

## Преимущества фармакотерапии телмисартаном пожилых пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, перенесших ишемический инсульт

Осипова О. А.<sup>1</sup>, Ильницкий А. Н.<sup>1,4</sup>, Гостева Е. В.<sup>1,2</sup>, Горелик С. Г.<sup>1</sup>, Васильева Л. В.<sup>2</sup>, Ключников Н. И.<sup>3</sup>, Головина Н. И.<sup>1</sup>, Татаринцева Ю. В.<sup>1</sup>, Лыков Ю. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко". Воронеж; <sup>3</sup>БУЗ Воронежской области "Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8". Воронеж; <sup>4</sup>ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации ФМБА". Москва, Россия

**Цель.** Сравнить эффективность применения телмисартана и периндоприла при лечении больных пожилого возраста с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС), перенесших ишемический инсульт (ИИ).

**Материал и методы.** Обследовано 92 больных АГ с МС пожилого возраста, перенесших ИИ (средний возраст 68±4 лет), которые случайным образом были разделены на группы фармакотерапии: 47 больных принимали телмисартан (80 мг/сут.) и 45 — периндоприл (10 мг/сут.). Определяли уровни глюкозы плазмы натощак, инсулина, лептина, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), проводили суточное мониторирование артериального давления. Статистическую обработку проводили с использованием STATISTICA 10.0. Показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Ме (Q25%; Q75%)] или среднего и стандартного отклонения (M±SD). Сравнение проводили с помощью критерия рангов Вилкоксона. Различия считали достоверными при p<0,05.

**Результаты.** Через 12 мес. в группе телмисартана отмечено достоверное снижение среднесуточного систолического артериального давления (АД) (САД) со 152 (146; 156) до 129 (125; 134) мм рт.ст. (p<0,01) и диастолического АД с 89 (83; 96) до 76 (72; 84) мм рт.ст. (p<0,05); снижение НОМА-IR с 4,1 (3,3; 5,0) до 3,2 (2,7; 3,6) (p<0,01), лептина с 14,3 (10,2; 17,7) до 11,7 (10,8; 13,6) нг/мл (p<0,01), триглицеридов с 2,3 (1,9; 2,5) до 2,0 (1,8; 2,1) ммоль/л (p<0,05). В группе периндоприла САД снизилось со 149 (144; 154) до 137 (131; 142) мм рт.ст. (p<0,05), НОМА-IR с 4,0 (3,2; 4,8) до 3,8

(3,2; 4,5) (p=0,059), уровень лептина с 14,4 (10,3; 18,0) до 13,0 (12,3; 13,8) нг/мл (p<0,05), триглицеридов с 2,2 (1,9; 2,4) до 2,1 (1,9; 2,2) (p=0,056).

**Заключение.** У больных пожилого возраста с АГ на фоне МС после перенесенного ИИ через 12 мес. фармакотерапии телмисартаном достоверно снизились САД и диастолическое АД (по результатам суточного мониторирования), уменьшились инсулинорезистентность, уровень лептина и триглицеридов в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, телмисартан, периндоприл.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 16/08-2022

Рецензия получена 07/09-2022

Принята к публикации 23/09-2022



**Для цитирования:** Осипова О. А., Ильницкий А. Н., Гостева Е. В., Горелик С. Г., Васильева Л. В., Ключников Н. И., Головина Н. И., Татаринцева Ю. В., Лыков Ю. А. Преимущества фармакотерапии телмисартаном пожилых пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, перенесших ишемический инсульт. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3390. doi:10.15829/1728-8800-2022-3390. EDN SAZVMK

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

Тел.: +7 (915) 575-89-69

[Осипова О. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Ильницкий А. Н. — д.м.н., профессор, лаборатория "Проблемы старения"; зав. кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, ORCID: 0000-0002-1090-4850, Гостева Е. В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней; профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Горелик С. Г. — д.м.н., профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, ORCID: 0000-0001-5288-9874, Васильева Л. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-002-9900-556X, Ключников Н. И. — зав. неврологическим отделением, ORCID: 0000-0001-6337-7129, Головина Н. И. — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-8203-3038, Татаринцева Ю. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6599-7276, Лыков Ю. А. — ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Медицинского института, ORCID: 0000-0002-4185-5502].

