Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Преимущества телмисартана в лечении пациентов с метаболическим синдромом

Диагноз метаболического синдрома (МС) подразумевает наличие нескольких факторов кардиоваскулярного риска – артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности или нарушенной толерантности к глюкозе, абдоминального ожирения, атерогенной дислипидемии, протромботического и провоспалительного состояния – у одного пациента.

Отсутствие единого определения МС не позволяет точно установить его распространенность, однако считается, что МС имеет место у 10-25% населения развитых стран. Основными причинами роста заболеваемости МС, принявшей характер неинфекционной пандемии, являются увеличение доступности и изобилие высококалорийной пищи с низким содержанием клетчатки, а также склонность к малоподвижному образу жизни. Наличие МС повышает риск кардиоваскулярных заболеваний и смерти в 2-4 раза, риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа – в 5-9 раз.

Сегодня не существует препарата, который бы воздействовал на все составляющие МС, поэтому лечение, как правило, направлено на коррекцию отдельных его компонентов. Некоторые классы антигипертензивных препаратов, а именно антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), позволяют снизить риск развития СД у пациентов с МС, другие – диуретики и β-блокаторы – напротив, повышают этот риск. Это отражено во всех современных руководствах по АГ, которые рекомендуют для снижения артериального давления (АД) у пациентов с МС использовать метаболически нейтральные антагонисты кальция и метаболически полезные ингибиторы АПФ и БРА. В то же время появляется все больше доказательств, что среди этих препаратов выгодно выделяется представитель БРА телмисартан, обладающий рядом уникальных свойств. В частности, в концентрациях, достигаемых при пероральном приеме обычных доз для лечения АГ, телмисартан в отличие от остальных БРА действует как частичный агонист активируемых пролиферацией пероксисомальных рецепторов типа гамма (PPARγ) и таким образом увеличивает чувствительность тканей к инсулину.

Преимущества телмисартана, впервые обнаруженные в экспериментальных работах на животных, были убедительно доказаны в последующих клинических исследованиях.

Классическим стало многократно цитируемое на различных международных симпозиумах итальянское исследование C. Vitale и соавт. (2005), целью которого было сравнить глюкометаболический эффект телмисартана и лосартана у пациентов с МС. В исследование включили 40 больных в возрасте от 18 до 75 лет с АГ (АД ≥135/80 мм рт. ст.) и МС (по критериям ВОЗ). Пациентов рандомизировали для получения телмисартана 80 мг 1 р/сут (n=20) или лосартана 50 мг 1 р/сут (n=20) на протяжении 3 мес. До начала лечения и по его окончании оценивали уровни глюкозы натощак и после еды, чувствительность к инсулину, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) и среднесуточное систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление.

В результате было установлено, что телмисартан значительно ($p<0,05$) снижал уровни глюкозы и инсулина плазмы, индекс инсулинорезистентности HOMA и HbA_{1c}, в то время как лосартан на эти параметры не оказывал никакого влияния. В конце лечения уровни глюкозы и инсулина плазмы после нагрузочной пробы с глюкозой были значительно ниже по сравнению с показателями до начала лечения только в группе телмисартана. Кроме того, телмисартан значительно снижал среднесуточное САД ($p<0,05$) и ДАД ($p<0,05$) по сравнению с лосартаном.

Авторы исследования пришли к выводу, что телмисартан обеспечивает лучший контроль АД на протяжении суток и в отличие от лосартана проявляет выраженную способность улучшать чувствительность к инсулину.

Не менее интересные результаты были получены в 2009 г. группой исследователей Formosa и соавт. (Италия), которые сравнивали эффективность БРА телмисартана и валсартана и ингибитора АПФ рамиприла у пожилых пациентов с МС.

Как известно, в этой возрастной группе распространенность МС наиболее высока, а лечение таких больных сопряжено с определенными трудностями. К антигипертензивному препарату, назначаемому пожилому пациенту, предъявляется ряд требований, таких как способность снижать глобальный кардиоваскулярный риск, высокая эффективность при наличии сопутствующих заболеваний, хорошая переносимость (и, следовательно, высокая приверженность пациента к лечению), а также сочетаемость с другими препаратами для снижения АД. Так как пожилые больные, особенно с когнитивным дефицитом, часто забывают принимать лечение, наибольшей эффективности можно ожидать от монотерапии препаратом, способным контролировать АД на протяжении 24 ч, который будет «прощать» пациенту пропуск очередной дозы.

