получать постоянную

дозу этого препарата на протяжении не менее 12 нед до включения в исследование. Участники не находились на контролируемой диете, однако им рекомендовалось не изменять своим диетическим предпочтениям на протяжении исследования.

В течение двухнедельного открытого плацебо-периода с целью улучшения контроля АД пациенты получали гидрохлоротиазид и при необходимости метопролол или атенолол. Затем пациентов рандомизировали для получения телмисартана (40 мг) или рамиприла (5 мг). В случае если после 3 нед лечения контроль АД оставался неадекватным (САД \geq 160 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 95 мм рт. ст.), дозу телмисартана титровали до 80 мг, рамиприла – до 10 мг (целевое АД <130/80 мм рт. ст.).

АД измеряли специально обученные медсестры с помощью автоматических тонометров. Пациенты находились в положении сидя в течение 5 мин, затем им проводили 3 измерения и рассчитывали среднее значение АД.

Уровни адипонектина в плазме определяли с помощью радиоиммунохимического анализа с меченым 125 I мышинным адипонектином и многовидовой кроличьей антисыворотки методом двойных антител/ПЭГ (порог чувствительности – 1 нг/мл, порог линейности в анализе человеческого адипонектина – 200 нг/мл). Уровни альдостерона и ангиотензина II в плазме оценивали также радиоиммунохимически. Для определения глюкозы, липидов, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и креатинина использовали фотометрию; С-реактивный белок (СРБ) и HbA $_{1c}$ изучали по данным турбидиметрии.

Результаты

В статистический анализ включили 87 пациентов. Значимых различий между пациентами, получавшими телмисартан (n=45) и рамиприл (n=42), не было (табл. 1).

При изучении факторов, связанных с уровнями адипонектина в начале исследования, для всей популяции пациентов (n=87) была установлена достоверная корреляция между уровнями адипонектина и полом ($r=0,323$, $p<0,01$), возрастом ($r=0,324$, $p<0,01$), САД ($r=-0,240$, $p<0,05$), ДАД ($r=-0,227$, $p<0,05$) и уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($r=0,399$, $p<0,001$). Индекс массы тела (ИМТ), общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и СРБ с уровнем адипонектина не коррелировали.

С учетом других потенциальных предикторов уровня АД (пола, возраста, ИМТ и суточной экскреции натрия с мочой) уровень адипонектина был достоверным предиктором САД ($p<0,05$).

Лечение рамиприлом и телмисартаном на протяжении 9 нед популяции исследования в целом (n=87) сопровождалось снижением САД и ДАД на 9,9 мм рт. ст. ($p<0,001$) и 5,2 мм рт. ст. ($p<0,001$) соответственно и повышением уровня адипонектина на

