

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПЕРИНДОПРИЛА, ТЕЛМИСАРТАНА И ИХ КОМБИНАЦИЙ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Беленков Ю.Н.¹, Привалова Е.В.¹, Железных Е.А.¹, Данилогорская Ю.А.¹, Чекнёва И.С.¹, Азизова О.А.², Асейчев А.В.², Швачко А.Г.²

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава¹; НИИ ФХМ Федерального медико-биологического агентства², Москва

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, в первую очередь, от хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического происхождения [1]. Течение ССЗ значительно осложняется в условиях сахарного диабета 2 типа (СД 2), заболеваемость которым во всем мире принимает масштабы эпидемии (к 2025 году – 380 млн. чел) [2].

Известно, что в основе “сердечно-сосудистого континуума” — доказанного механизма развития и прогрессирования ССЗ, лежит дисфункция эндотелия (ДЭ) [3]. Одной из важнейших составляющих ДЭ является оксидативный стресс (ОС), который активно изучается во всем мире [4]. Основным повреждающим фактором ОС является активация свободно-радикальных процессов и генерация активных форм кислорода (АФК) [5]. В норме их активность находится под регулирующим действием антиоксидантной системы (АОС) [6]. Под влиянием различных экзогенных или эндогенных факторов (гипергликемия, ангиотензин II и другие) ослабевает антиоксидантная защита и/или увеличивается продукция АФК, что приводит к изменению структуры клеточных мембран, нарушению их проницаемости за счет окислительной модификации белков, а также к перекисному окислению липидов (ПОЛ) [7]. В первую очередь повреждаются мембраны эндотелиальных клеток (ЭК), что ведет к снижению синтеза NO, преобладанию процессов вазоконстрикции, гиперкоагуляции и пролиферации гладко-мышечных клеток (ГМК), активации процитокинового звена воспаления, а, следовательно, к усугублению ДЭ [8]. Также повреждаются мембраны кардиомиоцитов, что является одной из причин ремоделирования сердца, нарушения его диастолической и систолической функции [4, 9]. Однако процессы ПОЛ и окисления белков зависят от очень многих факторов (исходная белковая дисфункция, ожирение, влияние фармакотерапии, тяжелая сопутствующая патология), что значительно затрудняет интерпретацию получаемых результатов лабораторных исследований. Поэтому важным является выделение достоверных маркеров этого процесса, на которые можно было бы ориентироваться при оценке тяжести имеющихся нарушений у больных, эффективности фармакотерапии.

Ангиотензин II является одним из факторов, способствующих активации ОС. Поэтому применение модуляторов ренин-ангиотензин-алидостероновой системы (РААС) на разных уровнях реализации патологического процесса (иАПФ, АРА, их комбинация) предположительно будет приводить к уменьшению выраженности ОС, в частности у больных ХСН и СД 2 типа. Эти классы препаратов достаточно хорошо изучены с точки зрения основных фармакологических эффектов. Однако выявление их возможного плейотропного влияния, направленного на коррекцию свободно-радикальных процессов, становится актуальным направлением современной кардиологии.

Цель исследования — оценить влияние периндоприла, телмисартана и их комбинаций в составе комплексной терапии на клинко-функциональное состояние и параметры ОС у больных ХСН и СД 2 типа.

Материал и методы

В открытое рандомизированное клиническое исследование были включены 52 человека (24 мужчины, 28 женщин) со стабильным течением ХСН и нарушением углеводного обмена, средний возраст составил $63,2 \pm 8,2$ года. Критериями включения в исследование были: ХСН I – III ФК (NYHA) ишемического происхождения, с нарушением систолической (ФВ ЛЖ < 50%) и/или диастолической функции (Е/А < 1), СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Критериями исключения были: ХСН IV ФК (NYHA), первичные поражения клапанов сердца, миокардиты, перикардиты, гипертрофическая/дилатационная кардиомиопатия, рестриктивные поражения миокарда, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, нестабильная стенокардия или коронарная реваскуляризация менее, чем за 3 месяца до исследования, тяжелые заболевания печени, почек, стандартные противопоказания к назначению иАПФ или АРА. Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1.

