

# Telmisartan/hydrochlorothiazide vs. valsartan/hydrochlorothiazide при пациенти с диабет тип 2 и затлъстяване: резултати от проучването SMOOTH

Хипертонията, затлъстяването и захарният диабет тип 2 са сърдечно-съдови фактори, които често действат едновременно. Недостатъчното подтискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) е причина за развитието на свързана със затлъстяването хипертония, която има отношение и към инсулиновата резистентност и захарния диабет тип 2.<sup>1,2</sup> Блокадата на РААС може да бъде от изключителна полза при терапията на пациенти с диабет тип 2 и характеристики на метаболитен синдром и затлъстяване. Честотата на хипертонията е двукратно по-висока при пациентите със затлъстяване в сравнение с тези с нормално телесно тегло, а контролът на артериалното налягане при пациенти с диагностицирано и лекувано затлъстяване е изключително нисък (OR = 0.8).

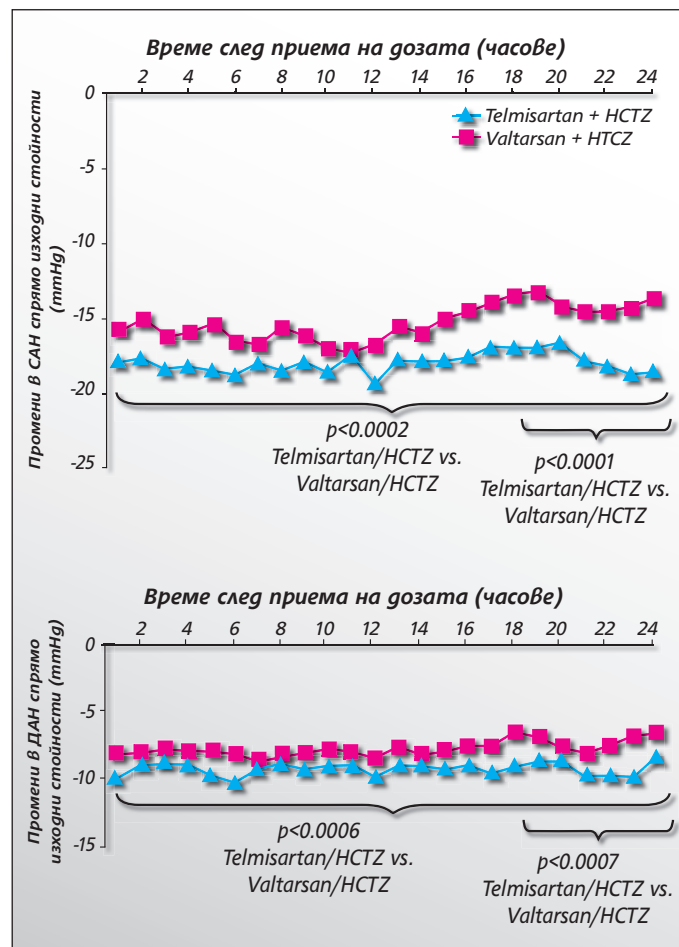
Проучването **Study of Micardis (telmisartan) in Overweight/Obese patients with Type 2 diabetes and Hypertension (SMOOTH)** сравнява ефектите на комбинираната терапия с фиксирана доза telmisartan + hydrochlorothiazide (Т/НСТЗ) и valsartan + hydrochlorothiazide (V/НСТЗ) върху нивото на артериалното налягане в ранните сутрешни часове, проследено в амбулаторни условия.

Проучването SMOOTH е проспективно, рандомизирано, отворено, сляпо, мултицентрово. След 2- до 4-седмичен встъпителен, единично-сляп плацебо-период, пациентите са рандомизирани към терапия с telmisartan, 80 mg веднъж дневно, или valsartan, 160 mg веднъж дневно, за период от 4 седмици, с добавка на HCTZ, 12.5 mg, за 6 седмици (съответно Т/НСТЗ и V/НСТЗ). Артериалното налягане е отчетено в амбулаторни условия при встъпване в проучването и на 10 седмица, като е измервано на всеки 20 минути и са изчислявани средночасови стойности. Критерий на проучването е промяната на средното амбулаторно систолно и диастолно налягане през последните 6 часа от 24-часовия дозов интервал в края на проучването спрямо изходните стойности.

