

Применение телмисартана у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и ожирением

Денека И. Э., Родионов А. В., Фомин В. В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)». Москва, Россия

Цель. Оценка эффективности телмисартана в качестве компонента тройной антигипертензивной терапии у пациентов, страдающих ожирением и резистентной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 30 пациентов с ожирением и резистентной АГ. На момент включения в исследование все пациенты получали блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА) или ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в адекватной дозировке в составе трехкомпонентной антигипертензивной терапии, включающей также антагонист кальция и тиазидоподобный диуретик. Участники были случайным образом разделены на две равные группы. В основной группе вместо ранее принимаемого БРА или ИАПФ назначали телмисартан в дозировке 80 мг/сут. (Телсартан компании Др. Редди'с Лабораторис). В контрольной группе пациенты продолжили прием ранее назначенного БРА или ИАПФ. Первичной конечной точкой являлось снижение среднесуточного систолического и/или диастолического артериального давления (САД и ДАД) по данным суточного мониторирования артериального давления на ≥ 10 мм рт.ст. через 20 нед. после начала исследования. Вторичная точка — снижение концентрации маркеров воспаления и повышение уровня адипонектина на 15%. Дополнительно оценивали динамику толщины эпикардального жира.

Результаты. Через 20 нед. в группе телмисартана отмечено значимое снижение среднесуточного САД и ДАД: в основной группе со $145,9 \pm 5,4 / 95,6 \pm 4,8$ мм рт.ст. до $134,8 \pm 3,0 / 84,9 \pm 4,2$ мм рт.ст., в контрольной группе со $147,2 \pm 4,9 / 96,4 \pm 5,6$ мм рт.ст. до $142,4 \pm 4,3 / 96,9 \pm 6,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$ как САД, так и для ДАД). Также отмечено повышение концентрации адипонектина в сыворотке крови с $9,3 \pm 5,6$ мкг/мл до $13,4 \pm 6,6$ мкг/мл в основной группе и снижение с $8,8 \pm 5,2$ мкг/мл до $8,6 \pm 5,6$ мкг/мл в контрольной группе

($p < 0,05$), а также снижение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка: основная группа с $8,8 \pm 3,0$ до $6,0 \pm 2,8$ мг/л и контрольная группа с $7,4 \pm 3,8$ до $6,9 \pm 4,9$ мг/л ($p < 0,05$) и интерлейкина-6: основная группа с $16,2 \pm 6,1$ до $12,3 \pm 2,8$ пг/мл, контрольная группа с $22,5 \pm 4,2$ до $19,9 \pm 5,2$ пг/мл ($p < 0,05$). При сравнении толщины эпикардального жира между основной и контрольной группами значимых различий выявлено не было, однако при анализе подгрупп с толщиной эпикардального жира > 7 мм в подгруппе телмисартана отмечено уменьшение жировой прослойки с $7,9 \pm 0,6$ мм до $6,2 \pm 0,5$ мм по сравнению с подгруппой из группы контроля с $7,6 \pm 0,4$ до $7,3 \pm 0,6$ мм ($p < 0,05$).

Заключение. Телмисартан можно рассматривать в качестве препарата выбора в составе многокомпонентной терапии при лечении АГ у больных с ожирением и резистентной АГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, телмисартан, адипонектин, PPAR γ .

Конфликт интересов: авторы заявляют о возможном наличии конфликта интересов.

Финансирование. Публикация выполнена при поддержке компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):73–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-73-81>

Поступила 23/01-2019

Принята к публикации 08/02-2019

Рецензия получена 01/02-2019



The use of telmisartan in patients with refractory arterial hypertension and obesity

Deneka I. E., Rodionov A. V., Fomin V. V.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of telmisartan as a component of triple antihypertensive therapy in patients with obesity and refractory arterial hypertension.

Material and methods. The study included 30 patients with obesity and refractory arterial hypertension. All patients received an angiotensin II receptor blocker (ARB) or an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) in an adequate dosage as part of a triple antihypertensive therapy that also includes a calcium antagonist and thiazide diuretic. Participants were randomly divided into two equal groups. In the main group, telmisartan (Dr. Reddy's Laboratories) was prescribed at a dosage of 80 mg/day instead of the previously taken ARB or ACE inhibitor. In the control group, patients continued to receive a previously

prescribed ARB or an ACE inhibitor. The primary end point was a decrease in mean daily systolic and/or diastolic blood pressure (SBP and DBP) according to 24-hour blood pressure monitoring at 10 mm Hg and more than 20 weeks after the start of the study. The secondary end point was a decrease in the concentration of inflammatory markers and an increase in the level of adiponectin by 15%.

