

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ОРГАНОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТЕЛМІСАРТАНУ ТА ЛІЗИНОПРИЛУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

О. М. Чернацька

Сумський державний університет

Метою дослідження є порівняння органопротекторних властивостей телмісартану та лізиноприлу у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет 2 типу. Залежно від лікування пацієнтів було розподілено на дві групи. Особам першої було призначено телмісартан, а другої — лізиноприл. Унаслідок лікування телмісартаном протягом 6 міс. спостігалось зниження рівня глікозильованого гемоглобіну, що свідчить про нефропротекторну дію препарату, і покращення показників діастолічної функції серця як результат кардіопротекторного ефекту. Отже, телмісартан не поступається лізиноприлу за органопротекторними властивостями.

Ключові слова: гіпертензія, цукровий діабет, глікозильований гемоглобін.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ТЕЛМИСАРТАНА И ЛИЗИНОПРИЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О. Н. Чернацкая

Целью исследования является сравнение органопротекторных свойств телмисартана и лизиноприла у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. В зависимости от лечения пациенты были разделены на две группы. Лицам первой был назначен телмисартан, а второй — лизиноприл. Вследствие лечения телмисартаном на протяжении 6 мес. наблюдалось снижение уровня гликозилированного гемоглобина, которое свидетельствует о нефропротекторном действии препарата, и улучшение показателей диастолической функции сердца как результат кардиопротекторного эффекта. Значит, телмисартан не уступает лизиноприлу в отношении органопротекторных свойств.

Ключевые слова: гипертензия, сахарный диабет, гликозилированный гемоглобин.

THE COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF ORGANOPROTECTIVE ACTIONS OF TELMISARTAN AND LISINAPRIL FOR PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES

O. M. Chernatskaya

The objective of study is the comparison of organoprotective actions of telmisartan and lisinopril for patients with arterial hypertension and second type of diabet. The patients were divided in two groups according to the treatment. We prescribed telmisartan for the first group and lisinopril for the second. After 6 months of receiving telmisartan the level of glycated hemoglobin became lower, which was associated with nephroprotective action, and we determine the improving of exponents of diastolic dysfunction as a result of cardioprotective effect. However, telmisartan was not been inferior of Lisinopril according to organoprotective abilities.

Keywords: hypertension, diabetes mellitus, glycated hemoglobin.

Раніше вважалося, що сартани призначаються як альтернатива інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) лише у випадках клінічної непереносимості останніх [8].

Хоча необхідно зазначити «фірмову» особливість препаратів цього класу — гарну переносимість за мінімальної кількості побічних ефектів. Окрім цього, антагоністи рецепторів

ангіотензину (АРА) дуже рідко викликають кашель [9].

Досвід застосування іАПФ засвідчує, що в разі тривалого прийому цих препаратів у частини хворих спостерігають так званий «ефект вислизання», тобто послаблення антигіпертензивної активності препаратів [7]. Виявлення цього факту сприяло пошуку можливостей блокувати дію ангіотензину

два (АТ II) не за допомогою інактивації АПФ, а через блокаду рецепторів, із якими зв'язується цей пептид.

Телмісартан — один із найвідоміших і добре вивчених препаратів цієї групи з широким спектром дії і доведеними органопротективними властивостями, що дає змогу застосовувати його для лікування хворих із високим і дуже високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) [3].

Телмісартан може індукувати активацію гамма-піпіарових рецепторів (PPAR- γ) самостійно [11]. На відміну від інших блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) хімічна структура молекули телмісартану близька до структури глітазонів — специфічних PPAR- γ , а це визначає й особливі метаболічні властивості препарату — часткову активацію PPAR- γ . Доведено, що серед відомих БРА телмісартан має найбільший активуючий ефект на PPAR- γ : у 20 разів більший, ніж кандесартан, ірбесартан, олмесартан, а також лосартан і його активний метаболіт [3].