В проучването са включени 840 пациенти, мъже и жени на възраст  $\geq 30$  години, с умерена хиперто-

ния (сistolно артериално налягане 140-179 mmHg и/или диастолно артериално налягане 95-109 mmHg в седнало положение; средно 24-часово амбулаторно систолно налягане  $\geq 130$  mmHg и диастолно налягане  $\geq 85$  mmHg), стабилен и добре контролиран през последните 3 месеца диабет тип 2 ( $HbA_{1c} \leq 10\%$ ), индекс на телесната маса  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> за азиатци) и обиколка на мишницата  $\leq 52$  cm с цел осигуряване на достоверност при измерването на артериалното налягане.

На 10 седмица е отчетена сигнификантна разлика в редуцията на нивото на артериалното на-



Фиг. 1. Промени на систолното (А) и диастолното (В) налягане на 10 седмица спрямо изходните стойности при лечение с Т/НСТЗ и V/НСТЗ

лягане в последните 6 часа от дозовия интервал в ползва на терапията с Т/НСТЗ спрямо V/НСТЗ: 3.9 mmHg за систолното артериално налягане,  $p < 0.0001$ , и 2.0 mmHg за диастолното артериално налягане,  $p = 0.0007$  (фиг. 1). Т/НСТЗ също така осигурява по-изразена редукция на средното 24-часово артериално налягане: понижение на средното систолно 24-часово налягане с 3.0 mmHg,  $p = 0.0002$ , и на средното диастолно 24-часово налягане с 1.6 mmHg,  $p = 0.0006$ , а така също и на сутрешното, дневното и нощното ниво на артериалното налягане в сравнение с V/НСТЗ ( $p < 0.003$ ) (фиг. 2). И двата терапевтични режима са добре поносими.

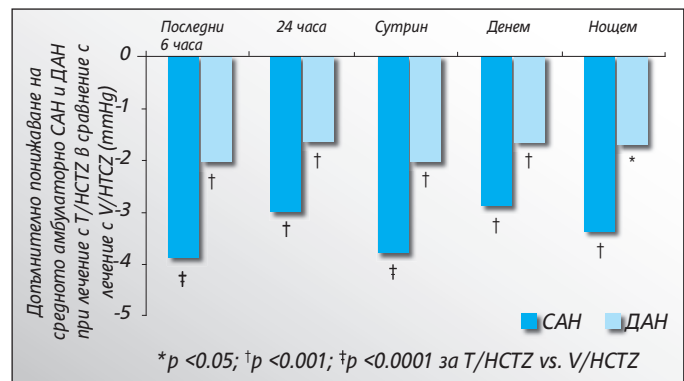
В обширното, мултицентрово PROBE проучване при пациенти с наднормено тегло/затлъстяване, хипертония и диабет тип 2 бе установено, че терапията с Т/НСТЗ, веднъж дневно, е сигнификантно по-ефективна по отношение на понижението на артериалното налягане през последните 6 часа от 24-часовия дозов интервал в сравнение с терапията с V/НСТЗ. Терапията с Т/НСТЗ води и до по-изразено понижено на артериалното налягане в целия 24-часов период в сравнение с V/НСТЗ. И двата ангиотензин-рецепторни блокери имат добра поносимост.

Пациентите, включени в проучването SMOOTH, имат много висок риск за сърдечно-съдов инцидент или инсулт поради наличието на адитивни сърдечно-съдови рискови фактори. При пациентите с хипертония се препоръчва назначаването на антихипертензивен медикамент и достигане на артериално налягане 140/90 mmHg и 130/80 mmHg при пациентите с диабет.<sup>15, 16</sup> Не съществуват обаче специфични препоръки за терапията на пациентите с хипертония, затлъстяване и диабет тип 2.

Повишената активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) е свързана с поява на хипертония, установява се при затлъстяване, а така също и в хода на развитието на диабет тип 2. Антихипертензивните медикаменти, блокиращи РААС, могат да бъдат полезни в терапията на пациентите с диабет тип 2 и метаболитен синдром.<sup>2</sup> Малко проучвания обаче са изследвали ефекта на ангиотензиновата блокада при терапията на пациенти с хипертония и затлъстяване.<sup>2</sup> Ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) и инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), освен антихипертензивните си ефекти, оказват и благоприятни метаболитни ефекти при пациентите със затлъстяване.<sup>2</sup> Тези ефекти са доказани при терапията с valsartan и irbesartan, в комбинация с НСТЗ.<sup>17, 18</sup> В проучването Candesartan Role on Obesity and on Sympathetic System (CROSS) е постигната съпоставима редукция на артериалното налягане в групите на candesartan и НСТЗ, но в групата на candesartan се отчита и сигнификантно подобрение на инсулиновата резистентност.<sup>19</sup>