Results. After 20 weeks, in the telmisartan group, we noted a significant decrease in the average daily SBP and DBP: in the main group from $145,9 \pm 5,4 / 95,6 \pm 4,8$ mm Hg to $134,8 \pm 3,0 / 84,9 \pm 4,2$ mm Hg, in the control group with $147,2 \pm 4,9 / 96,4 \pm 5,6$ mm Hg to $142,4 \pm 4,3 / 96,9 \pm 6,2$ mm Hg. We also determined an increase in the serum adiponectin concentration from $9,3 \pm 5,6$ μ g/ml to $13,4 \pm 6,6$ μ g/ml

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 190-02-76

e-mail: denekairina@gmail.com

[Денека И. Э.* — аспирант кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0001-9847-7349, Родионов А. В. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0003-1565-5440, Фомин В. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета, проректор по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-2682-4417].

in the main group and a decrease from $8,8 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ to $8,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ in the control group, as well as a decrease in the concentration of highly sensitive C-reactive protein (main group from $8,8 \pm 3,0$ to $6,0 \pm 2,8 \text{ mg/l}$ and the control group from $7,4 \pm 3,8$ to $6,9 \pm 4,9 \text{ mg/l}$) and interleukin-6 (main group from $16,2 \pm 6,1$ to $12,3 \pm 2,8 \text{ pg/ml}$, control group from $22,5 \pm 4,2$ to $19,9 \pm 5,2 \text{ pg/ml}$).

Conclusion. Telmisartan can be considered as a drug of choice as part of multi-component therapy in the treatment of patients with obesity and refractor arterial hypertension.

Key words: refractor arterial hypertension, internal obesity, telmisartan, adiponectin, PPAR γ .

Conflicts of Interest: the authors suspect a possible conflict of interest.

Funding. The publication is supported by Dr. Reddy's Laboratories.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):73–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-73-81>

Deneka I. E. ORCID: 0000-0001-9847-7349, Rodionov A. V. ORCID: 0000-0003-1565-5440, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417.

Received: 23/01-2019 **Revision Received:** 28/01-2019 **Accepted:** 01/02-2019

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое АД, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое АД, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточный мониторинг артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин, NO — оксид азота, PPAR γ — рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом подтипа γ .

Введение

Ожирение является глобальной медицинской и социальной проблемой в современном обществе. В экономически развитых странах 25-30% взрослого трудоспособного населения страдают этим заболеванием. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2016г число взрослых людей в мире, страдающих ожирением, достигло 650 млн [1]. В свою очередь, в РФ согласно результатам популяционного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), в котором анализировалась случайная выборка мужчин и женщин 25-64 лет из 13 регионов РФ, распространенность ожирения среди населения страны — индекс массы тела (ИМТ) $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, составила 33,4%, в то время как доля лиц, страдающих абдоминальным ожирением — окружность талии (ОТ) $>94 \text{ см}$, у женщин ОТ $>80 \text{ см}$, составила 55% (61,8% среди женщин и 44% среди мужчин) [2]. Заболеваемость ожирением продолжает неуклонно расти [3-5].

У пациентов с ожирением значительно возрастает риск артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, сахарного диабета 2 типа (СД-2), ишемической болезни сердца, инсульта, желчекаменной болезни, остеоартрита, обструктивного апноэ сна, а также некоторых видов рака [6, 7].

Жировая ткань в организме человека накапливается подкожно, в виде метаболически нейтральной жировой клетчатки, а также в виде висцерального жира, который продуцирует большое количество биологически активных веществ, принимающих участие в регуляции энергетического баланса, нарушении метаболизма жиров, развитии инсулинорезистентности, СД-2, микроальбуминурии, атеросклероза и хронического воспаления [2, 6]. Висцеральное ожирение рассматривают как один

из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и АГ.

В последние десятилетия в свете изучения проблемы висцерального ожирения и его связи с развитием ССЗ внимание ученых привлекает пептид адипонектин, относящийся к семейству адипокинов, специфических субстанций, вырабатываемых жировыми клетками. Адипонектин, обладая антидиабетическим, противовоспалительным и кардиопротективным действием, участвует в метаболизме углеводов и жировой ткани, а также нормализует функционирование эндотелия [8]. Низкий уровень адипонектина рассматривают как значимый фактор риска развития инсулинорезистентности, ожирения, АГ и ССЗ [9]. В свою очередь, высокий уровень адипонектина ассоциирован со снижением риска СД-2, дислипидемий и нормальными значениями артериального давления (АД). Экспрессия и секреция адипонектина стимулируется селективными модуляторами рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом подтипа γ (PPAR γ), в основном, их высокомолекулярными формами [10].

Частичные агонисты PPAR γ усиливают продукцию адипонектина, снижают уровень триглицеридов, повышают чувствительность клеток к инсулину, замедляют пролиферацию и улучшает функцию эндотелия, в т.ч. у пациентов с СД-2 и поражением почек [11].

У больных с висцеральным ожирением часто имеет место резистентность к антигипертензивной терапии (АГТ), что связано с нарушением метаболических процессов в жировой ткани. Для достижения целевого АД такие пациенты вынуждены принимать в среднем четыре антигипертензивных препарата (АГП) [12]. Для гипертоников с висцеральным ожирением характерно недостаточное снижение АД ночью, значительное увеличение скорости и величины утреннего подъема АД, что коррелирует

с повышением рисков развития сердечно-сосудистых катастроф в этой популяции [13].

В настоящий момент одними из самых эффективных и безопасных АГП являются препараты из класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) [14]. Эти препараты различаются по интенсивности и продолжительности снижения АД и дополнительным (плейотропным) эффектам [15].

Телмисартан — первый представитель БРА второго поколения, отличающийся высокой липофильностью и наибольшим периодом полураспада в плазме; препарат проявляет самую сильную среди сартанов способность к связыванию с рецепторами ангиотензина II 1 типа [16].

