

Влияние Телмисартана на липидный профиль и факторы воспаления у больных артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением

Е.А. Баженова¹, О.Д. Беляева¹, А.В. Березина¹, Т.Л. Каронова¹, А.Е. Лукина¹, А.В. Каравани¹,
Т.Х. Нутфуллина¹, Е.И. Николайчук¹, О.О. Большакова², О.А. Беркович¹, Е.И. Баранова¹,
Е.В. Шляхто^{1,2}

¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Росздрава, Санкт-Петербург, Россия

² ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития
России, Санкт-Петербург, Россия

Баженова Е.А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Росздрава (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова); Беляева О.Д. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Березина А.В. — к.м.н., старший научный сотрудник Института сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Каронова Т.Л. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Лукина А.Е. — студентка СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Каравани А.В. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Нутфуллина Т.Х. — аспирант кафедры факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Николайчук Е.И. — ассистент кафедры факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Большакова О.О. — д.м.н., заведующая научно-исследовательским отделом клинических исследований и доказательной медицины ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России (ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова); Беркович О.А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Баранова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, заведующий кафедрой факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», кафедра факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Россия, 197022. E-mail: bazhenova@pisem.net (Баженова Елена Анатольевна).

Резюме

В данной работе проводилась оценка прямого и плеiotропного действия блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени и абдоминальным ожирением. Обследовано 23 пациента, средний возраст — $51,1 \pm 0,9$ года. Пациенты получали телмисартан («Микардис») в течение 2 месяцев в дозе 40 мг в сутки. До и после терапии оценивали липидный профиль, уровни СРБ и ФНО- α , а также качество жизни больных с помощью опросников «WHOQOL» и «MINICHAL». На фоне терапии телмисартаном выявлено достоверное снижение систолического (с $153,8 \pm 4,5$ до $122,6 \pm 2,4$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$) и диастолического артериального давления (с $94,0 \pm 2,5$ до $78,8 \pm 2,0$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), уровня СРБ ($8,7 \pm 4,1$ и $4,9 \pm 2,0$ мг/дл соответственно; $p < 0,05$). Отмечено снижение уровней общего холестерина (с $5,9 \pm 0,3$ до $5,6 \pm 0,3$ ммоль/л; $p < 0,05$) и холестерина липопротеинов низкой плотности (с $3,8 \pm 0,3$ до $3,4 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,03$). Выявлена отчетливая тенденция к снижению концентрации ФНО- α . Установлено значимое улучшение качества жизни больных в сфере физического здоровья и социальных взаимоотношений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, телмисартан, липидный профиль, воспаление.

Effects of telmisartan on lipid profile and on proinflammatory factors in patients with essential hypertension and abdominal obesity

Е.А. Bazhenova¹, O.D. Belyaeva¹, A.V. Berezina¹, T.L. Karonova¹, A.E. Lukina¹, A.V. Karavani¹,
T.H. Nutfullina¹, E.I. Nikolaychuk¹, O.O. Bolshakova², O.A. Berkovich¹, E.I. Baranova¹,
E.V. Shlyakhto^{1,2}

¹ Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Pavlov State Medical University, Department of Faculty Therapy on behalf of GF Lang, 6/8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197022. E-mail: bazhenova@pisem.net (Elena A. Bazhenova).

Abstract

We evaluated effects of telmisartan on serum lipids, CRP, TNF- α levels, and quality of life in patients with arterial hypertension and abdominal obesity. We studied 23 patients, aged $51,1 \pm 0,9$ years old. Dose of telmisartan was 40 mg per day during 2 months. Systolic blood pressure decreased from $153,8 \pm 4,5$ to $122,6 \pm 2,4$ mm Hg ($p < 0,0001$), and diastolic — from $94,0 \pm 2,5$ to $78,8 \pm 2,0$ mm Hg ($p < 0,001$) after 8 weeks of therapy. Serum cholesterol and low-density lipoprotein levels also decreased (from $5,9 \pm 0,3$ to $5,6 \pm 0,3$ mM; $p < 0,05$; and from $3,8 \pm 0,3$ to $3,4 \pm 0,2$ mM; $p < 0,03$; respectively). Serum CRP significantly decreased after therapy ($8,7 \pm 4,1$ versus $4,9 \pm 2,0$ mg/l; $p < 0,05$). The level of TNF- α tended to decrease. Treatment with telmisartan improved quality of life in all patients.

Key words: arterial hypertension, abdominal obesity, telmisartan, lipids, inflammation.