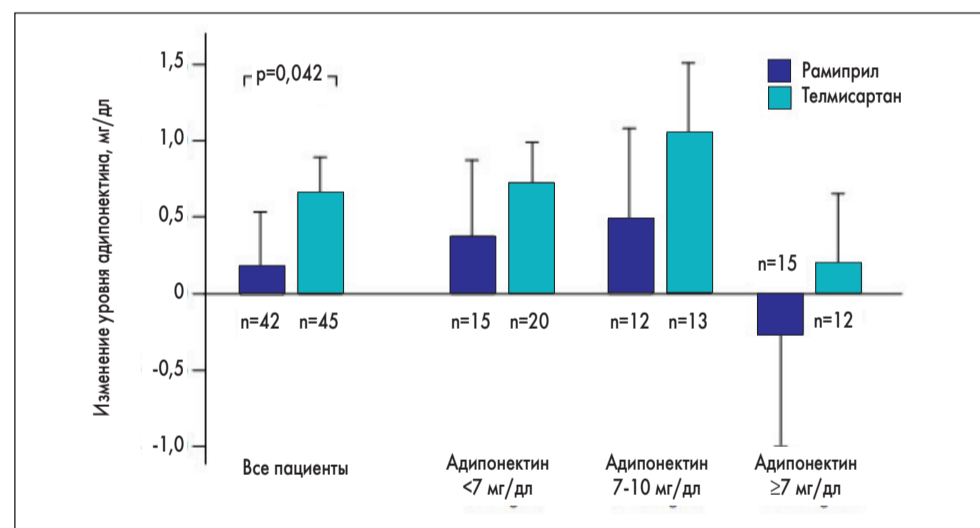


Рис. Влияние телмисартана и рамиприла на уровни адипонектина

	Все участники, n=87	Телмисартан, n=45	Рамиприл, n=42
Возраст, лет	59,2 \pm 8,9	59,7 \pm 8,7	58,8 \pm 9,2
Мужчины, %	69	64	74
Рост, см	172 \pm 9	172 \pm 9	173 \pm 8
Вес, кг	89 \pm 17	87 \pm 17	91 \pm 18
ИМТ, кг/м ²	30,0 \pm 5,3	29,4 \pm 5,3	30,6 \pm 5,2
Активные курильщики, %	18	20	17
Длительность СД, лет	5 (3; 7)	5 (3; 9)	5 (3; 7)
Длительность АГ, лет	11 (6; 16)	12 (6; 15)	9 (5; 22)
САД, мм рт. ст.	147 \pm 12	149 \pm 13	146 \pm 11
ДАД, мм рт. ст.	83 \pm 10	84 \pm 10	83 \pm 9
HbA $_{1c}$, %	6,8 \pm 1,0	7,0 \pm 1,1	6,6 \pm 0,7
Глюкоза крови, мг/дл	168 (130; 209)	176 (124; 219)	167 (135; 197)
Креатинин, мг/дл	0,82 \pm 0,17	0,81 \pm 0,16	0,83 \pm 0,18
Общий холестерин, мг/дл	215 \pm 43	212 \pm 43	219 \pm 44
Холестерин ЛПНП, мг/дл	134 \pm 34	134 \pm 35	135 \pm 34
Холестерин ЛПВП, мг/дл	45 (38; 53)	47 (38; 53)	45 (40; 54)
Триглицериды, мг/дл	184 (137; 263)	170 (142; 257)	201 (123; 280)
АЛТ, ЕД/л	33 (24; 48)	32 (24; 39)	37 (26; 52)
АСТ, ЕД/л	26 (21; 32)	25 (21; 30)	26 (19; 33)
СРБ, мг/л	1,9 (0,9; 4,0)	1,6 (0,8; 4,0)	2,7 (1,3; 4,4)
Адипонектин плазмы, мкг/мл	8,1 (5,9; 11,4)	7,3 (5,0; 10,5)	8,5 (6,3; 13,0)
Ангиотензин II плазмы, пг/мл	3,4 (2,3; 5,9)	3,5 (2,1; 5,5)	3,4 (2,3; 6,1)
Альдостерон плазмы, пг/мл	128 (107; 163)	122 (104; 156)	129 (108; 167)
Экскреция натрия с мочой, ммоль/сут	104 \pm 33	102 \pm 32	106 \pm 33

Примечание. По всем параметрам группы статистически не различались. Данные в скобках означают минимальные и максимальные значения параметра.

	Телмисартан, n=45	Рамиприл, n=42	p
САД, мм рт. ст.	-13,5	-6,1	<0,01
ДАД, мм рт. ст.	-7,6	-2,7	<0,05
ИМТ, кг/м ²	-0,3	+0,1	0,52
HbA $_{1c}$, %	-0,08	+0,02	0,32
Глюкоза крови, мг/дл	-5,9	+6,0	0,22
Креатинин, мг/дл	+0,03	+0,02	0,60
Натрий, ммоль/л	-0,21	+0,07	0,65
Калий, ммоль/л	+0,07	+0,05	0,91
Общий холестерин, мг/дл	+4,3	+0,8	0,68
Холестерин ЛПНП, мг/дл	+6,6	+4,1	0,58
Холестерин ЛПВП, мг/дл	-1,1	-0,7	0,82
Триглицериды, мг/дл	+26,1	-5,6	0,74
АЛТ, ЕД/л	-1,5	-2,9	0,23
АСТ, ЕД/л	-1,8		0,56
СРБ, мг/л	+1,0	-0,3	0,66
Адипонектин плазмы, мкг/мл	+0,7	+0,2	<0,05
Ангиотензин II плазмы, пг/мл	+6,8	-1,6	<0,001
Альдостерон плазмы, пг/мл	-18,4	-22,5	0,37
Экскреция натрия с мочой, ммоль/сут	-7,6	+2,6	0,14
Экскреция калия с мочой, ммоль/сут	-1,29	-1,28	1,00