Помимо основного действия в качестве высокоэффективного АГП, телмисартан, являясь частичным агонистом рецепторов PPAR γ , обладает уникальными плейотропными эффектами, благотворно влияя на углеводный и жировой обмены при назначении препарата перорально в стандартных терапевтических дозировках, рекомендуемых для лечения АГ [17, 18].

В многочисленных рандомизированных исследованиях и мета-анализах показано, что телмисартан, воздействуя на рецепторы PPAR γ , увеличивает концентрацию адипонектина в сыворотке крови, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, способствует нормализации липидного профиля, участвует в перераспределении жировой ткани, уменьшая, таким образом, количество висцерального жира.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности телмисартана в качестве компонента тройной АГТ у пациентов, страдающих висцеральным ожирением и резистентной АГ.

Материал и методы

Работа представляет собой проспективное, открытое, рандомизированное, двухцентровое исследование продолжительностью 20 нед., которое было выполнено на базах лечебно-диагностического отделения (ЛДО) Университетской клинической больницы № 1 (УКБ № 1) Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (г. Москва) и клинико-диагностического центра (КДЦ) Юсуповской больницы (г. Москва).

В исследовании приняли участие 30 пациентов с ИМТ >30 кг/м² и АГ, резистентной к медикаментозной терапии — АД \geq 140/90 мм рт.ст., несмотря на прием \geq 3 АГП, в т.ч. диуретика в адекватных дозировках.

Критериями исключения являлись возраст <18 лет, выявленные вторичные гипертензии, перенесенный инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в течение 1 мес.; планируемое хирургическое лечение ожирения; онкологические заболевания, требующие химиотерапии; хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5 стадии — скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²; беременность и грудное вскармливание.

Участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Все пациен-

ты на момент включения в исследование уже получали БРА или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в адекватной дозировке: валсартан 160 мг/сут., лозартан 100 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут. или периндоприл 10 мг/сут. Вторым и третьим компонентами схемы АГТ являлись недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов амлодипин в дозировке 10 мг/сут. и тиазидоподобный диуретик индапамид 2,5 мг/сут. Все участники исследования принимали статины (аторвастатин либо розувастатин) в индивидуально подобранной оптимальной терапевтической дозировке.

После первичного обследования участники были произвольно разделены на 2 равные группы (n=15 в каждой). Метод рандомизации — фиксированный, простой. Больным в основной группе вместо ранее принимаемого БРА или ИАПФ (валсартан 160 мг/сут., лозартан 100 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут. или периндоприл 10 мг/сут.) в дозировке 80 мг/сут. назначали дженерический телмисартан компании Др. Редди'с Лабораторис (Индия), Телсартан[®], который имеет доказанную биоэквивалентность оригинальному телмисартану. 12 пациентов (80% от основной группы) получили фиксированную комбинацию телмисартана и амлодипина (Телсартан[®] АМ), дополнительно принимая индапамид; 3 пациента (20% от основной группы) получали отдельно все три препарата, в т.ч. дженерический телмисартан Телсартан[®] производства компании Др. Редди'с Лабораторис (Индия). В контрольной группе пациенты продолжили прием ранее назначенного БРА или ИАПФ (валсартан 160 мг/сут., лозартан 100 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут. или периндоприл 10 мг/сут.), вторым и третьим компонентами терапии, как и в основной группе, были амлодипин 10 мг/сут. и индапамид 2,5 мг/сут.

Первичной конечной точкой настоящего исследования являлось снижение среднесуточного систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД) по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) на \geq 10 мм рт.ст. через 20 нед. после начала исследования по сравнению с исходными значениями.

Вторичной точкой было снижение концентрации маркеров воспаления и повышение уровня адипонектина на 15% по сравнению с исходным уровнем.

Дополнительно на фоне проводимой терапии исследователи оценивали динамику массы тела, ОТ, толщины эпикардиального жира, уровня гликемии натощак, креатинина и показателей липидного профиля участников. При первом визите в рамках исследования у участников измеряли ИМТ и ОТ. Далее проводили СМАД, эхокардиографию с измерением толщины эпикардиального жира, и исследовали такие лабораторные показатели как уровень глюкозы в венозной крови натощак, гликозилированный гемоглобин, общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой плотности (ЛНП), а также интерлейкин-6 (ИЛ-6) и высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) в качестве маркеров воспаления, адипонектин и креатинин с целью подсчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ.

Величину АД определяли по результатам, полученным при СМАД. Оценивали среднесуточные показатели САД и ДАД. Для каждого пациента подбирали манжету подходящего диаметра, соответствующую окружности плеча.