Статья поступила в редакцию: 22.11.10. и принята к печати: 20.02.11.

Введение

В современном обществе растет число людей с артериальной гипертензией (АГ), которая выявляется у половины пациентов с избыточной массой тела и у 70 % больных абдоминальным ожирением (АО) [1]. Распространенность ожирения катастрофически увеличивается во всех индустриально развитых странах, в частности, АО страдает от 10 до 25 % населения Европы, примерно треть населения США, 25 % населения России [2–4].

Известно, что АГ и АО, наряду с дислипидемией и гипергликемией, являются компонентами метаболического синдрома (МС). Кроме того, в последние годы к компонентам МС относят также повышение активности протромботических и провоспалительных факторов [5]. При этом, по данным эпидемиологических исследований, установлено, что повышение уровня артериального давления (АД) связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. Доказано, что жировая ткань — не просто пассивный накопитель жира и энергии. Жировая ткань является активным эндокринным органом, способным синтезировать и секретировать в кровоток различные биологически активные вещества, в том числе и такие провоспалительные цитокины как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (IL-6) и др. [7–8].

Связь между ожирением и АГ обусловлена повышением активности симпатoadреналовой системы, что в дальнейшем ведет к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Установлено, что жировая ткань также обладает способностью к продукции компонентов РААС [9–11]. Экспериментальные исследования показали, что активация РААС влияет на развитие атеросклероза посредством ангиотензина II (АТ II), индуцирующего выработку активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул в сосудистой стенке [6, 12]. Оказывая влияние на адипогенез, АТ II играет негативную роль в процессе сосудистого ремоделирования [13].

Другим маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений является высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) [14–15]. Воспаление, степень которого отражает повышение СРБ, способствует развитию атеросклероза сосудов. Кроме того, в экспериментальных исследованиях выявлено, что СРБ увеличивает экспрессию рецепторов АТ II 1 типа на гладкомышечных клетках сосудов у крыс [16].

В настоящее время в арсенале врача имеется большое количество антигипертензивных препаратов. В связи с

этим требования к средствам для лечения больных гипертонической болезнью (ГБ) растут. Антигипертензивные препараты должны не только эффективно снижать повышенное АД, обладать максимальной биодоступностью и минимальным количеством побочных эффектов, но и снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ.

Установлено, что некоторые препараты, снижающие АД, могут оказывать противовоспалительный и антиатерогенный эффекты. К числу таких препаратов относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов АТ II 1 типа [6, 12].

Антагонисты рецепторов 1 типа к АТ II (АРА) соответствуют требованиям, предъявляемым к современным антигипертензивным препаратам. Телмисартан — селективный антагонист рецепторов 1 типа АТ II. Препарат оказывает селективное влияние на рецепторы АТ II 1 типа и сохраняет протективный эффект действия АТ II на рецепторы 2 типа. В исследовании ONTARGET и в других клинических исследованиях установлено, что телмисартан уменьшает сердечно-сосудистое ремоделирование и не оказывает негативного влияния на функцию почек [17–18]. Отличительной особенностью телмисартана является его максимальная активность в отношении группы рецепторов-активаторов пролифератора пероксисом (PPAR-рецепторов), особенно PPAR- γ , что в свою очередь приводит к уменьшению инсулинорезистентности, снижению активности факторов воспаления и замедлению процессов атерогенеза [19–20]. Вместе с тем работ, оценивающих эффект телмисартана у больных АГ в сочетании с АО, не много, а в практической деятельности врача эта клиническая ситуация встречается часто.

В нашей работе проведена оценка прямого и плейотропного действия АРА телмисартана у пациентов с АГ 1–2 степени и абдоминальным ожирением.

Материалы и методы

Обследовано 23 пациента с АГ 1–2 степени и абдоминальным ожирением (АО) (19 женщин и 4 мужчин), в возрасте от 39 до 56 лет, средний возраст больных составил $51,1 \pm 0,9$ года. Средний возраст мужчин и женщин достоверно не различался ($46,7 \pm 3,8$ и $52,0 \pm 0,8$ года, соответственно; $p > 0,05$). Наличие АГ устанавливали с помощью офисного измерения АД методом Н.С. Короткова. У 15 больных абдоминальным ожирением (65,2 %)

была выявлена 1 степень АГ, у 8 пациентов (34,8 %) — 2 степень АГ. Эффект терапии оценивали по динамике офисного АД, а также по изменению АД, измеренного в домашних условиях (что определяли по результатам измерений, занесенных в дневник пациентов).