Дизайн исследования. До момента включения в исследование пациенты проходили лечение в условиях эндокринологического стационара с целью коррекции гипогликемической терапии. Затем пациенты были распределены на 2 группы: первая группа (35 человек) — монотерапия периндоприлом 5 мг в течение

ние 12 недель, вторая группа (17 человек) — монотерапия телмисартаном 80 мг в течение 12 недель, затем формировалась 3-я группа — комбинированная терапия в течение 20 недель (в группе периндоприла к нему прибавляли телмисартан и, наоборот, в группе телмисартана добавляли периндоприл. Помимо проводимого лечения все пациенты получали стандартную рекомендованную терапию ХСН и гипогликемические препараты. Продолжительность исследования — 32 недели. Клинико-функциональные характеристики, инструментальные показатели и лабораторные показатели ОС оценивали в исходе, после завершения периода монотерапии, а также после комбинированной терапии.

Оценка клинического статуса больных проводилась на основании изменения ФК ХСН, динамики АД и ЧСС, результатов теста 6-минутной ходьбы по стандартному протоколу. Качество жизни пациентов оценивали по результатам Миннесотского опросника жизни (МОКЖ) и шкале оценки клинического состояния в модификации Мареева В.Ю. (ШОКС).

Во время всех визитов проводился контроль за эхокардиографическими параметрами по стандартному протоколу.

Проводилось определение *параметров оксидативного стресса*.

1) Оценка процессов окисления белков.

А) Определение окисления альбумина в плазме.

При различных ССЗ изменяется состояние связывающих центров альбумина — одного из важнейших транспортных белков и ещё одного участника ОС. Альбумин способен связывать свободные радикалы (СР) в плазме крови, однако даже при его нормальном уровне связывающая способность центров может уменьшаться, что необходимо контролировать посредством определения конформационных изменений в молекуле альбумина [10]. Применялся метод флуоресцентных зондов K35, изменяющих своё свечение при изменении молекулы альбумина (метод Г.Е. Добрецова, Ю.А. Грызунова). Метод основан на определении функциональной активности альбумина, его антиоксидантной способности; позволяет измерить общую концентрацию альбумина (ОКА) и эффективную концентрацию альбумина (ЭКА). ОКА характеризует общее число центров связывания на сывороточном альбумине для зонда K-35, ЭКА — число и свойства свободных мест связывания альбумина сыворотки. В норме ОКА совпадает с ЭКА ($H > 35$ г/л). При патологии ЭКА значительно снижается, даже в тех случаях, когда общее количество альбумина находится в пределах нормы. Индекс функциональной активности выражается как соотношение ЭКА/ОКА ($H 0,9 - 1$).

Б) *Оценка количества неокисленных сульфгидрильных групп белков (SH-групп)*. Известно, что

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Возраст	63,2 ± 8,2 года
Пол: М/Ж	24/28 (46,2%/53,8%)
ФК ХСН	2,5 ± 0,57
Длительность ХСН	3 года (2; 4,5)
Диастолическая дисфункция/ систоло-диастолическая дисфункция	17/35 чел (32,7%/67,3%)
ИМ в анамнезе	34 чел (65,4%)
Давность перенесенного ИМ	2,5 года (0; 8)
НТГ/СД 2 типа	11/41 чел (21,2%/78,8%)
Длительность СД 2 типа	8 лет (3; 10)

SH-группы защищают белки от окислительной модификации, обладают антиоксидантными свойствами, значительной реакционной способностью в окислительно-восстановительных реакциях. В условиях ОС отмечается их снижение в плазме крови [11]. Количество SH-групп определяли посредством флуоресцентной метки Tio-Glo TM5, специфичной для SH-групп ($H 400-600$ мкмоль/л).