Таблица 1

Исходные клинико-демографические показатели пациентов на момент включения в исследование

	Основная группа (телмисартан)	Контрольная группа
Количество пациентов (n)	15	15
Возраст, лет	52,1±8,5	55±8
Пол	М 10	М 12
	Ж 5	Ж 3
ИМТ, кг/м ²	41,1±4,9	39,4±7
ОТ, см	М 122,8±7,0	М 123,1±9,9
	Ж 118,5±3,0	Ж 116,8±7,5
Толщина эпикардиального жира, мм	6,3±1,6	6,6±1,4
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	145,9±5,4	147,2±4,9
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	95,6±4,8	96,4±5,6
Адипонектин, мкг/мл	9,3±6,6	8,8±5,2
вЧСРБ, мг/л	8,8±3,0	7,4±3,8
ИЛ-6, пг/мл	16,2±6,1	22,5±4,2
ОХС, ммоль/л	4,3±2,5	4,6±1,9
ЛНП, ммоль/л	2,3±1,0	2,5±0,8
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,7±3,1	6,2±3,7
НbA _{1c} , %	6,9±1,3	6,1±1,8
СКФ по СКД-ЕPI, мл/мин/1,73 м ²	55,4±3,1	53,7±2,4

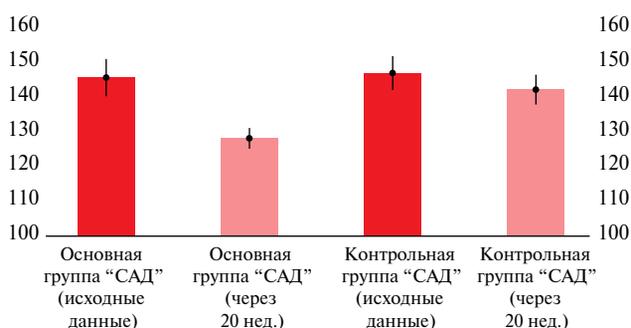


Рис. 1 Динамика среднесуточных показателей САД по результатам СМАД в основной и контрольной группах: данные, полученные в начале исследования и через 20 нед. (p<0,05).

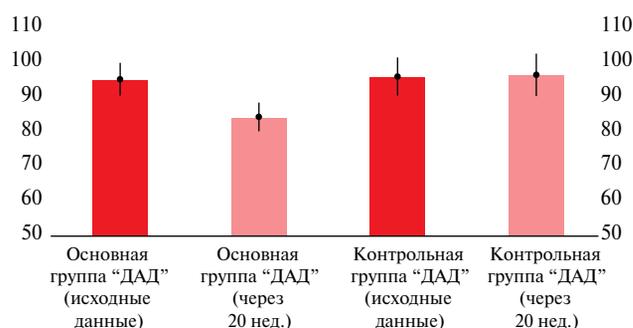


Рис. 2 Динамика среднесуточных показателей ДАД по результатам СМАД в основной и контрольной группах: данные, полученные в начале исследования и через 20 нед. (p<0,05).

Забор крови с целью определения концентрации ОХС и липопротеинов высокой плотности (ЛВП) с последующим расчетом ЛНП, уровня глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина (НbA_{1c}), ИЛ-6, вЧСРБ, адипонектина и креатинина осуществляли через кубитальную вену утром после 12-часового голодания. Лабораторное исследование полученного материала проводили в лаборатории Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, в сети лабораторий СМД (г. Москва) и лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии клинической ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии".

При статистическом анализе использовали показатели всех пациентов (intent-to-treat analysis). Они представлены в виде средних значений ± стандартные отклонения. При сравнении показателей, полученных в начале исследования и при контрольном обследовании спустя 16 нед., использовали U-критерий Манна-Уитни. Корреляция между двумя параметрами оценивалась при помощи коэффициента корреляции Пирсона. Статистическая значимость была определена как p<0,05. Все расчеты проводили при помощи программы SPSS Statistics.

Результаты

Демографические данные участников представлены в таблице 1.

В исследовании приняли участие 30 пациентов, 22 мужчины и 8 женщин в возрасте 45-62 лет с ИМТ >30 кг/м² (средний ИМТ 40,2±6,2 кг/м²) в сочетании с признаками висцерального ожирения: ОТ ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин, толщина эпикардиального жира по данным эхокардиографии ≥5 мм. Среднесуточное АД при СМАД в начале исследования составляло 146,6±5,2/96,2±5,1 мм рт.ст. При первичном обследовании выявлено, что все включенные пациенты имели ХБП 3А стадии (в исследование включали участников с уровнем СКФ >30 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕPI).

В группе пациентов, в течение 20 нед. принимавших телмисартан в составе комбинированной АГТ по результатам СМАД отмечено значимое снижение среднесуточного САД (в большей сте-

ТЕЛСАРТАН АМ

телмисартан 40/80 мг + амлодипин 5/10 мг

УВЕРЕННОСТЬ В ЗАВТРАШНЕМ ДНЕ

ПЕРВАЯ ДОСТУПНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ТЕЛМИСАРТАНА И АМЛОДИПИНА В РОССИИ ^{4,5}



 **МОЩНАЯ ЗАЩИТА* ПАЦИЕНТОВ
ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА¹**

* обусловленная эффектами телмисартана по данным исследования ONTARGET

 **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ^{2,3}**

 **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АГ**



1. The ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events N Engl J Med 2008;358:1547–1559 2. Benson S.C. et al. Hypertension 2004;43:993–1002 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТЕЛСАРТАН® АМ. ЛП-004550 4. <http://grls.rosminzdrav.ru> дата обращения 20.06.2018 5. <http://pharmindex.ru> дата обращения 20.06.2018

Регистрационное удостоверение № ЛП-004550. Информация для медицинских и фармацевтических работников. Реклама.