В исследование не включали пациентов с вторичными формами АГ, сахарным диабетом, воспалительными заболеваниями миокарда, онкологическими и системными заболеваниями соединительной ткани. Также не включали в исследование пациентов с сердечной, дыхательной и почечной недостаточностью.

Согласно классификации Международной Федерации Диабета (2005) за критерии АО принимали окружность талии (ОТ) у мужчин более или равную 94 см и ОТ у женщин более или равную 80 см [21]. В нашем исследовании ОТ у мужчин и женщин достоверно не отличались ($104,3 \pm 2,3$ и $110,4 \pm 3,1$ см соответственно, $p > 0,05$).

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост² (кг/м²) [22]. При этом за нормальную массу тела принимали ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м². Избыточную массу тела диагностировали при ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м², а ожирение устанавливали при ИМТ от 30 кг/м² и более. ИМТ у мужчин и у женщин с АО не отличался ($30,0 \pm 2,0$ и $33,1 \pm 1,5$ кг/м² соответственно; $p > 0,5$). 35,3 % пациентов имели избыточную массу тела, 41,2 % — ожирение 1 степени, 11,8 % — ожирение 2 степени и у 11,8 % больных было выявлено ожирение 3 степени.

Наследственная предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) выявлена у 58,8 % пациентов. Курили 47,1 % обследованных больных. У всех больных было выявлено нарушение толерантности к глюкозе при проведении глюкозотолерантного теста. Во время исследования пациенты не придерживались специальных гиполипидемической и низкокалорийной диет.

Больные получали телмисартан (препарат «Микардис», Boehringer Ingelheim, Германия) 2 месяца в дозе 40–80 мг в сутки. У 5 больных (29,4 %) дозу препарата увеличили до 80 мг через 4 недели приема в связи с недостижением целевого уровня АД. До и на фоне терапии оценивали АД, уровень глюкозы плазмы крови, липидный профиль сыворотки крови, уровни СРБ, ФНО-α. Качество жизни пациентов (КЖ) оценивали по опроснику «WHOQOL-BREF» по четырем сферам жизни (физическое здоровье, психическое здоровье, социальные взаимоотношения, окружающая среда) и специализированному опроснику для больных АГ «MINICHAL».

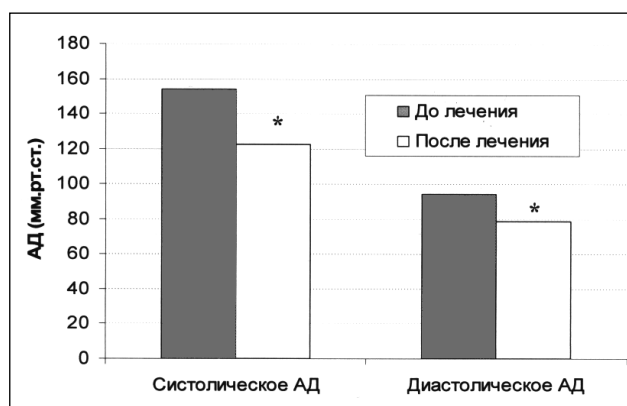
Уровни липидов и калия сыворотки, а также глюкозы плазмы крови определяли стандартным биохимическим методом, уровень СРБ — высокочувствительным количественным иммунотурбидиметрическим методом (Хоффманн Ла Рош, Швейцария), концентрацию ФНО-α — методом иммуноферментного анализа (DRG, США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD.

При статистической обработке данных использовали программу SPSS 17.0 RU для Windows.

Результаты

Терапия телмисартаном приводила к снижению систолического АД (САД) ($с 153,8 \pm 4,5$ до $122,6 \pm 2,4$ мм рт. ст., $p < 0,0001$) и диастолического АД (ДАД) ($с 94,0 \pm 2,5$ до $78,8 \pm 2,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$) (рис. 1). У большинства больных уровень АД был достигнут к 4-й неделе лечения, однако у 5 пациентов доза была увеличена до 80 мг в сутки, в связи с достижением нормального уровня АД (менее 140/80 мм рт. ст.).