Проучването SMOOTH е едно от първите, в които директно се сравняват ангиотензин-рецепторни блокери в голяма популация на пациенти със затлъстяване и хипертония и се проследява антихипертензивната ефективност на медикаментите чрез амбулаторно измерване на 24-часовото артериално налягане. Резултатите от проучването потвърждават предимството на telmisartan спрямо valsartan (и двата медикамента са прилагани в комбинация с НСТЗ във фиксирана доза). Комбинираната терапия с фиксирана доза доказва предимствата си при пациенти със затлъстяване и хипертония и приемът на една единствена таблетка може да повиши съпричастността на пациента към терапията.<sup>20</sup> В това проучване е достигнато средно артериално налягане 146.6/86.3 mmHg при монотерапия с valsartan, 143.3/85.5 mmHg при монотерапия с telmisartan, като при преминаване на пациентите към нискодозова комбинирана терапия с НСТЗ тези стойности достигат съответно 139.1/82.4 mmHg (valsartan) and 135.6/81.2 mmHg (telmisartan). Процентът на пациентите, достигнали прицелни стойности на артериалното налягане ( $< 130/80$  mmHg), се е увеличил след преминаване от монотерапия към комбинирана терапия – от 13.6% (telmisartan) до 26.4% (Т/НСТЗ) и от 10.6% (valsartan) до 24.0% (V/НСТЗ).

Настъпването на остри сърдечно-съдови инциденти и инсулт показва строга циркадна зависимост. Най-висока е честотата на инцидентите в ранните сутрешни часове, в които нормално настъпва пиково повишение на артериалното налягане.<sup>9</sup> Този критичен период съвпада с понижено на биологичната активност на повечето антихипертензивни медикаменти поради относително кратката им ефективност. В това и в предходни проучвания са разгледани ефектите на антихипертензивните медикаменти върху степента на редукция на артериалното налягане в ранните сутрешни часове. Telmisartan показва предимство в ранните сутрешни часове в сравнение с много други антихипертензивни медикаменти, като ramipril,<sup>21-23</sup> losartan<sup>24, 25</sup> и valsartan.<sup>9</sup> В две обширни



Фиг. 2. Допълнително понижаване на средното амбулаторно САХ и ДАН при лечение с Т/НСТЗ в сравнение с лечение с V/НСТЗ след 10 седмично лечение.

клинични проучвания е установено, че telmisartan, 80 mg, понижава пика на систолното налягане в ранните сутрешни часове с 1.5 mmHg, а ACE-инхибиторът ramipril го повишава с 0.3 mmHg ( $p = 0.0049$ ).<sup>6</sup> В проучването ATHOS комбинираната терапия с telmisartan/HCTZ води до по-изразена редукция на 24-часовото систолно артериално налягане в сравнение с комбинираната терапия с amlodipine/HCTZ.<sup>26</sup> Резултатите от това проучване доказваха, че антихипертензивните медикаменти с продължителен полуживот, като telmisartan, могат да поддържат активността си през целия 24-часов период, при което осигуряват и по-изразена редукция на артериалното налягане в ранните сутрешни часове в сравнение с кратко-действащите медикаменти.<sup>6, 27</sup> Следователно, по-ефективният контрол на ранната сутрешна хипертония с T/HCTZ в проучването SMOOTH може да бъде обяснен с дългия полуживот на telmisartan и гостатъчната му плазмена концентрация в рамките на целия 24-часов период.<sup>28</sup> Времето на полуживот на valsartan е по-кратко, около 16 часа.<sup>6</sup>

Артериалното налягане е в тясна корелация със сърдечно-съдовата и общата смъртност, без доказателства за съществуване на гранична стойност поне до 115/75 mmHg. Тази зависимост се потвърждава и в мета-анализ на резултатите от 61 проспективни обсервационни проучвания при пациенти със съдова болест.<sup>29</sup> В настоящото проучване комбинираната терапия с T/HCTZ осигурява сигнификантна допълнителна редукция в размер на 3.9 mmHg за систолното и 2.0 за диастолното артериално налягане през последните 6 часа от 24-часовия дзозов интервал спрямо терапията с V/HCTZ. Редукцията на систолното артериално налягане с 2 mmHg е свързана с понижение на риска за настъпване на смърт поради исхемична болест на сърцето със 7% и на риска за настъпване на смърт поради инсулт – с 10%.<sup>29</sup> Данните от друго проучване също показват, че понижението на артериалното налягане в ранните сутрешни часове при пациенти с диабет тип 2, хипертония и нефропатия е свързано със сигнификантно забавяне на прогресията на бъбречното заболяване.<sup>30</sup>