## Advantages of telmisartan pharmacotherapy in elderly patients with arterial hypertension and metabolic syndrome who have suffered an ischemic stroke

Osipova O. A.<sup>1</sup>, Il'nitsky A. N.<sup>1,4</sup>, Gosteva E. V.<sup>2</sup>, Gorelik S. G.<sup>1</sup>, Vasilyeva L. V.<sup>2</sup>, Klyushnikov N. I.<sup>3</sup>, Golovina N. I.<sup>1</sup>, Tatarintseva Yu. V.<sup>1</sup>, Lykov Yu. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belgorod State National Research University. Belgorod; <sup>2</sup>N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh; <sup>3</sup>Voronezh City Clinical Hospital of emergency medical care № 8. Voronezh; <sup>4</sup>Institute of Advanced Training of the FMBA. Moscow, Russia

**Aim.** To compare the effectiveness of telmisartan and perindopril in the treatment of elderly patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS) who have suffered ischemic stroke (IS).

**Material and methods.** 92 elderly patients with AH and MS who underwent IS (mean 68±4 years) were examined. Patients were randomly divided into pharmacotherapy groups: 47 patients took telmisartan (80 mg/day) and 45 — perindopril (10 mg/day). Fasting plasma glucose levels, insulin, leptin, total cholesterol, triglycerides, high- and low- density lipoprotein cholesterol were determined, the HOMA-IR index was calculated, and daily monitoring was performed. Statistical processing was carried out using STATISTICA 10.0. The indicators are presented in the form of the median, interquartile ranges of Me (Q25%; Q75%), and mean ±SD. The comparison was carried out using the Wilcoxon rank criterion. The differences are significant at p<0,05.

**Results.** After 12 months of observation in the telmisartan group, there was a significant decrease in the average daily systolic blood pressure (BPs) from 152 (146; 156) to 129 (125; 134) mm Hg (p<0,01) and diastolic blood pressure from 89 (83; 96) to 76 (72; 84) mm Hg (p<0,05); reduction of HOMA-IR from 4,1 (3,3; 5,0) to 3,2 (2,7; 3,6) units (p<0,01), leptin from 14,3 (10,2; 17,7) to 11,7 (10,8; 13,6) ng/ml (p<0,01), triglycerides from 2,25 (1,90; 2,53) up to 2,05 (1,84; 2,05) mmol/l (p<0,05). In the perindopril group, BPs decreased from 149 (144; 154) to 137 (131; 142) mm Hg (p<0,05), HOMA-IR (p=0,059), leptin from 14,4 (10,3; 18,0) to 13,0 (12,3; 13,8) ng/ml (p<0,05), triglycerides (p=0,056).

**Conclusion.** Elderly patients with hypertension on the background of MS and a history of IS had significantly decreased BPs and BPd (according to the results of daily monitoring) after 12 months of tel-

misartan pharmacotherapy, decreased insulin resistance and the level of leptin and triglycerides in the blood serum.

**Keywords:** arterial hypertension, metabolic syndrome, telmisartan, perindopril.

**Relationships and Activities:** none.

Osipova O. A. \* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Il'nitsky A. N. ORCID: 0000-0002-1090-4850, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Gorelik S. G. ORCID: 0000-0001-5288-9874, Vasilyeva L. V. ORCID: 0000-002-9900-556X, Klyushnikov N. I. ORCID: 0000-0001-6337-7129, Golovina N. I. ORCID: 0000-0002-8203-3038, Tatarintseva Yu. V. ORCID: 0000-0001-6599-7276, Lykov Yu. A. ORCID: 0000-0002-4185-5502.

\*Corresponding author: osipova@bsu.edu.ru

**Received:** 16/08-2022

**Revision Received:** 07/09-2022

**Accepted:** 23/09-2022

**For citation:** Osipova O. A., Il'nitsky A. N., Gosteva E. V., Gorelik S. G., Vasilyeva L. V., Klyushnikov N. I., Golovina N. I., Tatarintseva Yu. V., Lykov Yu. A. Advantages of telmisartan pharmacotherapy in elderly patients with arterial hypertension and metabolic syndrome who have suffered an ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3390. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3390. EDN SAZVMK