При возникновении вопросов обращаться: ООО «Др. Редди'с Лабораторис»,
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1, тел: +7(495)783-29-01

Dr.Reddy's 

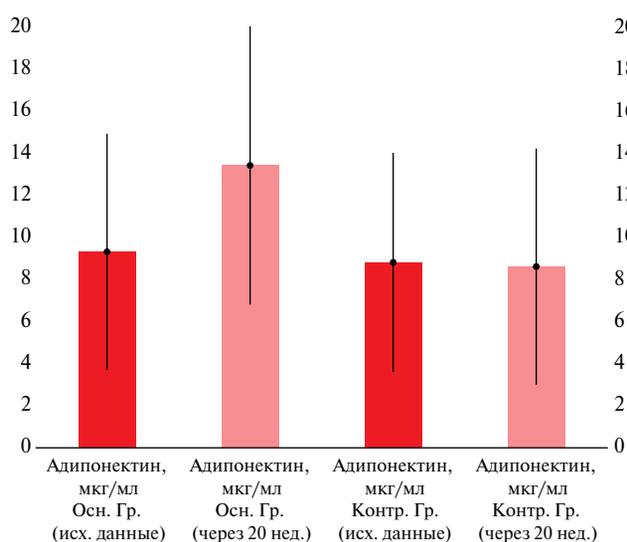


Рис. 3 Концентрация адипонектина в основной и контрольной группах в начале исследования и через 20 нед. ($p < 0,05$).

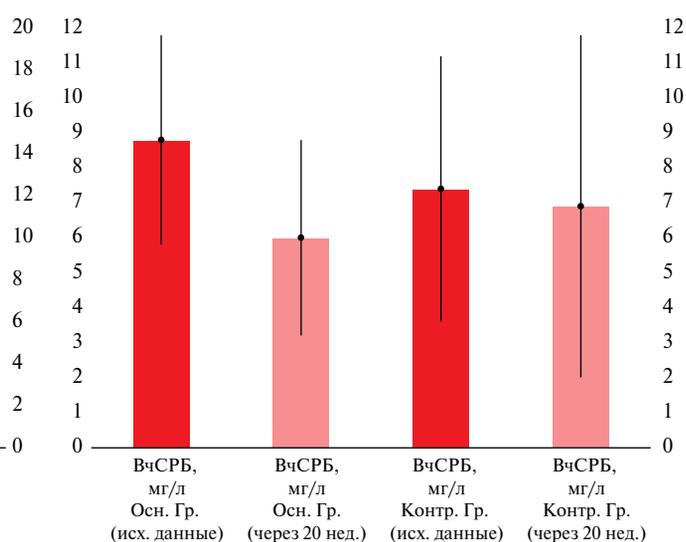


Рис. 4 Концентрация вчСРБ в основной и контрольной группах в начале исследования и через 20 нед. ($p < 0,05$).

Таблица 2

Результаты исследования (исходные данные и спустя 20 нед. после начала терапии)

	Основная группа (исходные данные)	Основная группа (через 20 нед.)	Контрольная группа (исходные данные)	Контрольная группа (через 20 нед.)
Среднесуточное САД, мм рт.ст. (СМАД)	145,9±5,4	134,8±3,0 ($p < 0,05$)	147,2±4,9	142,4±4,3
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст. (СМАД)	95,6±4,8	84,9±4,2 ($p < 0,05$)	96,4±5,6	96,9±6,2
Адипонектин, мкг/мл	9,3±5,6	13,4±6,6 ($p < 0,05$)	8,8±5,2	8,6±5,6
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI)	55,4±3,1	54,1±4,3	53,7±2,4	54,8±3,5
вчСРБ, мг/л	8,8±3,0	6,0±2,8 ($p < 0,05$)	7,4±3,8	6,9±4,9
ИЛ-6, пг/мл	16,2±6,1	12,3±2,8 ($p < 0,05$)	22,5±4,2	19,9±5,2
ОХС, ммоль/л	4,3±2,5	4,4±2,0	4,6±1,9	4,5±2,1
ЛНП, ммоль/л	2,3±1,0	2,5±0,6	2,5±0,8	2,3±1,7
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,7±3,1	6,7±2,7	6,2±3,7	6,5±3,0
HbA _{1c} , ммоль/л	6,9±1,3	6,5±1,8	6,1±1,8	6,1±2,5
ИМТ, кг/м ²	41,1±4,9	38,8±5,3	39,4±7,0	40,6±6,1
ОТ, см	М 122,8±7,0 Ж 118,5±3,0	М 120,5±7,5 Ж 120,1±2,7	М 123,1±9,9 Ж 116,8±7,5	М 125,0±6,3 Ж 117,2±4,8
Толщина эпикардиального жира, мм (основная и контрольная группы)	6,3±1,6	6,5±1,0	6,6±1,4	6,3±1,7
Толщина эпикардиального жира, мм (подгруппы с толщиной ≥7 мм)	7,9±0,6	6,2±0,5 ($p < 0,05$)	7,6±0,4	7,3±0,7

пени) и ДАД: 145,9±5,4/95,6±4,8 мм рт.ст. и 134,8±3,0/84,9±4,2 мм рт.ст. по сравнению с контрольной группой — 147,2±4,9/96,4±5,6 мм рт.ст. и 142,4±4,3/96,9±6,2 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,05$ для САД и ДАД). Таким образом, в основной группе среднесуточное САД снизилось в среднем на 11,1 мм рт.ст., снижение этого показателя на >10 мм рт.ст. зафиксировано у 73% пациентов; в контрольной группе САД снизилось в среднем только на 4,8 мм рт.ст. (рисунки 1 и 2). Снижение среднесуточного ДАД на >10 мм рт.ст. в группе больных, принимавших телмисартан, выявлено у 65% пациентов (в среднем на 10,7 мм рт.ст.); в свою очередь, в контрольной группе этот показатель повысился на 0,5 мм рт.ст.