В заключение, терапията с комбинираната форма за еднократно дневно приложение T/HCTZ има сигнификантно по-висока ефективност в сравнение с комбинираната терапия V/HCTZ през последните 6 часа от 24-часовия дзозов интервал, времето с най-висок риск за настъпване на сърдечно-съдови инциденти в денонощието, при пациенти с наднормено тегло/затлъстяване, хипертония и диабет тип 2.<sup>31</sup> Тези резултати демонстрират големия потенциал на терапията с T/HCTZ при високо-рискови пациенти. Имайки предвид силната зависимост между нивото на артериалното

налягане и сърдечно-съдовия и мозъчно-съдовия риск, допълнителната ефективност на комбинираната терапия с T/HCTZ пред терапията с V/HCTZ може да осигури допълнителни предимства за клиничната практика.

Реферирано по  
*Cardiovascular Diabetology* 2007, 6:28  
Реферирал: д-р Мая Живкова

#### Книгопис

- Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL: Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005, 45:9-14.
- Sharma AM: Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004, 44:12-19.
- Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, Hoefler M, Unger T, Sharma AM: Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004, 17:904-910.
- Marler JR, Price TR, Clark GL, Muller JE, Robertson T, Mohr JP, Hier DB, Wolf PA, Caplan LR, Foulkes MA: Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989, 20:473-476.
- Kario K: Time for focus on morning hypertension: pitfall of current antihypertensive medication. *Am J Hypertens* 2005, 18:149-151.
- Burnier M, Maillard M: The comparative pharmacology of angiotensin II receptor antagonists. *Blood Press Suppl* 2001, 1():6-11.
- Kakuta H, Sudoh K, Sasmata M, Yamagishi S: Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005, 25(1):41-46.
- Wienen W, Entzeroth M, van Meel JCA, Stangier J, Busch U, Ebner T, Schmid J, Lehmann H, Matzek K, Kempthorne-Rawson J, Gladigau V, Huel HH: A review on telmisartan: a novel, long-acting angiotensin II-receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 2002, 18:127-156.
- Gosse P, Neutel JM, Schumacher H, Lacourciure Y, Williams B, Davidai G: The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *Blood Press Monit* 2007, 12:141-147.
- Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Rinaldi A, Lazzari P, Fogari E, Mugellini A, Preti P: Comparison of the effects of valsartan and felodipine on plasma leptin and insulin sensitivity in hypertensive obese patients. *Hypertens Res* 2005, 28:209-214.
- Lacourciure Y, Krzesinski JM, White WB, Davidai G, Schumacher H: Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit* 2004, 9:203-210.
- White WB, Punzi HA, Murwin D, Koval SE, Davidai G, Neutel JM: Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan vs valsartan in combination with hydrochlorothiazide 25 mg once daily for the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006, 8(9):626-633.
- White WB, Guthrie R, Chrysant SG, Murwin D, Davidai G, Koval S: A second large trial of Telmisartan and HCTZ (80/25 mg) shows a larger antihypertensive effect than Valsartan and HCTZ (160/25 mg). *J Clin Hypertens* 2007, 9(Suppl A):A44. (Abstract P-94)
- Smith DH, Neutel JM, Lacourciure Y, Kempthorne-Rawson J: Prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint (PROBE) designed trials yield the same results as doubleblind, placebo-controlled trials with respect to ABPM measurements. *J Hypertens* 2003, 21:1291-1298.
- American Diabetes Association: Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabet Care* 2002, 25:199-201.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003, 289:2560-2572.
- Sharma AM, Bramlage P, Kirch W: Antihypertensive effect of irbesartan and predictors of response in obesity-associated hypertension: a prospective, open-label study. *Clin Drug Investig* 2005, 25:765-776.
- Jordan J, Engeli S, Boschmann M, Weidinger G, Luft FC, Sharma AM, Kreuzberg U: Hemodynamic and metabolic responses to valsartan and atenolol in obese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005, 23:2313-2318.
- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Trevano FQ, Bombelli M, Scoppelliti F, Facchini A, Mancia G: Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results from the CROSS study. *J Hypertens* 2003, 21:1761-1769.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.