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИИ — ишемический инсульт, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Me — медиана, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, HOMA-IR — индекс ИР, Δ — изменение показателя.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Результаты клинических работ свидетельствуют, что ключевую роль в патогенезе метаболического синдрома играет резистентность к инсулину, которая, в свою очередь, способствует развитию и прогрессированию артериальной гипертензии. Ожирение повышает уровень лептина, что увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Работа показала, что у пожилых больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, перенесших ишемический инсульт, через 12 мес. фармакотерапии с применением телмисартана достигнуто снижение и стабилизация систолического и диастолического артериального давления (по результатам суточного мониторирования), а также уменьшение инсулинорезистентности, уровня лептина и триглицеридов в сыворотке крови.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The results of clinical studies indicate that insulin resistance plays a key role in the pathogenesis of metabolic syndrome, which, in turn, contributes to the development and progression of hypertension. Obesity increases leptin levels, which increases the risk of cardiovascular complications.

#### What might this study add?

- The work showed that in elderly patients with arterial hypertension and metabolic syndrome who have suffered an ischemic stroke, after 12 months of pharmacotherapy with telmisartan, a decrease and stabilization of systolic and diastolic blood pressure was achieved (according to the results of daily monitoring), as well as a decrease in insulin resistance, the level of leptin and triglycerides in blood serum.

## Введение

Среди лиц старшего возраста артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых значимых и распространенных хронических заболеваний, обуславливающих высокий уровень инвалидизации и госпитализации. Распространенность АГ среди лиц старше 60 лет достигает 60% [1].

В развитии АГ важную роль играют многие факторы, включая генетическую и вторичную этиологию, однако ~60% факторов риска развития АГ связаны именно с метаболическими нарушениями [2-4]. Кроме того, метаболические факторы риска могут вызывать сосудистую дисфункцию и сосудистое поражение, нарушение реологических свойств крови, что способствует тромбообразованию и нарушению микроциркуляции жизненно важных органов, особенно у лиц с генетической предрасположенностью [5]. Этим обусловлено наиболее раннее и тяжелое поражение органов-мишеней у больных АГ с метаболическим синдромом (МС). Ожирение у лиц, страдающих АГ, в 7 раз чаще приводит к развитию острого нарушения мозгового кровообращения по сравнению с общей популяцией [6].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с повышением продукции ангиотензина II является важным нейрогуморальным механизмом, способствующим развитию АГ и МС. Ключевую роль в патогенезе МС играет резистентность к инсулину, которая, в свою очередь, способствует развитию АГ из-за снижения сосудорасширяющего эффекта инсулина [7].

Висцеральная жировая ткань считается метаболически активной, открытие эндокринных и иммунных свойств адипоцитов обеспечило дальнейшее понимание механизма развития МС. Показано, что адипокины, высвобождаемые из висцеральной жировой ткани, связаны с МС и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Лептин представляет собой адипокин, который контролирует энергетический гомеостаз, опосредованный гипоталамусом. При ожирении повышается уровень лептина, а более высокие уровни лептина напрямую коррелируют с повышенным сердечно-сосудистым риском [8]. Содержание лептина в крови тесно коррелирует с индексом массы тела, артериальным давлением (АД), концентрацией ангиотензина-II. Наличие причинной связи между гиперлептинемией, повышенной активностью симпатической нервной системы и АГ у пациентов с ожирением подтверждается нашло свое подтверждение в работе Исламовой М. С. и др. [9].

Доказано, что лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) предотвращает прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. у больных АГ с МС [10, 11]. И если

с классами антигипертензивных препаратов, которые имеют преимущества у пациентов с АГ и МС, есть определенность, то в отношении конкретных их представителей, особенно у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ), она отсутствует. В исследованиях SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study), FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) показано, что лечение иАПФ снижает риск развития повторного мозгового инсульта, ишемических событий, госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Среди иАПФ с высокой липофильностью наиболее изученными при лечении АГ и МС являются периндоприл [12]. Наиболее липофильным БРА в настоящий момент является телмисартан, что способствуют его максимальной абсорбции и проникновению в ткани с одновременной блокадой