При анализе лабораторных данных в основной группе отмечено статистически значимое повышение концентрации адипонектина в сыворотке крови: 9,3±5,6 мкг/мл в начале исследования и 13,4±6,6 мкг/мл через 20 нед. — повышение концентрации в среднем на 44%, по сравнению с контрольной группой: 8,8±5,2 мкг/мл и 8,6±5,6 мкг/мл соответственно — снижение на 2,3% ($p < 0,05$). Доля пациентов в основной группе, у которых отмечено повышение уровня адипонектина на >15%, составила 93%. Также в основной группе по сравнению с группой контроля обращало на себя внимание снижение маркеров воспаления — вчСРБ и ИЛ-6, так уровень СРБ в основной группе снизился в среднем на 32% (8,8±3,0 и 6,0±2,8 мг/л), в конт-

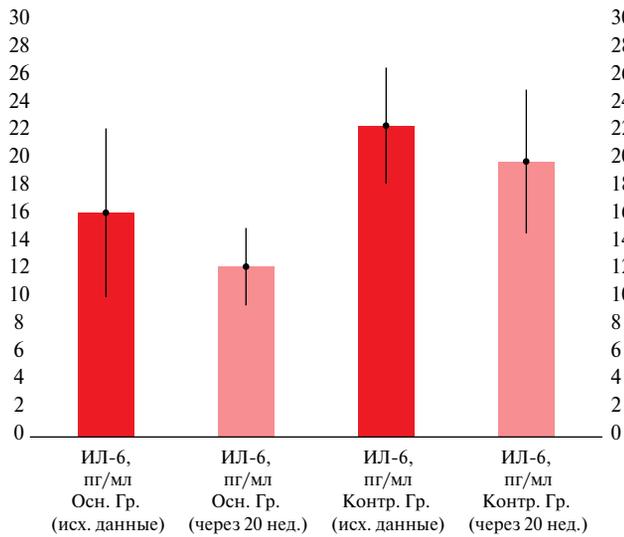


Рис. 5 Концентрация ИЛ-6 в основной и контрольной группах в начале исследования и через 20 нед. ($p < 0,05$).

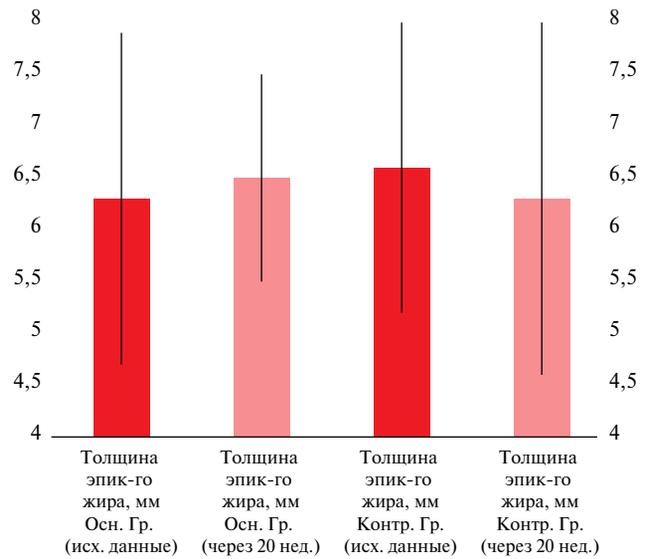


Рис. 6 Толщина эпикардиального жира в основной и контрольной группах в начале исследования и через 20 нед.

рольной группе — на 6,8% ($7,4 \pm 3,8$ и $6,9 \pm 4,9$ мг/л) ($p < 0,05$); при анализе изменений уровня ИЛ-6 в динамике в основной группе отмечено снижение концентрации ИЛ-6 в среднем на 24% ($16,2 \pm 6,1$ и $12,3 \pm 2,8$ пг/мл), в контрольной группе этот показатель снизился на 11,5% ($22,5 \pm 4,2$ и $19,9 \pm 5,2$ пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$) (таблица 2 и рисунки 3, 4 и 5). При оценке других исследуемых лабораторных показателей (уровня глюкозы натощак, HbA_{1c} , ОХС, ЛНП, а также СКФ) за 20 нед. лечения статистически значимые изменения между группами отсутствовали.

Анализируя динамику антропометрических показателей участников исследования, не было выявлено значимого изменения ИМТ, ОТ и толщины эпикардиального жира между основной и контрольной группами; однако, проведя дополнительный анализ среди пациентов с толщиной эпикардиального жира, >7 мм (4 пациента в основной группе и 5 пациентов в контрольной), в подгруппе пациентов, принимавших телмисартан, отмечено уменьшение толщины жировой прослойки с $7,9 \pm 0,6$ мм до $6,2 \pm 0,5$ мм на 1,7 мм, что составляет 21,5% от исходной толщины, по сравнению с такими же пациентами из группы контроля — $7,6 \pm 0,4$ и $7,3 \pm 0,6$ мм, соответственно, уменьшение толщины на 0,3 мм — 3,9% от исходной толщины эпикардиального жира ($p < 0,05$) (рисунки 6 и 7).