В) *Оценка интенсивности окислительной деструкции белков*. Повреждение белков происходит практически на всех уровнях организации белковой молекулы (первичная, вторичная, третичная), что ведет к ее фрагментации [12]. Известно, что карбоксильные группы белков превращаются в карбонильные за счет окисления определенных аминокислот (лизин, аргинин и пролин). Они являются химически стабильной структурой и достаточно долго циркулируют в крови (от нескольких часов до дней) [13]. Именно поэтому карбонильные группы являются наиболее распространенными белковыми маркерами ОС. Их оценка проводилась на основании динамики карбонильных производных, регистрируемых в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином (ДНФГ). Метод основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с ДНФГ с образованием производных 2,4-динитрофенилгидразонов. Оценивался исходный уровень карбонильных групп и после 20-часового окисления. Результаты представлены в пересчете на 1 мг белка. При ХСН уровень карбонильных групп белков составляет около 0,2 нмоль/мг [14].

Г) *Определение окисляемости альбумина*. Проводилось с помощью водного раствора $CuSO_4$, индуктора свободных радикалов, который добавляется в плазму *in vitro*, затем повторно через 24 часа измеряют уровень карбонильных групп. В норме показатель окисляемости составляет 1,2 — 1,6.

2) Оценка процессов окисления липидов.

А) *Определение уровня вторичных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой — ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП)*. При свободно-радикальном окислении полиненасыщенных жирных кислот в гидрофобном ядре липопротеинов

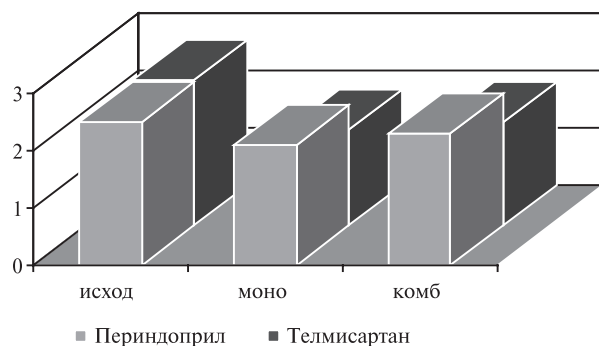


Рис. 1. Динамика ФК ХСН.

низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) образуются перекисные соединения [15]. Малоновый диальдегид (МДА) – вторичный продукт ПОЛ, содержание которого в плазме крови является показателем выраженности ПОЛ, а, следовательно, ОС. МДА обладает выраженной цитотоксичностью, подавляет активность гликолиза и окислительного фосфорелирования, ингибирует синтез белка, окисляет белковые SH-группы. В итоге модифицированные формы липопротеидов приводят к избыточной макрофагальной активности за счет активации молекул адгезии, пролиферации ГМК, а, следовательно, усугублению ДЭ. Применялась стандартная методика. Концентрация ТБК-РП отражает уровень МДА в плазме. Для оценки интенсивности ОС наряду с исходным уровнем стабильных продуктов окисления измеряли предрасположенность к окислению – окисляемость. Метод аналогичен определению окисляемости альбумина. В норме МДА без окисления до 1 нмоль/мл, МДА, индуцированный окислением, – до 100 нмоль/мл.

Б) Определение окислительной резистентности ЛПНП и ЛПОНП. Проводилось при помощи железоиндуцированной хемилюминесценции (ХЛ). Метод основан на регистрации интенсивности сверхслабого свечения, возникающего в результате генерации йонами двухвалентного железа свободных радикалов в препаратах ЛПНП и ЛОНП сыворотки. Определяли интенсивность быстрой вспышки (h), которая прямо пропорциональна исходному уровню накопленных продуктов ПОЛ в липопротеинах. Латентный период

(L), следующий за быстрой вспышкой, свидетельствует о резистентности ЛП к последующему окислению. Максимальная интенсивность медленной вспышки (H) отражает способность субстрата ЛП к окислению [16].