У цілій низці досліджень були отримані додаткові незалежні від артеріального тиску (АТ) органопротективні ефекти сартанів: кардіопротекція (LIFE — Losartan Intervention For Endpoint reduction), нефропротекція (IRMA II — Irbesartan in patients with type 2 diabetes and MicroAlbuminuria; IDNT — Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; RENAAL — Reduction in Renal Endpoints in non-insulin dependent diabetes mellitus with the AII Antagonist Losartan; DETAIL — Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril), поліпшення глікемічного контролю (VALUE — Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation; ALPINE — Adult Learning Professions in Europe; NAVIGATOR — Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) [1].

У дослідженні DETAIL у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) телмісартан, як мінімум, не поступався інгібітору АПФ (іАПФ) еналаприлу в запобіганні прогресуванню ниркової дисфункції, що визначається як зниження швидкості клубочкової фільтрації [5].

Було продемонстровано, що він може зменшувати пошкодження клубочкового апарату

нирок [12]. Важливо пам'ятати, що діабетична нефропатія є окремим показанням (не пов'язаним із наявністю чи відсутністю артеріальної гіпертензії (АГ) для призначення сартанів) [7].

У дослідженні INNOVATION (Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy) у пацієнтів із ЦД і мікроальбумінурією телмісартан запобігав переходу мікроальбумінурії в протеїнурію як у пацієнтів із АГ, так і у хворих із нормальним рівнем АТ, що свідчить про наявність у телмісартану власних нефропротекторних властивостей, які не залежать від антигіпертензивної дії. Телмісартан демонстрував більш виражене зниження співвідношення альбуміну і креатиніну в сечі порівняно з лосартаном [5].

Мета роботи — порівняти кардіопротекторну і нефропротекторну дію телмісартану та лізиноприлу у хворих на АГ та ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 100 пацієнтів із АГ та ЦД 2 типу, які перебували на лікуванні в кардіологічному та неврологічному відділенні СМКЛ № 1 і мали в анамнезі інфаркт міокарда (ІМ) або гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

Хворих було розподілено на дві групи по 50 осіб у кожній. Пацієнти I групи приймали телмісартан (40–80 мг 1 раз на добу), II — лізиноприл (10–20 мг 1 раз на добу). Доза препарату залежала від рівня АТ. Хворим обох груп було призначено також аторвастатин, метформін, бісопролол, гідрохлортіазид, за потреби — інсулінотерапію.

Середній вік хворих I групи склав $62,74 \pm 0,08$ року, II — $62,04 \pm 0,1$ року.

Пацієнтам було проведено ехокардіоскопію (ЕхоКС) для оцінки систолічної і діастолічної серцевої недостатності (СН).

Було проведено аналіз даних ЕхоКС окремо для чоловіків і жінок у кожній групі для дослідження гендерних особливостей СН.

Систолічну СН діагностували, якщо фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) не перевищувала 45 %.

Для оцінки діастолічної СН було обчислено масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ),

внутрішню товщину стінок (ВТС) ЛШ, індекс ММЛШ (ІММЛШ) за формулами, наведені далі.

Американське товариство ехокардіографії (ASE) рекомендує для оцінки маси міокарда ЛШ (ММЛШ) формулу, засновану на лінійних вимірюваннях і моделі ЛШ у вигляді витягнутого еліпсоїду:

$$\text{ММЛШ (г)} = 0,8 \times \{1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМШП})^3 - (\text{КДР})^3]\} + 0,6,$$

де: КДР — кінцевий діастолічний розмір ЛШ; ТЗС — товщина задньої лівої стінки ЛШ; ТМШП — товщина міжшлуночкової перетинки [2].

$$\text{ВТС} = (\text{ТМШП} + \text{ТЗС}) / \text{КДР} [6].$$

$$\text{ІММ (г/м}^{2,7}\text{)} = \text{ММЛШ} / \text{зріст}^{2,7} [10].$$

Крім того, відповідно до рекомендацій Американського кардіографічного товариства, в усіх обстежуваних ехокардіографічним методом визначали показники діастолічної функції: максимальний пік діастолічного наповнення під час швидкого наповнення лівого шлуночка Е, максимальний пік діастолічного наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя А, співвідношення Е/А [4].