Таблица 1

Клинико-лабораторные характеристики больных АГ и МС, после перенесенного ИИ

Показатель	Телмисартан, n=47	Периндоприл, n=45
Мужчины/женщины, n	26/21	26/19
Возраст, лет	68±4	68±4
Длительность АГ, лет	15±4	14±6
АГ 1 степени, n (%)	38 (80,9)	37 (82,2)
АГ 2 степени, n (%)	9 (19,1)	8 (17,8)
ЧСС, уд./мин	73 (65; 77)	76 (68; 79)
ОТ, см	107 (101; 113)	106 (100; 112)
ОТ/ОБ	1,06 (1,02; 1,09)	1,05 (0,99; 1,10)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32,3 (27,9; 34,6)	32,4 (27,5; 34,5)
NIHSS, балл	5 (3, 7)	5 (3, 7)
Длительность АГ, лет	17 (13; 20)	15 (12; 19)
ФВ ЛЖ, %	60 (56; 64)	59 (55; 63)
Курение, n (%)	19 (40,4)	18 (40)
HbA <sub>1c</sub> , %	6,8 (6,2; 7,2)	6,7 (6,1; 7,1)
Креатинин, мкмоль/л	78 (70; 88)	77 (67; 85)
НТГ, n (%)	38 (80,9)	36 (80)

Примечание: данные представлены в виде [Me (Q25; Q75)] или (M±SD), p>0,05 для всех показателей, АГ — артериальная гипертензия, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NIHSS — National Institute of Health Stroke Scale (шкала оценки тяжести инсульта), HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

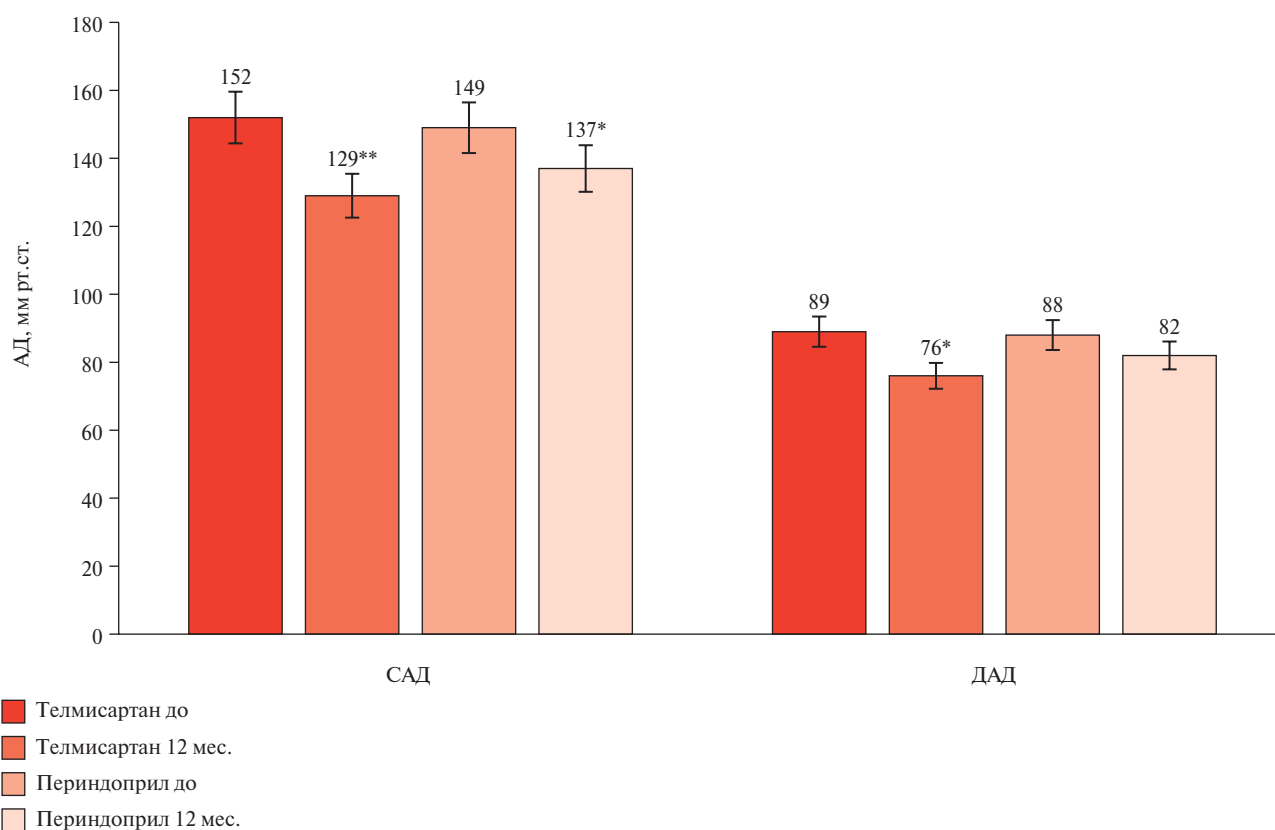


Рис. 1 Уровень среднесуточного САД и ДАД исходно и через 12 мес. фармакотерапии в группах телмисартана и периндоприла. Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  — до лечения и через 12 мес. терапии каждой группы. АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