Рисунок 1. Динамика артериального давления на фоне терапии телмисартаном

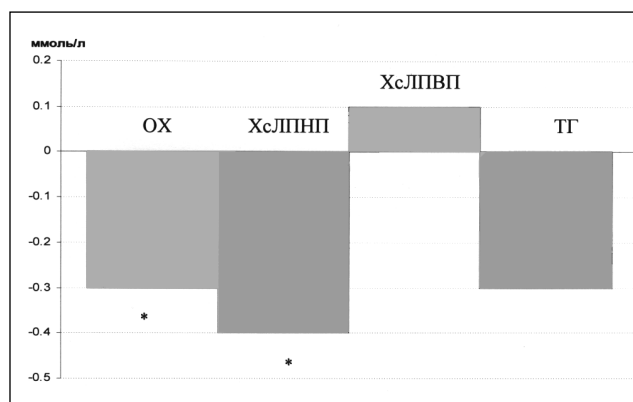


Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,0001$).

Переносимость препарата была хорошей, больные не отмечали каких-либо побочных эффектов и нежелательных явлений. Уровень калия сыворотки крови на фоне приема телмисартана не повышался (до терапии — $4,31 \pm 0,08$ ммоль/л; на фоне терапии — $4,35 \pm 0,08$ ммоль/л, $p > 0,05$). Также не изменялись концентрация креатинина (до лечения — $0,07 \pm 0,006$ ммоль/л; на фоне лечения — $0,07 \pm 0,003$ ммоль/л; $p > 0,05$) и скорость клубочковой фильтрации (до терапии — $80,21 \pm 3,13$ мл/мин.; на фоне терапии — $81,61 \pm 3,93$ мл/мин.; $p > 0,05$).

За 8 недель исследования не было отмечено значимого снижения массы тела и уменьшения степени выраженности АО, что, вероятнее всего, связано с небольшой длительностью самого исследования.

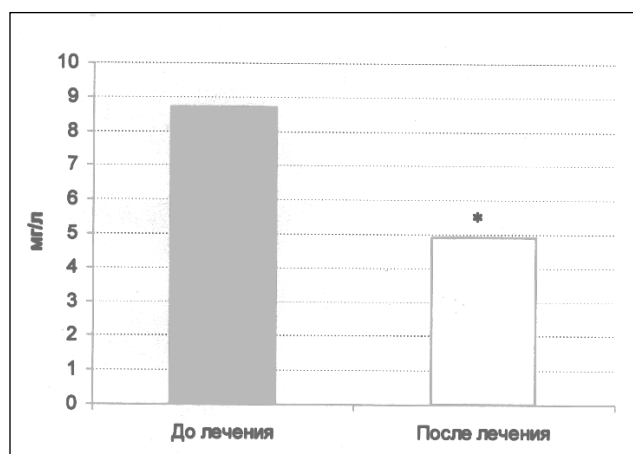
На фоне терапии телмисартаном выявлено значимое улучшение показателей липидного спектра крови: достоверное снижение уровней общего холестерина (ОХ) (до терапии — $5,9 \pm 0,3$ ммоль/л; на фоне терапии — $5,6 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,05$) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (до терапии — $3,8 \pm 0,3$ ммоль/л; на фоне терапии — $3,4 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,03$). Значения ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) достоверно не изменились на фоне лечения телмисартаном, однако выявлена тенденция к их благоприятным изменениям (ХС ЛПВП: до терапии — $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л; на фоне терапии — $1,5 \pm 0,1$ ммоль/л, $p > 0,05$; ТГ: до терапии — $1,8 \pm 0,3$ ммоль/л; на фоне терапии — $1,5 \pm 0,2$ ммоль/л, $p > 0,05$) (рис. 2).

Рисунок 2. Изменения липидного профиля на фоне лечения телмисартаном

Примечание: * — $p < 0,05$.

Для пациентов с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом характерно повышение активности провоспалительных факторов, в связи с чем в нашем исследовании проведена оценка уровней таких факторов, характеризующих воспаление, как СРБ и ФНО- α .

Было выявлено достоверное снижение уровня СРБ (до лечения — $8,7 \pm 4,1$ мг/л; на фоне лечения — $4,9 \pm 2,0$ мг/л, $p < 0,05$) (рис. 3).

Рисунок 3. Уровень С-реактивного белка на фоне лечения телмисартаном

Примечание: * — $p < 0,05$.

Выявлена отчетливая тенденция к снижению концентрации ФНО- α , однако различия не достигли степени достоверности (до терапии — $102,8 \pm 42,6$ пг/мл; на фоне терапии — $55,7 \pm 23,9$ пг/мл, $p = 0,074$). При этом у 6 обследованных больных с исходно высокими значениями ФНО- α отмечено снижение этого показателя более чем в 2 раза, у остальных пациентов уровень ФНО- α достоверно не изменился.