Обсуждение

Первичной конечной точкой настоящего исследования было преодоление резистентности к АГТ, что определялось, как снижение среднесуточного САД и/или ДАД по результатам СМАД на ≥ 10 мм рт.ст. по сравнению с исходными значениями через 20 нед. после начала исследования. В итоге, по окон-

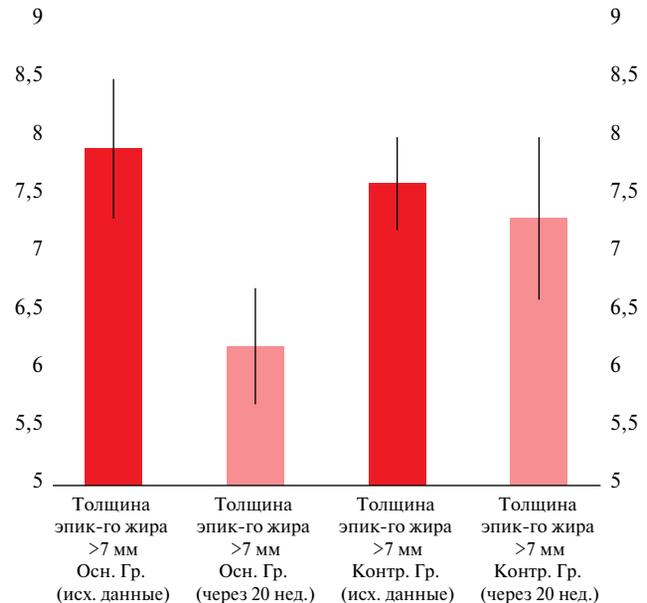


Рис. 7 Толщина эпикардиального жира в подгруппах с исходной толщиной эпикардиального жира >7 мм в начале исследования и через 20 нед. ($p < 0,05$).

чании исследования в группе пациентов, принимающих телмисартан в составе трехкомпонентной АГТ, статистически значимого снижения в среднем на 11,1 мм рт.ст. САД удалось добиться у 73% больных, и снижения ДАД — у 65% в среднем на 10,7 мм рт.ст. Таким образом, в основной группе достигли первичной конечной точки как для САД, так и для ДАД, что расценивается, как преодоление резистентности к терапии. Тем не менее, следует признать, что целевые значения САД и ДАД по данным среднесуточного СМАД, достигнуты не были; за нормальные значения САД и ДАД по данным

среднесуточных значений СМАД принимаются показатели <130 и 80 мм рт.ст., соответственно. Согласно результатам исследований, потеря каждых 10 кг лишнего веса ведет к снижению САД и ДАД в среднем на 6 и 4,6 мм рт.ст., соответственно. Таким образом, наряду с оптимизированной медикаментозной терапией с целью улучшения контроля АД подобным больным следует настоятельно рекомендовать мероприятия по снижению массы тела: изменение пищевого рациона под контролем диетолога и специалиста по расстройствам пищевого поведения, повышение физической активности под наблюдением врача-реабилитолога. Однако тот факт, что включение телмисартана в антигипертензивную схему у пациентов с ожирением и резистентной АГ значительно улучшает контроль АД не вызывает сомнений.

В 2000г было показано, что у больных, получавших комбинированную АГТ еще до начала похудения, при снижении веса отмечается более значимое снижение АД по сравнению с начавшими лечение АГ в процессе похудения [19]. Важнейшим результатом проведенного исследования также является достижение в основной группе вторичной конечной точки — достоверное повышение уровня адипонектина в сыворотке крови и снижение концентрации вЧСРБ и ИЛ-6 — маркеров воспаления, отражающих развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, что подтверждает снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф в данной популяции на фоне лечения телмисартаном в составе комбинированной АГТ.

При анализе других биохимических показателей: уровня глюкозы натощак, HbA_{1c}, показателей липидного профиля, а также СКФ, на первый взгляд разочаровывает отсутствие статистически значимой динамики исследуемых параметров, однако данный факт можно объяснить гетерогенностью исследуемой выборки: часть участников из обеих групп страдала нарушением толерантности к глюкозе либо СД-2, у всех больных анамнез был отягощен ХБП.

Отсутствие значимой динамики показателей липидного профиля можно объяснить тем фактом, что все участники на момент включения в исследование получали статины в оптимальных дозировках, таким образом, оценить влияние терапии телмисартаном на уровень ОХС и ЛНП представлялось затруднительным.

Как отмечено выше, спустя 20 нед. после начала исследования, значимые различия по ИМТ, ОТ и толщине эпикардального жира между основной и контрольной группами отсутствовали. Тем интереснее представляются результаты дополнительного анализа среди пациентов с максимальной толщиной эпикардального жира, который показал достоверное уменьшение толщины жировой ткани в эпикарде у больных, принимавших телмисартан. Данный факт дает основание предположить, то телмисартан может быть особенно эффективен для пациентов с максимально выраженным висцеральным ожирением.