Для дослідження функції нирок у хворих було взято біохімічний аналіз сечі для дослідження рівня глікозильованого гемоглобіну (НbА1с).

Після визначення в сечі альбуміну, креатиніну було обчислене співвідношення альбуміну до креатиніну для оцінки ступеня діабетичної нефропатії.

Через шість місяців від початку лікування повторно було виконано ЕхоКС та біохімічний аналіз сечі в обох групах.

Отримані результати оброблялися методом варіаційної статистики за допомогою програм Microsoft Exel 2007 і Statistica for Windows 6,0 із використанням критерію Стьюдента. Розраховували значення середнього арифметичного (М), похибки середнього арифметичного (m).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів II групи ССУ були зареєстровані із однаковою частотою як у чоловіків, так і в жінок. У осіб I групи з різницею у 8 % частіше

уражувалися жінки. Загалом, можна сказати, що в похилому віці приблизно з однаковою частотою ССУ спостерігають у осіб обох статей.

Показники ЕхоКС, такі як ФВ, ТМШП, ТЗСЛШ, КДР, кінцевий систолічний розмір (КСР), діаметр лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (ПП), Е, А, Е/А, ВТС, ММЛШ, ІММЛШ, були проаналізовані окремо для чоловіків і для жінок, із метою виявлення гендерних особливостей, які могли б вплинути на лікування (табл. 1).

У нашому дослідженні в жінок обох груп ФВ була достовірно нижчою, ніж у чоловіків, що свідчить про більш виражену систолічну СН.

Проте в чоловіків в обох групах були більшими ТЗС ЛШ, ТМШП, ММЛШ. Однак ІММЛШ, який збільшується в разі діастолічної СН, у осіб I групи був більшим у чоловіків, у II — у жінок. На нашу думку, це пояснюється тим, що цей показник залежить також і від ВТС, КДР ЛШ, а жодних гендерних особливостей для цих показників виявлено не було.

Співвідношення Е/А було більшим у жінок, що свідчить про кращий прогноз відносно діастолічної СН. Це пояснюється меншим значенням хвилі А, бо хвиля Е у I групі була більшою в чоловіків, а II — у жінок.

Говорячи про діастолічну СН, яка є найхарактернішою для осіб із ЦД 2 типу, можна сказати, що суттєвих відмінностей для чоловіків і жінок виявлено не було. Оскільки деякі показники, що її характеризують, були кращими в чоловіків, а деякі — у жінок.

Через 6 міс. від початку лікування було оцінено динаміку показників ЕхоКС (табл. 2).

Під впливом лікування у пацієнтів I та II груп відбулося підвищення ФВ ЛШ на 10,4 та 9,8 % порівняно з вихідними значеннями, що свідчить про поліпшення систолічної функції серцевого м'яза.

Відбувалося зменшення товщини МШП, відповідно, на 5 і 4 % у хворих I та II групи, ТЗС — на 3,8 і 3,6 %, КДР — на 6 і 5,5 %.

Пік Е збільшився на 11 і 8 % у пацієнтів I та II груп. Співвідношення Е/А збільшилося на 12 % у осіб, що приймали телмісартан, і на 10 % у пацієнтів, яким було призначено