У всех больных, получавших телмисартан, оценивали качество жизни (ЖК). Следует отметить, что исследуемая группа пациентов исходно характеризовалась сниженным уровнем КЖ, что можно объяснить следующими особенностями:

1) наличием морбидного физического состояния (АГ и АО), а также симптомов, связанных с ним (нару-

шение сна, слабость, усталость в течение дня, головная боль);

2) наличием психологических особенностей (ощущение дискомфорта, частых эпизодов стрессовых ситуаций, трудностей концентрации внимания, недостаточной самооценки, негативных переживаний);

3) отсутствием достаточной социальной независимости, снижением работоспособности;

4) негативно воспринимаемой некоторыми пациентами зависимостью от лекарств, необходимостью пересмотра пищевых привычек;

5) неудовлетворенностью в сфере взаимодействия с окружающими, а также некоторыми аспектами бытового и социального благополучия.

За относительно непродолжительный период наблюдения было обнаружено, что все больные, получавшие телмисартан, отметили позитивные изменения КЖ в виде улучшения общего самочувствия, нормализации сна, снижения частоты возникновения головной боли, уменьшения слабости и утомляемости (по данным опросника «MINICHAL»; $p < 0,05$). Выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем АД и КЖ в сфере физического здоровья ($r = -0,598$; $p = 0,024$), между АД и КЖ в сфере социальных взаимоотношений ($r = -0,624$; $p = 0,017$). Полученные данные указывают на значительное улучшение физического и психического здоровья пациентов на фоне снижения АД. Таким образом, повышение КЖ больных на фоне терапии телмисартаном способствовало увеличению приверженности пациентов к данной антигипертензивной терапии, что в свою очередь имеет большое значение для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ.

Обсуждение

На сегодняшний день АГ является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Данными различных исследований установлено, что высокое АД оказывает наибольшее влияние на смертность среди всех других факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии [6]. Это связано как с высокой распространенностью АГ, так и с поражением органов-мишеней.

Кроме того, в мире растет число пациентов, у которых АГ сочетается с АО. Ожирение также является актуальной медицинской и социальной проблемой. Распространенность ожирения приобрела характер эпидемии во многих странах, в том числе и в странах Европы [23]. По последним оценкам ВОЗ более миллиарда человек на планете имеют избыточный вес, при этом число больных АО в настоящее время прогрессивно растет.

АО и АГ являются основными компонентами МС [5]. Проблема МС напрямую связана с риском возникновения сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, приоритетными направлениями лечения МС и первичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности являются как немедикаментозные (уменьшение массы тела, повышение физической активности), так и медикаментозные методы лечения (коррекция нарушений липидного и углеводного обмена, коррекция

повышенного АД). При этом снижение АД ниже целевого уровня является ключевым звеном медикаментозного воздействия.

В настоящее время появилось достаточное количество данных, указывающих на высокую эффективность и безопасность применения АРА [17]. Антигипертензивный эффект этих препаратов реализуется через действие на АТ II который является мощным вазоконстриктором, стимулирует секрецию ренина и альдостерона, вызывает сужение эфферентных артериол, повышает активность симпатической нервной системы.

Высокая эффективность АРА у пациентов с МС была доказана для телмисартана — селективного антагониста рецепторов 1 типа АТ II [19, 24]. Установлено, что телмисартан, наряду с гипотензивным действием, оказывает положительное влияние на обмен липидов и углеводов, а также предотвращает развитие диабетической нефропатии [20, 25].

Преимуществом этого препарата также является длительный период полувыведения (24 часа), позволяющий контролировать АД в течение суток, особенно в ранние утренние часы, что уменьшает риск развития инсульта. Так, по данным В. Dahlöf (2007) [26], наибольшая частота развития инсультов наблюдается в период с 6 до 12 часов утра, при этом у больных с утренним повышением системного АД более чем на 55 мм рт. ст., риск инсульта в 2,7 раза выше. Кроме того, утреннее повышение АД увеличивает риск развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [27].

В нашем исследовании уже в течение первых двух недель наблюдалось снижение повышенных цифр АД, а к четвертой неделе у большинства пациентов отмечено достижение целевого уровня АД (менее 130/80 мм рт. ст.), что совпадает с данными других авторов. Так, В.Б. Мычка с соавторами (2006) [19] отметили достижение целевого уровня АД (менее 130/80 мм рт. ст.) у 80 % больных на фоне терапии телмисартаном.

Интересным является наличие у телмисартана дополнительных, плеiotропных эффектов, приводящих к нормализации липидного и углеводного обменов, а также к уменьшению активности факторов воспаления.