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0. Для количественных признаков рассчитывали медиану, значения 25-го и 75-го перцентилей (межквартильный размах) (med (Lq; Uq). Также некоторые данные представлялись в виде: средняя величина $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для качественных показателей определяли частоту выявления показателя в процентах. Достоверность динамики показателей оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования отмечено достоверное снижение среднего ФК ХСН как в группе монотерапии периндоприлом (с $2,48 \pm 0,56$ до $2,11 \pm 0,69$, $p = 0,0033$), так и в группе монотерапии телмисартаном (с $2,52 \pm 0,62$ до $1,68 \pm 0,47$, $p = 0,0009$), однако на фоне комбинированной терапии в обеих группах выявлена тенденция к снижению толерантности больных к физической нагрузке (в группе периндоприла – до $2,28 \pm 0,78$, а в группе телмисартана – до $1,81 \pm 0,4$) (рис.1).

Необходимо отметить, что для всей выборки пациентов 32-х недельная терапия привела, в целом, к увеличению толерантности больных к переносимости физических нагрузок: на фоне терапии уменьшилась доля пациентов III ФК, увеличилась доля пациентов I и II ФК ХСН (NYHA) (рис. 2).

Применение модуляторов РААС в качестве монотерапии и комбинации препаратов привело к динамике других клинко-инструментальных характеристик (табл.2). В обеих группах на фоне монотерапии отмечено достоверное увеличение дистанции 6-ти минутной ходьбы, однако при переходе на комбинированную терапию эта положительная динамика сохранялась только в группе телмисартана. Подобные изменения выявлены и в отношении динамики показателей МОКЖ. В груп-

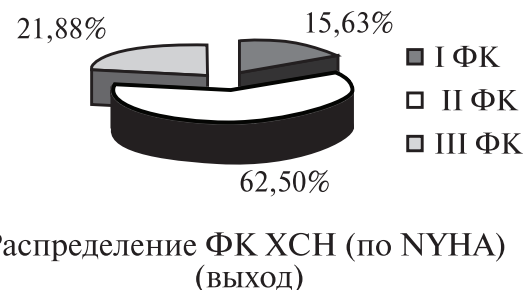
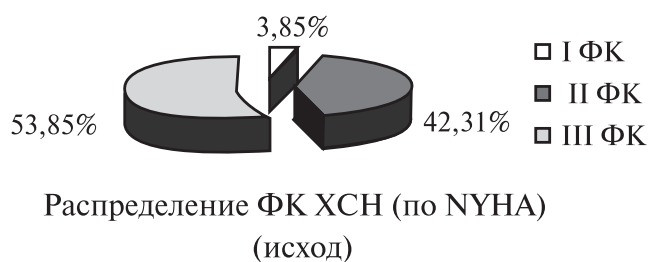


Рис. 2. Динамика ФК ХСН до и после терапии (в %).

Таблица 2

Динамика клинико-инструментальных показателей

	Периндоприл			Телмисартан		
	исход	моно	+ АРА	исход	моно	+ иАПФ
Тест 6-ти минутной ходьбы, м	290 (230; 360)	370 (290; 400) (p = 0,000009)	350 (290; 410) (p = 0,001)	270 (210; 330)	350 (335; 430) (p = 0,0004)	370 (350; 385) (p = 0,003)
Миннесотский опросник	46 (41; 50)	42 (32; 46) (p = 0,00004)	42 (38; 46)	49 (40; 52)	40,5 (25; 42) (p = 0,0004)	40 (22; 41) (p = 0,017)
ШОКС	6 (5; 7)	5 (4; 6) (p = 0,003)	5 (4; 7)	7 (5; 7)	4,5 (3; 5) (p = 0,0004)	4 (3; 5) (p = 0,04)
САД, мм рт. ст.	145 (135; 160)	135 (120; 140) (p = 0,0006)	130 (125; 135) (p = 0,042)	160 (145; 175)	135 (125; 140) (p = 0,0006)	125 (115; 130) (p = 0,03)
ДАД, мм рт. ст.	90 (85; 100)	80 (80; 90) (p = 0,004)	65 (65; 70) (p = 0,00006)	90 (90; 100)	70 (67; 80) (p = 0,00065)	65 (60; 70) (p = 0,005)
ФВ ЛЖ, %	50,8 (42,8; 63,9)	52,8 (38,8; 59,1)	49,1 (30; 55,1)	48,2 (43,9; 53,2)	49,4 (44,3; 54,5)	46,6 (46; 52,8)
ИММ	91,1 (73,7; 99,7)	86,7 (73,2; 99,9) (p = 0,011)	87,7 (71,5; 99,1)	100,9 (91,8; 114,1)	95,7 (85,4; 109,7) (p = 0,003)	90,6 (76,8; 95,9) (p = 0,016)