В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте 65 лет и старше с АГ I-III степени по критериям ESH/ESC (2007) и МС по критериям Американской ассоциации сердца (AHA, 2005) NCEP III. Перед включением всем участникам провели суточное мониторирование АД (СМАД). Затем пациентов разделили на три группы по 20 человек в каждой для получения телмисартана 40 мг/сут, валсартана 80 мг/сут или рамиприла 2,5 мг/сут. Все препараты принимались 1 раз в день в 9:00. После 2 нед лечения, если АД по данным сфигмоманометрии не контролировалось, дозу рамиприла повышали до 5 мг. Еще через 2 нед дозы телмисартана, валсартана и рамиприла при необходимости повышали до 80, 160 и 10 мг соответственно (во всех случаях по 1 таблетке в день), после чего прием препаратов продолжался 8 нед. Таким образом, общая продолжительность лечения составила 12 нед. В конце этого периода всем пациентам повторно провели СМАД. Результаты исследования представлены в таблице. Как за сутки в целом, так и в отдельные временные интервалы телмисартан по антигипертензивной эффективности превосходил валсартан и рамиприл. Наиболее выраженное различие в снижении АД наблюдалось в конце междозового интервала, т. е. в ранние утренние часы, когда действие большинства антигипертензивных препаратов уменьшается, а риск кардио- и цереброваскулярных событий становится максимальным.

В последние 4 ч перед приемом очередной дозы телмисартан в снижении АД был на 3,6/2,9 мм рт. ст. эффективнее валсартана и на 4,0/3,1 мм рт. ст. эффективнее рамиприла.

Интересно отметить, что это исследование не спонсировалось фармацевтическими компаниями, владеющими правами на маркетинг изучаемых лекарственных средств. Выбор препаратов авторы объясняют тем, что, во-первых, ингибиторы АПФ и БРА являются фармакологическими классами первого ряда для лечения МС по рекомендациям ESH/ESC (2007, 2009); во-вторых, телмисартан отличается длительным периодом полувыведения и очень хорошей переносимостью; в-третьих, рамиприл является золотым стандартом среди ингибиторов АПФ и одним из самых назначаемых препаратов для лечения АГ в Италии. Валсартан был выбран за его принадлежность к классу БРА для сравнения с телмисартаном.

Помимо преимуществ телмистартана, продемонстрированных в ходе вышеуказанных исследований, различными авторами было также показано, что этот препарат снижает общий холестерин и повышает холестерин липопротеидов высокой плотности у пациентов с АГ и СД 2 типа (Derosa et al., 2004); снижает уровни глюкозы и инсулина у больных СД 2 типа (Shimabukuro et al., 2006); уменьшает количество висцерального жира у пациентов с АГ и МС (Chujo et al., 2007); снижает концентрацию провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в широкой популяции больных (Miura et al., 2005; Chujo et al., 2007 и др.). Высокая безопасность и эффективность телмисартана в профилактике кардиоваскулярных событий были подтверждены в масштабных программах клинических испытаний ONTARGET/TRANSCEND и PROTECTION.

Первой линией терапии пациентов с МС является изменение образа жизни – ограничение калорийности рациона и увеличение физической активности. Однако в реальности эти меры редко оказываются эффективными в связи с низкой приверженностью к ним пациентов, что требует назначения соответствующих лекарственных средств для коррекции инсулинорезистентности, дислипидемии, АГ и т. д. На многие из этих факторов можно воздействовать с помощью телмисартана – современного представителя группы БРА, обладающего доказанной эффективностью в профилактике кардиоваскулярных событий и переносимостью, сравнимой с плацебо.

Подготовил ***Алексей Терещенко***

Таблица. Среднее снижение САД/ДАД (мм рт. ст.) при лечении телмисартаном, валсартаном и рамиприлом пожилых пациентов с АГ и МС

	Телмисартан	Валсартан	Рамиприл
За 24 ч между приемами очередных доз препарата	13,8/9,5	11,5/8,0	11,8/7,5
В первые 18 ч после приема	14,55/9,9	13,2/8,8	13,0/8,3
В последние 6 ч перед приемом очередной дозы	11,7/8,3	9,0/5,7	8,3/5,3
В последние 4 ч перед приемом очередной дозы	12,5/8,5	8,9/5,6	8,5/5,4