Данными экспериментальных и клинических исследований установлено, что АРА могут влиять на PPAR-рецепторы. При этом телмисартан проявляет максимальную активность по отношению к PPAR-рецепторам по сравнению с другими препаратами этой группы [20].

PPAR-рецепторы делятся на три типа, представленные в различных органах и тканях. Наибольшее влияние телмисартан оказывает на PPAR γ -рецепторы, играющие одну из ведущих ролей в дифференцировке жировой ткани и ее функционировании. PPAR γ участвуют также в регуляции метаболизма глюкозы посредством улучшения чувствительности периферических тканей к инсулину [28]. Рассматривается несколько возможных механизмов влияния телмисартана на активность PPAR γ рецепторов:

– воздействие на конформационные изменения или фосфорилирование рецептора;

– действие на активность коактиваторов и косупрессоров, модулирующих транскрипционную активность PPAR γ ;

– влияние на эндогенные лиганды PPAR γ .

В исследованиях Т.В. Kurtz (2005), S. Benson и соавторов (2008) было установлено, что среди препаратов группы АРА телмисартан способен активировать PPAR γ в более низких дозах по сравнению с ирбесартаном и лозартаном (менее 5 мкмоль/л). Авторы объясняют данное явление различной липофильностью препаратов, наибольшая липофильность присуща телмисартану [29–30].

Кроме того, N. Kobayashi с соавторами (2008) установили связь кардиопротективного эффекта телмисартана с улучшением эндотелиальной функции, что опосредуется влиянием препарата на PPAR γ -зависимый путь выработки эндотелиальной синтазы оксида азота, уменьшением процессов оксидативного стресса [31].

Таким образом, оказывая влияние на рецепторы PPAR γ , телмисартан снижает инсулинорезистентность и положительно воздействует на липидный профиль. В исследовании В.Б. Мычки с соавторами (2006) показано, что терапия телмисартаном у пациентов с МС и АГ приводила к снижению уровней ОХ, ХС ЛПНП и повышению уровня ХС ЛПВП [19].

В нашей работе лечение телмисартаном также приводило к отчетливому снижению уровней ОХ и ХС ЛПНП. Была выявлена тенденция к повышению концентрации ХС ЛПВП и снижению уровня ТГ, однако эти различия были статистически недостоверны. Данный факт можно объяснить сравнительно небольшой длительностью данного исследования (8 недель) и небольшой выборкой больных. Полученные данные подтверждают опыт предыдущих исследований о положительном влиянии телмисартана на липидный профиль у пациентов с АГ и АО.

Другим эффектом телмисартана, опосредуемым через активацию PPAR γ -рецепторов, является влияние на факторы воспаления, которые также играют немаловажную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и АО [32–33].

Многочисленными исследованиями установлено, что СРБ является одним из ведущих факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с МС [14–15, 34]. Повышение уровня СРБ было выявлено у больных АГ при отсутствии каких-либо осложнений [32]. Авторы показали, что СРБ и провоспалительные цитокины инициируют процессы воспаления в сосудистой стенке, что приводит к повреждению эндотелия и в дальнейшем ведет к повышению АД и развитию атеросклероза. Другими исследователями было установлено, что повышение концентрации СРБ в первые 24 часа ишемического инсульта является предиктором риска повторных фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий [6]. Таким образом, снижение уровня СРБ вносит значимый вклад в профилактику сердечно-сосудистого риска у больных с осложненным и неосложненным МС.

По данным проведенного нами исследования у пациентов, принимавших телмисартан в течение 8 недель, установлено достоверное снижение уровня вы-

сокочувствительного СРБ. Наши данные согласуются с результатами работы Y. Miura с соавторами (2005), в которой показано снижение уровня СРБ при применении телмисартана [35]. Уровень СРБ также имел тенденцию к снижению при лечении телмисартаном пациентов с АГ и ожирением в течение 24 недель в исследовании D. Chujo с соавторами (2007) [36].

Учитывая вклад факторов воспаления в механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, в нашем исследовании была проведена оценка уровня ФНО-α до и на фоне 8-недельной терапии телмисартаном. Установлено, что ФНО-α так же, как и СРБ, у пациентов с неосложненной АГ повышен [32, 37]. В экспериментальных исследованиях на здоровых молодых добровольцах было показано, что введение АТ II приводит к увеличению концентрации таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-α и интерлейкин-6 [38]. Влияние на эти факторы также отмечено при использовании телмисартана у пациентов с АГ и АО [36].