пах монотерапии динамика АД характеризовалась достоверным снижением как систолического АД, так и диастолического АД. Эта тенденция была сохранена и при комбинированной терапии. Необходимо подчеркнуть, что на фоне комбинированного применения периндоприла и телмисартана эпизодов выраженной гипотонии зарегистрировано не было. При анализе эхокардиографических показателей на фоне монотерапии в обеих группах отмечена тенденция к увеличению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), однако присоединение второго препарата приводило к появлению тенденции к отрицательной динамике в обеих групп. Это, вероятно, можно объяснить избыточным снижением периферического сопротивления. И хотя формально цифры ДАД по медиане не были ниже 65 мм рт. ст., вероятно для больных ХСН это может являться гемодинамически значимым фактором. Исходные уровни индекса массы миокарда (ИММ) в исследуемых группах не превышали нормальных значений, однако на фоне монотерапии отмечено достоверное его снижение. Этот эффект сохранялся и при комбинированном лечении.

При оценке динамики показателей окисления липидов выявлены следующие изменения (табл. 3). Исходные уровни МДА в обеих группах не превышали нормальных значений, однако на фоне монотерапии препаратами отмечалась тенденция к уменьшению его уровня, которая сохранялась и при комбинации препаратов, что свидетельствует о возможном уменьшении вторичных продуктов окисления. Следует отметить, что в группе монотерапии периндоприлом выявлено достоверное снижение МДА, индуцированного окислением, что свидетельствует об уменьшении предрасположенности липидов к окислению.

При анализе свободно-радикальных реакций ненасыщенных жирных кислот с помощью хемотропной люминесценции, достоверной динамики выявлено не было. Однако отмечены определенные тенденции. Уменьшалась интенсивность быстрой вспышки (h) на фоне комбинированной терапии в обеих группах, что отражает снижение уровня накопления продуктов ПОЛ. Увеличивался латентный период хемотропной люминесценции (L) на фоне монотерапии телмисартаном, уменьшалась максимальная интенсивность медленной вспышки (H) как на фоне монотерапии препаратами, так и на фоне комбинированной терапии в обеих группах. Эти процессы свидетельствуют о снижении окисляемости липидного субстрата и о накоплении в образце липопротеинов различных антиоксидантов. Поэтому монотерапия изучаемыми нейругуморальными модуляторами эффективно влияет на выраженность процессов ПОЛ.

Анализ показателей окисления белков также позволил выявить определенную динамику (табл. 4). Уровень ЭКА на протяжении всего исследования находился в пределах нормальных значений. Однако показатель ЭКА/ОКА, свидетельствующий об изменении конформационной структуры альбумина, недостоверно уменьшался для обеих групп. Это свидетельствует о прогрессировании изменений структуры белка, несмотря на проводимую терапию, что может быть отражением белковой дисфункции у пациентов с выраженными нейругуморальными нарушениями.

За время наблюдения наметилась тенденция к снижению уровня окисляемости альбумина как на фоне монотерапии препаратами, так и на фоне комбинированного лечения в обеих группах. Это

Таблица 3

Динамика показателей окисления липидов

	Периндоприл			Телмисартан		
	исход	моно	+ АРА	исход	моно	+ иАПФ
МДА, нмоль/мл	0,81 (0,66; 0,96)	0,78 (0,6; 0,9)	0,76 (0,63; 1,01)	0,76 (0,63; 0,9)	0,75 (0,6; 1,02)	0,61 (0,6; 0,99)
МДА окисл, нмоль/мл	127,5 (100,5; 144)	108 (90; 132) (p = 0,04)	99,7 (78; 127,5) (p = 0,03)	118,5 (106,5; 144)	102,7 (93; 139,5)	98,2 (87; 150)
h, мм	7 (6; 8)	7 (5; 7)	6 (5; 7)	7 (5; 8)	7 (6; 8)	6 (5; 7)
L, мм	15 (11;20)	15 (12;19)	15 (12;22)	13 (12;16)	15,5 (12;18)	14,5 (12;15)
H, мм	45 (34; 52)	44 (38; 50)	38 (30; 49)	48,5 (39; 61)	46 (41; 51)	43 (41; 48)

может свидетельствовать об увеличении окислительной резистентности плазмы. Чем ниже окисляемость альбумина, тем менее выражены метаболические нарушения в плазме, тем больше антиоксидантных молекул в циркулирующей крови [17].