0,44 мкг/мл ($p < 0,05$). Уровні адипонектина корреливали з АД і після лікування, при цьому змінення адипонектина достовірно корреливали з зміненнями САД і ДАД ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно).

Однак при вивченні пацієнтів в залежності від отриманого лікування виявилось, що статистично значиме підвищення адипонектина відбувалося тільки у пацієнтів, отримувалих телмісартаном (на 0,68 мкг/мл, $p < 0,01$), в той час як в групі рамиприла воно було менше вираженим і недостовірним (на 0,17 мкг/мл, $p = 0,67$). Розличия між групами телмісартана і рамиприла були статистично значимими ($p < 0,05$) (табл. 2). Зниження АД в групі телмісартана (зниження САД на 13,5 мм рт. ст. і ДАД на 7,6 мм рт. ст., $p < 0,001$) було значуще ($p < 0,01$ для САД і ДАД) більше вираженим по порівнянню з групою рамиприла (зниження САД на 6,1 мм рт. ст., $p < 0,01$, і ДАД на 2,7 мм рт. ст., $p < 0,05$).

З метою більш глибокого вивчення впливу терапії на адипонектин пацієнтів розділили на три підгрупи в залежності від вихідного рівня адипонектина: < 7 мкг/мл ($n = 34$), $7-10$ мкг/мл ($n = 25$) і ≥ 10 мкг/мл ($n = 28$). Було встановлено, що навіть в підгрупі з найнижчим рівнем адипонектина рамиприл не мав статистично значимого впливу на цей показувач, в той час як телмісартан достовірно підвищував рівні адипонектина в перших двох підгрупах пацієнтів (з низкими і середніми початковими значеннями) (рис.). Множинний регресійний аналіз підтвердив, що змінення САД достовірно асоціювалося з отримуваним лікуванням ($p < 0,05$) і зміненням рівня адипонектина ($p < 0,01$) і не було пов'язано з початковим показувачем адипонектина, полом, віком і ІМТ ($p > 0,05$). Такі ж результати показав і метод ступінчастої регресії.

Вплив лікування на інші біохімічні параметри представлено в таблиці 2.

Обсуждение

В настоящем исследовании было продемонстрировано наличие обратной корреляции между уровнями адипонектина в плазме и АД у пациентов с СД 2 типа и АГ. Кроме того, наблюдалась взаимосвязь между изменениями уровней адипонектина и снижением АД на фоне лечения телмісартаном или рамиприлом. По данным более ранних исследований, некоторые представители БРА (телмісартан, ирбесартан, лосартан) способны повышать высвобождение адипонектина из адипоцитов независимо от собственно АП1-блокирующего действия путем стимуляции рецепторов PPAR γ . В реализации этого эффекта задействованы как транскрипционные, так и посттранскрипционные механизмы. В предыдущих клинических исследованиях телмісартан повышал уровни циркулирующего адипонектина у пациентов с СД 2 типа. Наблюдения в условиях реальной клинической практики показали наличие ассоциации между лечением телмісартаном и уровнями адипонектина у амбулаторных пациентов с АГ.