В исследовании EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis) при оценке влияния АРА олмесартана на факторы воспаления было установлено достоверное снижение СРБ, ФНО-α и интерлейкина-6 после 6 недель монотерапии данным препаратом [39].

Нами была выявлена тенденция к снижению ФНО-α на фоне терапии телмисартаном ($p = 0,074$). Отсутствие достоверного снижения ФНО-α, вероятно, было связано с небольшой выборкой пациентов, большой вариабельностью значений ФНО-α и небольшой длительностью нашего исследования.

Эффективность антигипертензивного лечения зависит не только от антигипертензивного и плейотропных эффектов, но и от влияния данной терапии на КЖ. Терапия АРА зарекомендовала себя не только как эффективно снижающая АД, но и как улучшающая КЖ [40].

Существует ряд работ, в которых показано положительное влияние препарата в сфере психического здоровья и эмоциональной сфере. В частности, в рамках рандомизированного исследования с двумя параллельными группами лечения среди больных со стабильной мягкой и умеренной АГ были изучены особенности воздействия стандартных доз телмисартана и эналаприла на показатели АД, психологические особенности (тест СМОЛ) и КЖ (методика QWBQ) [41]. Оба препарата улучшали КЖ: применение эналаприла влияло в большей степени на психологическую, а телмисартана — на психологическую и социальную составляющие КЖ.

В другой работе, основанной на опыте применения АРА в клинической практике среди 2716 пациентов, было изучено влияние телмисартана на КЖ [42]. КЖ улучшалось в эмоциональной сфере и в сфере физического здоровья, причем в большей степени КЖ повышалось у пациентов, имевших лучший контроль АД (ниже 140/90 мм рт. ст.).

В нашей работе мы также выявили улучшение КЖ в сферах физического здоровья и социальных взаимоотношений у пациентов с АГ и АО на фоне терапии телмисартаном.

Выводы

1. Телмисартан улучшает липидный профиль сыроворотки крови у больных АГ и АО, что может предотвращать развитие атеросклероза у пациентов этой категории.

2. Телмисартан снижает уровень маркеров воспаления.

3. Терапия телмисартаном приводит к улучшению качества жизни больных АГ и АО, что способствует повышению приверженности больных к лечению.

4. Телмисартан, наряду со снижением уровня АД, обладает благоприятными плейотропными эффектами и является одним из препаратов выбора для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и АО.

Литература

1. Sikaris K.A. The clinical biochemistry of obesity // *Clin. Biochem. Rev.* — 2004. — Vol. 25. — P. 165–181.
2. Демидова Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность // *Трудный пациент.* — 2006. — № 7. — С. 25–28.
3. Pi-Sunyer F. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity // *Obes. Res.* — 2002. — Vol. 10. — S. 97–104.
4. Speakman J. Obesity: the integrated roles of environment and genetics // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134. — P. 2090–2105.
5. Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I. et al. For the conference participants: definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute. AHA Conference of scientific issues related to definition // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 433–438.
6. Napoli D.M., Papa F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use is associated with reduced plasma concentration of C-reactive protein in patients with first-ever ischemic stroke // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — P. 2922–2929.
7. Pi-Sunyer F. The medical risks of obesity // *Obes. Surg.* — 2002. — Vol. 12, Suppl. 1. — P. 6–11.
8. You T., Yang R., Lyles M.F. et al. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288. — P. 741–747.
9. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия // *Пробл. женского здоровья.* — 2008. — Т. 3, № 4. — С. 23–33.
10. Gorzelniak K., Engeli S., Janke J. et al. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 20. — P. 965–973.
11. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiol. Rev.* — 2006. — Vol. 86. — P. 747–803.
12. Fliser D., Buchholz K., Haller H. For the European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) // *Invest. Circul.* — 2004. — Vol. 110. — P. 1103–1107.
13. Touyz R.M. Intracellular mechanisms involved in vascular remodeling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II // *Exp. Physiol.* — 2005. — Vol. 90, № 4. — P. 449–455.
14. Cao J.J., Arnold A.M., Manolio T.A. et al. Association of carotid intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality. The cardiovascular heart study // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 32–38.
15. De Buyzere M.L., Rietzschel E.R. C-reactive protein's place on the cardiovascular stage: prima ballerina or chorus girl? // *J. Hypertens.* — 2006. — № 24. — P. 627–632.
16. Wang C-H., Li S-H., Weisel R.D., et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle // *Circulation.* — 2003. — № 107. — P. 1783–1790.
17. Fitchett D. Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2009. — № 5. — P. 21–529.
18. Rizos C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Are the pleiotropic effects of telmisartan clinically relevant? // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15, № 24. — P. 2815–2832.
19. Мычка В.Б., Душивши Д.Э., Мамырбаева К.М. и др. Место телмисартана в лечении метаболического синдрома // *Терапевт. арх.* — 2006. — Т. 78, № 8. — С. 63–67.