Таблиця 1

Показники ЕхоКС у хворих на АГ та ЦД 2 типу

Показники	І група (n = 50)		ІІ група (n = 50)	
	Чоловіки (n = 23)	Жінки (n = 27)	Чоловіки (n = 25)	Жінки (n = 25)
ФВ, %	59 ± 0,1	57,8 ± 0,08*	54,5 ± 1,12	49,67 ± 2,0***
ТМШП, см	1,43 ± 0,03	1,29 ± 0,01*	1,44 ± 0,01	1,24 ± 0,06**
ТЗСЛШ, см	1,17 ± 0,01	1,14 ± 0,01**	1,21 ± 0,02	1,09 ± 0,05***
КДР, см	5,36 ± 0,12	4,9 ± 0,19**	5,01 ± 0,02	5,22 ± 0,03*
КСР, см	3,66 ± 0,03	3,51 ± 0,05**	3,92 ± 0,04	3,6 ± 0,06*
ЛП, см	4,18 ± 0,05	4,01 ± 0,06**	4,07 ± 0,04	4,3 ± 0,08***
ПП, см	3,56 ± 0,02	3,04 ± 0,01*	3,64 ± 0,11	3,1 ± 0,13**
Е, м/с	0,83 ± 0,02	0,77 ± 0,02***	0,72 ± 0,02	0,78 ± 0,01***
А, м/с	0,91 ± 0,02	0,82 ± 0,03***	0,8 ± 0,01	0,77 ± 0,01***
Е/А	0,95 ± 0,01	0,98 ± 0,01***	1,02 ± 0,01	1,05 ± 0,01***
ВТС, см	0,47 ± 0,01	0,5 ± 0,01***	0,52 ± 0,03	0,45 ± 0,01***
ММЛШ, г	350,66 ± 30,3	276,98 ± 19,88***	358,53 ± 19,7	297,9 ± 21,8***
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	82,2 ± 4,02	73,76 ± 1,05***	74,87 ± 2	79,12 ± 0,5***

Примітка: * — p < 0,001; ** — p < 0,01; *** — p < 0,05.

Таблиця 2

Динаміка показників ЕхоКС у хворих на АГ та ЦД 2 типу під впливом лікування (М ± m)

Показники	І група (n = 50)		ІІ група (n = 50)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФВ, %	58,5 ± 0,01	64,58 ± 0,12*	54,38 ± 0,02	59,71 ± 0,3*
ТМШП, см	1,33 ± 0,03	1,26 ± 0,01***	1,32 ± 0,02	1,27 ± 0,01***
ТЗСЛШ, см	1,17 ± 0,01	1,13 ± 0,01**	1,12 ± 0,01	1,08 ± 0,01**
КДР, см	5,17 ± 0,11	4,86 ± 0,1***	5,22 ± 0,14	4,93 ± 0,02***
КСР, см	3,6 ± 0,05	3,46 ± 0,02***	3,79 ± 0,03	3,65 ± 0,02*
ЛП, см	4,08 ± 0,09	3,79 ± 0,05**	4,14 ± 0,03	3,87 ± 0,02*
ПП, см	3,28 ± 0,02	3,18 ± 0,01*	3,3 ± 0,02	3,2 ± 0,04***
Е, м/с	0,83 ± 0,04	0,92 ± 0,01***	0,79 ± 0,02	0,85 ± 0,01***
А, м/с	0,89 ± 0,01	0,86 ± 0,01***	0,73 ± 0,01	0,7 ± 0,01***
Е/А	0,97 ± 0,02	1,09 ± 0,05***	1,1 ± 0,02	1,21 ± 0,03**
ВТС, см	0,49 ± 0,005	0,47 ± 0,001*	0,46 ± 0,007	0,44 ± 0,001**
ММЛШ, г	315,32 ± 3,0	301,76 ± 6,0***	300,99 ± 4,12	288,65 ± 4,18***
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	81,42 ± 1,3	78,16 ± 0,9***	76,03 ± 0,09	73,52 ± 1,1***

Примітка: * — p < 0,001; ** — p < 0,01; *** — p < 0,05.

лізиноприл, а ІММ ЛШ зменшився на 4 і 3,5 %, відповідно, що є ознакою покращення діастолічної функції.

Пацієнтам обох груп двічі було визначено НbA1c: перший раз — до початку лікування, другий — через 6 міс. (табл. 3).

У хворих, які приймали телмісартан протягом 6 міс., рівень НbA1c знизився на 5,39 %, а в пацієнтів, яким було призначено лізиноприл — на 3 %, що зумовлене впливом на PPAR-γ і нефропротекторною дією препарату.