В настоящем исследовании БРА телмісартан в отличие от ингибитора АПФ рамиприла достоверно повышал уровни адипонектина в плазме через 9 нед лечения. Корреляция между снижением АД и повышением адипонектина, а также более выраженное снижение АД в группе телмісартана по сравнению с группой рамиприла свидетельствуют о важной роли адипонектина в гипотензивном эффекте телмісартана.

По мнению авторов, исследованная популяция пациентов (СД 2 типа в сочетании с АГ) особенно подходит для изучения влияния телмісартана на уровни адипонектина и АД, чему существует ряд предпосылок. В частности, известно, что адипонектин положительно воздействует на чувствительность тканей к инсулину, уменьшает активность воспаления и атеросклероза, а инсулинорезистентность является одним из характерных проявлений эссенциальной АГ. У пациентов с метаболическим синдромом уровни циркулирующего адипонектина обратно коррелируют с инсулинорезистентностью.

Взаимосвязь между адипонектином и АД описывалась и в более ранних исследованиях с участием различных категорий пациентов.

Важной особенностью настоящего исследования является обнаружение четкой зависимости между изменениями уровней адипонектина и АД в динамике лечения. Это наблюдение полностью согласуется с данными Negro и соавт. (2006), которые наблюдали взаимосвязь между улучшением метаболических параметров, в том числе адипонектина, и снижением АД у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и АГ. Тот факт, что изменения уровня адипонектина не коррелируют с изменениями концентрации ангиотензина II, означает способность телмісартана стимулировать продукцию адипонектина АП1-независимым путем, который предстоит раскрыть в будущих исследованиях. Среди потенциальных механизмов этого явления следует отметить улучшение эндотелиальной функции посредством стимуляции высвобождения оксида азота и ремоделирование висцеральной жировой ткани, наблюдаемые на фоне лечения телмісартаном.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оригинальное исследование TRENDY ставило перед собой задачу изучить влияние телмісартана по сравнению с рамиприлом на почечную гемодинамику у пациентов с СД 2 типа и АГ, однако не было специально спланировано анализ корреляции между адипонектином и АД. Во-вторых, нельзя исключить возможность того, что различное влияние телмісартана и рамиприла на АД отражает лишь неодинаковую силу действия этих препаратов на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Наконец, исследование показало наличие корреляции между адипонектином и АД, однако не установило причинно-следственный характер этой взаимосвязи; другими словами, не известно, повышение адипонектина снижает АД или же снижение АД повышает уровень адипонектина.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациентов с СД 2 типа и АГ лечение телмісартаном сопровождается стимуляцией продукции адипонектина, что может способствовать проявлению антигипертензивной активности препарата. У пациентов с низкими уровнями адипонектина повышение синтеза этого гормона может оказывать дополнительную клиническую пользу. В таких клинических ситуациях телмісартан может превосходить по эффективности другие антигипертензивные препараты, в частности рамиприл.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.
American Journal of Hypertension (2009),
21 (12) pp. 1330-1336.

Перевод с англ. **Алексея Гладкого**



ДОВЕДЕНО: МІКАРДИС® - СИЛА! МІКАРДИС® - ЗАХИСТ!

- доведена 24-годинна ефективність у зниженні артеріального тиску^{1,2}
- доведене зниження рівня смертності, ризику інфаркту міокарда й інсульту³
- винятково хороша переносимість³
- висока прихильність до лікування для найкращого захисту від ускладнень³

ЗАХИСТ

ПЕРЕВАГА 24 ГОДИНИ

ПЕРЕНОСИМІСТЬ

МІКАРДИС
ТЕЛМІСАРТАН

МІКАРДИС ПЛЮС
ТЕЛМІСАРТАН + ГІДРОХЛОРИД

Boehringer Ingelheim

Література:
1. Lacourcière Y et al. (A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension...) J. Hypertens 2006; 19:104-112.
2. White WB et al. (Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan...) AJH 2004; 17:347-353.
3. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547-1559.

Регістраційне посвідчення UA/2681/01/01, UA/0465/01/01

Представництво Boehringer Ingelheim Pharma в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

MIC1/02/09