Эффективность и доступность являются определяющими характеристиками лекарственных средств, и воспроизведенные препараты (дженерики), обладающие доказанной биоэквивалентностью оригинатору и более низкой стоимостью, позволяют достичь лучшего баланса по этим характеристикам [20, 21]. Использование дженерического телмисартана, например, препарата Телсартан[®], в т.ч. в комбинации с гидрохлортиазидом (Телсартан[®] Н) и с амлодипином (Телсартан[®] АМ), позволяет расширить возможности этого БРА в рутинной практике и повысить его доступность для пациентов.

В заключении статьи авторы выражают надежду, что в ближайшем будущем телмисартан будет рассматриваться как АГП выбора при лечении больных с морбидным ожирением и резистентностью к многокомпонентной АГТ.

Финансирование. Публикация выполнена при поддержке компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Конфликт интересов: авторы заявляют о возможном наличии конфликта интересов.

Литература/References

1. Obesity and overweight. WHO Fact sheets. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (16 February 2018).
2. Zhernakova YV, Zheleznova EA, Chazova IE, et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study — ESSE-RF. Therapeutic archive. 2018;90(10):14-22. (In Russ.). Ю. В. Жернакова, Е. А. Железнова, И. Е. Чазова, и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Терапевтический архив. 2018;10:14-22. doi:10.26442/terarkh201890104-22.
3. Romantsova TI. Epidemiology of obesity. Obvious and probable causes. Obesity and metabolism. 2011;1:5-9. (In Russ.). Романцова, Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2011;1:5-9.
4. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, et al. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016. JAMA. 2018;319(16):1723-5. doi:10.1001/jama.2018.3060.
5. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, et al. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. NCHS Data Brief. 2017;(288):1-8.
6. Jensen MD, Ryan DH, Donato KA, et al. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Obesity (Silver Spring). 2014;22 Suppl 2:S5-39. doi:10.1002/oby.20821.
7. Dombrovskiy VS, Khachatryan GR. Comparison of recommended screening programs in the United States, Canada, the Netherlands and Germany. Pharmacoepidemiology. Modern pharmacoepidemiology and pharmacoepidemiology. 2016;9(4):46-53. (In Russ.) Домбровский В. С., Хачатрян Г. Р. Сравнение рекомендуемых скрининговых программ в США, Канаде, Нидерландах и Германии. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016;9(4):46-53. doi:10.17749/2070-4909.2016.9.4.046-053.

8. Karbowska J, Kochan Z. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(6):103-13.
9. Matsuda M, Shimomura I. Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(1):1-10. doi:10.1007/s11154-013-9271-7.
10. Lefils-Lacourtablaise J, Socorro M, Geloën A, et al. The eicosapentaenoic acid metabolite 15-deoxy- δ (12,14)-prostaglandin J3 increases adiponectin secretion by adipocytes partly via a PPAR γ -dependent mechanism. *PLoS One*. 2013;8(5):e63997. doi:10.1371/journal.pone.0063997.
11. Chigurupati S, Dhanaraj SA, Balakumar P. A step ahead of PPAR γ full agonists to PPAR γ partial agonists: therapeutic perspectives in the management of diabetic insulin resistance. *Eur J Pharmacol*. 2015;755:50-7. doi:10.1016/j.ejphar.2015.02.043.
12. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(1):14-33. doi:10.1111/jch.12049.
13. Sueta D, Kataoka K, Koibuchi N, et al. Novel mechanism for disrupted circadian blood pressure rhythm in a rat model of metabolic syndrome — the critical role of angiotensin II. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3):e000035. doi:10.1161/JAHA.113.000035.
14. Imaizumi S, Miura S, Yahiro E, et al. Class- and molecule-specific differential effects of angiotensin II type 1 receptor blockers. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):3002-8.
15. Michel MC, Foster C, Brunner HR, et al. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 2013;65(2):809-48. doi:10.1124/pr.112.007278.
16. Takai S, Kirimura K, Jin D, et al. Significance of angiotensin II receptor blocker lipophilicities and their protective effect against vascular remodeling. *Hypertens Res*. 2005;28(7):593-600. doi:10.1291/hyres.28.593.
17. Taguchi I, Inoue T, Kikuchi M, et al. Pleiotropic effects of ARB on dyslipidemia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(2):129-35.
18. Deneka IE, Rodionov AV, Fomin VV. Treatment of hypertension in obese patients: focus on telmisartan. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):69-76. (In Russ). Денека И.Э., Родионов А.В., Фомин В.В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с ожирением: фокус на телмисартан. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):69-76. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-69-76.
19. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, et al. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD00048.
20. Dremova NB, Yaroshenko NP, Afanaseva NI, et al. Monitoring of consumer attitudes to medicines. *pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016;9(3):49-52. (In Russ). Дрёмова Н.Б., Ярошенко Н.П., Афанасьева Н.И. и др. Мониторинг потребительского отношения населения к лекарственным средствам. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016;9(3):49-52. doi:10.17749/2070-4909.2016.9.3.049-052.
21. Tolкачева DG, Torgov AV, Margazova AS. International approaches to the government price control over generics and biosimilars: a review. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2017;10(4):15-24. (In Russ). Толкачева Д.Г., Торгов А.В., Маргазова А.С. Обзор зарубежных подходов к государственному регулированию цен на воспроизведенные лекарственные препараты. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017;10(4):15-24.