ВИСНОВКИ

1. За своєю нефропротекторною дією телмісартан не поступається лізиноприлу. Під впливом лікування телмісартаном рівень НbA1c знизився на 5,39 %, а лізиноприлом — на 3 %. Однак не можна бути впевненим у тому, що це лише заслуга сартану, зумовлена дією на PPAR-γ, оскільки пацієнтам також було призначено пероральні цукрознижувальні препарати, інсулін.

2. Телмісартан чинить кардіопротекторну дію на серцевий м'яз, що виявляється

у поліпшенні систолічної і діастолічної функції. Динаміка показників ЕхоКС була кращою, але не набагато, у пацієнтів, які приймали сартан, порівняно з пацієнтами, котрим було призначено інгібітор АПФ.

Доцільним та перспективним є призначення телмісартану в пацієнтів із АГ та ЦД 2 типу, оскільки він не лише сприяє зменшенню глюкози в крові, а й не поступається лізиноприлу за нефропротекторною і кардіопротекторною дією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бова А. А. Сартаны: доказаны ли все позиции в лечении сердечно-сосудистой патологии? / А. А. Бова // Кардиология в Беларуси. — 2012. — № 20. — С. 113–114.
2. Васюк Ю. А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Ю. А. Васюк // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 3 (95). — С. 7–11.
3. Давыдова И. В. Сартаны при артериальной гипертензии: одним препаратом поражаем две мишени / И. В. Давыдова // Артериальная гипертензия. — 2014. — № 3. — С. 21–27.
4. Журавльова Л. В. Взаємозв'язок резистину та прозапальних інтерлейкінів у хворих на метаболічну кардіоміопатію на тлі цукрового діабету 2 типу та кардіоміопатію при розладах травлення / Л. В. Журавльова, Н. В. Сокольнікова // Ендокринологія. — 2012. — Т. 17, № 4. — С. 74–76.
5. Кобалава Ж. Д. Сартани, інгібітори АПФ і клінічні ефекти блокади РААС: більше питань, ніж відповідей // Здоров'я України. — 2008. — № 11. — С. 17–18.
6. Козій Т. П. Теоретичне обґрунтування кінезотерапії при артеріальній гіпертензії залежно від типу гіпертрофії лівого шлуночка // Вісн. Запоріз. нац. ун-ту. — 2012. — № 2 (8). — С. 139–140.
7. Кузнецов В. И. Применение ингибиторов АПФ и β -блокаторов рецепторов ангиотензина два (сартанов) в общей врачебной практике / В. И. Кузнецов, Н. В. Стуров // Земский врач. — 2010. — № 2. — С. 9–12.
8. Лисенко Г. І. Хронічна серцева недостатність у практиці сімейного лікаря : навчально-методичний посібник / Г. І. Лисенко, О. Б. Яценко, М. В. Олійник. — К. : Зовнішторгвидав України. — 2002. — 72 с.
9. Национальные рекомендации ОССН, РКО, РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / Ю. В. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, А. А. Коротеєв // Сердечная недостаточность. — 2013. — Т. 14, № 7 (81). — С. 412–413.
10. Cardiovascular remodeling relates to elevated childhood blood pressure: Beijing Blood Pressure Cohort Study / Y. Liang, D. Hou, X. Shan, X. Zhao // International Journal of Cardiology. — 2014. — Vol. 177. — P. 836–839.
11. Prathab B. C. Telmisartan Protects the Lipopolysaccharide Intoxicated RAW 264.7 Cell line by Deactivating NF κ B Mediated Inflammatory Mechanism S / B. C. Prathab // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. — 2014. — Vol. 6 (2). — P. 68–72.
12. Telmisartan protects 5/6 Nx rats against renal injury by enhancing nNOS-derived NO generation via regulation of PPAR γ signaling / Z. Rong, H. Yong, L. Yue-Qiang [et al.] // American Journal of Translational Research. — 2014. — № 6 (5). — P. 517–527.