20. Yamagishi S., Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardio-metabolic sartan due to its unique PPAR-gamma-inducing property // *Med. Hypotheses*. — 2005. — Vol. 64, № 3. — P. 476–478.
21. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome // *Eur. Heart J.* 2005. — № 7 (Suppl. D). — P. D3–D5.
22. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Уч. для мед. вузов. — СПб.: СпецЛит, 2004. — 398 с.
23. Byrne D. The EU and the obesity epidemic // *Eurohealth*. — 2003. — Vol. 9, № 1. — P. 16–17.
24. Sharma A.M., Davidson J., Koval S. et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2007. — Vol. 2. — P. 6–28.
25. Филатова Т.Е., Пчелинцев В.П., Давыдов В.В. и др. Опыт применения телмисартана (Микардиса) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, диабетической нефропатией и артериальной гипертензией // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. — 2007. — № 4. — С. 113–116.
26. Dahlöf B. Prevention of stroke in patients with hypertension // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 6, № 100 (3A). — P. 17–24.
27. Shibuya Y., Ikeda T., Gomi T. Morning rise of blood pressure assessed by home blood pressure monitoring is associated with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients receiving long-term antihypertensive medication // *Hypertens. Res.* — 2007. — Vol. 30, № 10. — P. 903–911.
28. Takano H., Komuro I. Peroxisome proliferator-activated receptor γ and cardiovascular diseases // *Circ. J.* — 2009. — Vol. 73. — P. 214–220.
29. Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator // *Acta Diabetol.* — 2005. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 9–16.
30. Benson S.C., Iguchi R., Ho C.I. et al. Inhibition of cardiovascular cell proliferation by angiotensin receptor blockers: are all molecules the same? // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 5. — S. 973–980.
31. Kobayashi N. et al. Cardioprotective mechanism of telmisartan via PPAR-gamma-eNOS pathway in dahl salt-sensitive hypertensive rats // *Am. J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 21, № 5. — P. 576–581.
32. Manabe S., Okura T., Watanabe S. et al. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 46, № 6. — P. 735–739.
33. Tian Q., Miyazaki R., Ichiki T. et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 expression by telmisartan through cross-talk of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma with nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein-beta // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 53, № 5. — P. 798–804.
34. Best L.G., Zhang Y., Lee E.T. et al. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes. The Strong Heart Study // *Circulation*. — 2005. — № 112. — P. 1289–1295.
35. Miura Y., Yamamoto N., Tsunekawa S. et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28, № 3. — P. 757–758.
36. Chujo D., Yagi K., Asano A. et al. Telmisartan treatment decreases visceral fat accumulation and improves serum levels of adiponectin and vascular inflammation markers in Japanese hypertensive patients // *Hypertens. Res.* — 2007. — Vol. 30, № 12. — P. 1205–1210.
37. Sardo M.A., Castaldo M., Cinquegrani M. et al. Effects of AT1 receptor antagonist losartan on sICAM-1 and TNF-alpha levels in uncomplicated hypertensive patients // *Angiology*. — 2004. — Vol. 55, № 2. — P. 195–203.
38. Lottermoser K., Ulrich-Merzenich G., Vetter H. et al. Effects of angiotensin II on inflammation mediators in healthy subjects // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2003. — Vol. 21, № 128 (47). — P. 2470–2475.
39. Fliser D., Buchholz K., Haller H. For the European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) // *Invest. Circul.* — 2004. — Vol. 110. — P. 1103–1197.
40. Okano Y., Tamura K., Masuda S. et al. Effects of angiotensin II receptor blockers on the relationships between ambulatory blood pressure and anti-hypertensive effects, autonomic function, and health-related quality of life // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2009. — Vol. 31, № 8. — P. 680–689.
41. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Айвазян Т.А. и др. Влияние телмисартана на психологический статус и качество жизни больных со стабильной артериальной гипертензией // *Эксперимент. и клинич. фармакол.* — 2004. — Т. 67, № 6. — С. 36–40.
42. Weber M.A., Bakris G.L., Neutel J.M. et al. Quality of life measured in a practice-based hypertension trial of an angiotensin receptor blocker // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2003. — Vol. 5, № 5. — P. 322–329.