При определении уровней карбонильных групп белков не было выявлено четкой положительной динамики, что может быть обусловлено недостаточным периодом наблюдения, небольшой выборкой пациентов, наличием сопутствующей патологии, приводящей к самостоятельной дисфункции белков.

При оценке динамики SH-групп на фоне проводимой терапии выявлена существенная достоверная положительная динамика в группе монотерапии телмисартаном, по сравнению с группой периндоприла (рис.3). При оценке результатов эффективности комбинированной терапии можно отметить, что при добавлении телмисартана к периндоприлу количество SH-групп значительно увеличивается, что не наблюдается при добавлении периндоприла к телмисартану.

Обсуждение

Анализ представленных в этом исследовании результатов расширил наше представление о влиянии препаратов — модуляторов РААС — на некоторые фундаментальные основы развития ДЭ у больных ХСН. Выявлена тенденция к снижению ФВ ЛЖ в группах больных ХСН и СД 2 типа на фоне комбинированной терапии (иАПФ+АРА). Необходимо отметить, что снижение этого показателя у пациентов с ХСН является неблагоприятным фактором для течения и прогноза заболевания. Это, вероятно, можно объяснить избыточным снижением периферического сопротивления, развивающегося у больных на фоне комбинированной нейро-гуморальной блокады. И хотя формально цифры ДАД по медиане не были ниже 65 мм рт. ст., возможно для больных ХСН это может являться гемодинамически значимым фактором. Полученные нами результаты, несомненно, требуют дальнейшего исследования.

Активность процессов ОС является одним из признаков степени выраженности ДЭ. У больных ХСН и СД 2 имеют место выраженные измене-

Таблица 4

Динамика показателей окисления белков

	Периндоприл			Телмисартан		
	исход	моно	+ АРА	исход	моно	+ иАПФ
АОРР	62,2 (46,3; 109,8)	59,5 (41,5; 101,2)	55,6 (44,2; 78,3)	64,9 (39,7; 120,5)	48,5 (42,3; 72,4)	51,8 (34,1; 82,3)
ЭКА, г/л	34,2 (29,2; 40,7)	35,9 (33,01; 39,1)	34,9 (31,4; 37,5)	34,3 (32,9; 42,8)	34,4 (30,8; 38,9)	37,5 (32,04; 41,8)
ЭКА/ОКА	0,75 (0,65; 0,81)	0,75 (0,72; 0,79)	0,72 (0,69; 0,78)	0,8 (0,72; 0,92)	0,72 (0,7; 0,78) (p = 0,04)	0,77 (0,67; 0,81)
Окисляемость альбумина	1,65 (1,44; 1,89)	1,54 (1,41; 1,78)	1,54 (1,34; 1,73)	1,65 (1,48; 1,91)	1,57 (1,48; 1,66)	1,46 (1,35; 1,63)
SH-группы, мкмоль/л	162,6 (133,2; 179,3)	167 (142,5; 195,7)	185,4 (164,5; 202,7) (p = 0,006)	149,7 (144,1; 177)	171,3 (157,7; 219,6) (p = 0,004)	178,9 (163,1; 193,6)
Карбонилы, нмоль/мг	1,1 (0,9; 1,25)	1 (0,87; 1,4)	1 (0,83; 1,4)	1,11 (1; 1,4)	1,2 (0,9; 1,5)	1,1 (0,8; 1,2)
Карбонилы окисл, нмоль/мг	7,5 (6,4; 8,7)	7,3 (5,9; 9,1)	7,6 (5,8; 10,4)	7,8 (7,1; 8,7)	8,3 (5,7; 10,7)	7,75 (7,2; 9,6)

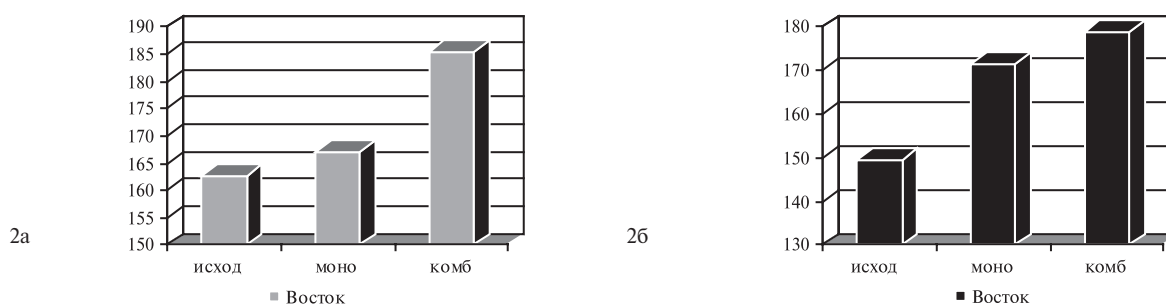


Рис.2. Динамика SH-групп в группе периндоприла (2а) и телмисартана (26).

ния различных нейрогуморальных систем. Большинство показателей ОС, как описано выше, представляют собой нестабильные биохимические структуры, зависящие от большого количества эндогенных и экзогенных факторов. Вероятно, именно этим можно объяснить то, что для большинства показателей не было выявлено достоверной динамики на фоне проводимой терапии. Единственным показателем, который достоверно отразил увеличение антиоксидантной защиты на фоне лечения, оказалось количество сульфгидрильных групп. Учитывая результаты наших предшествующих исследований, можно констатировать, что именно этот показатель можно рассматривать в качестве маркера антиоксидантной защиты, поскольку обладает стабильностью определения и воспроизводимостью полученных результатов.

Нами было выявлено выраженное положительное влияние телмисартана на увеличение антиоксидантной активности плазмы (увеличение SH-групп). Кроме этого отмечено также его влияние на снижение окисляемости липопротеинов, однако полученные данные можно охарактеризовать лишь как тенденцию к удлинению латентного периода окисления. Необходимо подчеркнуть, что выявленный антиоксидантный эффект был характерен именно для телмисартана. Это удалось подтвердить при анализе группы с комбинированной терапией, в которой к периндоприлу добавляли телмисартан, и на этом фоне наблюдалось значительное увеличение антиоксидантной активности. В то время как в группе больных, которые исходно принимали телмисартан и к которому в последующем добавляли периндоприл, подобной динамики не наблюдалось. Вероятно, этот любопытный феномен можно объяснить только лишь особыми свойствами телмисартана. Так, в 2004 году были опубликованы данные о том, что телмисартан обладает плеiotропным эффектом в виде частичной активации Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPAR- γ) рецептора [18]. Этот рецептор является представителем ядерных рецепторов стероидной группы и фактором транскрипции [19]. В его структуре выделяют два домена — лиганд-связывающий и ДНК-связывающий. В организме человека выде-

ляют 4 подгруппы этого рецептора. Экспрессия PPAR- γ 1 рецептора отмечается в клетках эндотелия, макрофагах, ГМК, кардиомиоцитах, а PPAR- γ 2 — в адипоцитах. Во многих генетических экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что при активации PPAR- γ рецептора уменьшается степень моноцитарной адгезии (ICAM, VCAM), активность провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α , ФНО-каппа β и ИЛ-6 [20], пролиферация и миграция ГМК, увеличивается их апоптоз, в макрофагах уменьшается количество модифицированных ЛПВП, уменьшается степень выраженности деградации внутриклеточного матрикса, также увеличивается чувствительность тканей к инсулину и уменьшается уровень триглицеридов в плазме крови [19]. Все эти процессы, безусловно, способствуют улучшению эндотелиальной функции, особенно у пациентов с СД 2 типа. Таким образом, телмисартан является не только селективным блокаторм рецепторов к ангиотензину II, но и частичным агонистом PPAR- γ рецептора. Можно предположить, что именно этими особыми свойствами можно объяснить то положительное влияние на антиоксидантную защиту, которая была выявлена в нашем исследовании.

Выводы

1. На фоне проводимой терапии периндоприлом и телмисартаном (монотерапия и комбинированная терапия) наблюдалось значительное улучшение клинического статуса больных ХСН и СД: к окончанию лечения 78,12% больных находились в I и II ФК NYHA.
2. У больных ХСН и СД 2 типа наблюдается выраженное угнетение антиоксидантной защиты.
3. Определение SH-групп у больных ХСН и СД 2 типа можно рассматривать как маркер антиоксидантной защиты.
4. Терапия модуляторами РААС (периндоприл, телмисартан) может приводить к увеличению антиоксидантной защиты, причем наиболее выраженный эффект наблюдается на фоне монотерапии телмисартаном, что, вероятно, обусловлено его дополнительными свойствами (частичный агонист PPAR- γ рецептора).

Литература

1. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation // *Circulation* 2009; 119: e391-e479.
2. American Diabetes Association – Standards of Medical Care in Diabetes 2009 // *Diabetes Care* 2009; 32(1): S13-S61.
3. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // *Am Heart J*. 1991; 121(4 Pt 1):1244-63.
4. Соловьева Э. Ю., Миронова О. П., Баранова О. А. и др. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2008; 6: 245-260.
5. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation* 2006; 114(25):2850-70.
6. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure // *J Clin Invest*, 2005; 115: 500–508.
7. Schraufstatter I.U., Hyslop P.A., Jackson J. et al. Oxidant injury of cell // *Int J Tissue React*, 1987; 9 (4): 317-324.
8. Escargueil-Blanc I, Meilhac O, Pieraggi MT. Oxidized LDLs induce massive apoptosis of cultured human endothelial cells through a calcium-dependent pathway. Prevention by aurointricarboxylic acid. // *Tromb Vasc Biol*, 1997; 17 (2): 331-339.
9. Landmesser U., Spiekermann S., Dikalov S. et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase // *Circulation*, 2002; 106: 3073–3078.
10. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М: ГЭОТАР, 1998.
11. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции // *Кардиология СНГ*, 2006; 4: 267-270.
12. Berlett B.S., Stadtman E.R. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress // *J Biol Chem*, 1997; 272: 20313–20316.
13. Dalle-Donnea I., Rossib R., Giustarinib D. et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress // *Clinica Chimica Acta*, 2003; 329: 23–38.
14. Banfi C, Brioschi M, Barcella S, et al. Oxidized proteins in plasma of patients with heart failure: Role in endothelial damage // *Eur. J. Heart Failure*, 2008; 10(3): 244-251.
15. McMurray J, Chopra M, Abdullah I, Smith WE, Dargie HJ. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans // *Eur Heart J*, 1993; 14: 1493–1498.
16. Фёдорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемического повреждения. Диссерт. ...докт. медицинских наук, 2004.
17. Ball AM, Sole MJ. Oxidative stress and the pathogenesis of heart failure // *Cardio Clin*. 1998; 16 (7): 665-675.
18. Benson SC., Pershadsingh HA., Ho CI et al. Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist with Selective PPAR- γ Modulating Activity // *Hypertension* 2004; 43:993-1002.
19. Duan SZ., Usher MG., Mortensen NM. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Mediated Effects in the Vasculature // *Circulation Research* 2008; 102:283-294.
20. Qingping Tian, Ryohei Miyazaki, Toshihiro Ichiki et al. Inhibition of Tumor Necrosis Factor- α -Induced IL-6 Expression by Telmisartan Through Cross-talk of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ with Nuclear Factor $\kappa\beta$ and CCAAT/Enhancer Binding Protein β // *Hypertension* 2009; 53:798-804.

Поступила 10/03-2010