как системной, так и тканевой РААС. Было обнаружено, что члены подсемейства ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), являются ключевыми регуляторами метаболизма и сосудистой функции. Подтип PPAR $\gamma$  является наиболее изученным ядерным рецептором, который участвует в контроле энергетического баланса, гомеостаза глюкозы и липидов. Показано, что телмисартан, помимо блокирования АТ1-рецепторов, обладает частичной активностью PPAR $\gamma$ -агониста, активируя 25-30% рецептора [13].

Цель работы — сравнение эффективности применения телмисартана и периндоприла при лечении пожилых больных АГ и МС, перенесших ИИ.

## Материал и методы

Исследование проводилось с 01.2020г по 12.2021г на базе НИУ БелГУ, неврологического отделения ОАГУЗ "Белгородская областная клиническая больница Святого Иоасафа" и неврологического отделения БУЗ ВО "Воронежская городская больница скорой медицинской помощи № 8". С соблюдением этических норм обследовано 92 больных АГ 1-2 ст., 3 стадии, риск IV с МС, пожилого возраста (60-74 года, средний возраст  $68 \pm 4$  лет) перенесших ИИ, из них 39 (42,4%) женщин и 53 (57,6%) мужчины.

Критерии включения в исследование:

- 1) АГ 1-2 ст., 3 стадии, риск IV,
- 2) наличие МС,
- 3) перенесенный 6-9 мес. назад ИИ,
- 4) больные, не достигшие целевых уровней АД на предыдущей терапии,
- 5) отсутствие лечения препаратами, влияющими на PPAR $\gamma$ -рецепторы.

Критерии невключения: хроническая декомпенсированная сердечная недостаточность, острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, сахарный диабет, отказ от участия в исследовании.

Все больные, включенные в исследование, получали идентичную комплексную терапию — статинотерапию в максимально переносимых дозах (средняя доза препарата в исследовании составила  $38 \pm 6$  мг/сут.), ацетилсалициловую кислоту (75 мг/сут.), цитиколин (1000 мг/сут.). Базовая гипотензивная терапия включала в себя амлодипин 10 мг/сут., нерегулярный прием иАПФ (эналаприл 10-20 мг/сут., лизиноприл 5-10 мг/сут.) и эпизодический прием моксонидина при повышении АД. При включении в исследование пациентам проведена смена блокатора РААС и случайным образом назначены: 47 (51%) больным телмисартан и 45 (49%) больным — периндоприл. Промежуточная оценка, коррекция и титрование доз медикаментозной терапии (контроль частота сердечных сокращений, АД, клиническое состояние пациента, наличие побочных эффектов) проводились через 14 и 30 сут.

Биохимические показатели крови больных АГ и МС, перенесших ИИ, исходно и через 12 мес. фармакотерапии [Me (Q25%, Q75%)]

Показатель	Телмисартан, n=47		Периндоприл, n=45	
	Исходно	12 мес.	Исходно	12 мес.
НОМА-IR	4,1 (3,3; 5,0)	3,2 (2,7; 3,6)**	4,0 (3,2; 4,8)	3,8 (3,2; 4,5)
Лептин, нг/мл	14,3 (10,2; 17,7)	11,7 (10,8; 13,6)**	14,4 (10,3; 18,0)	13,0 (12,3; 13,8)*
Общий ХС, ммоль/л	5,3 (4,2; 6,0)	4,6 (4,1; 5,1)*	5,3 (4,1; 6,0)	4,6 (4,1; 5,1)*
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 (2,2; 2,8)	1,9 (1,4; 2,4)**	2,5 (2,2; 2,8)	1,93 (1,4; 2,4)**
ХС ЛВП, ммоль/л	1,09 (1,04; 1,17)	1,18 (1,19; 1,29)*	1,07 (1,01; 1,13)	1,16 (1,06; 1,19)*
ТГ, ммоль/л	2,3 (1,9; 2,5)	2,0 (1,8; 2,1)*	2,2 (1,9; 2,4)	2,1 (1,9; 2,2)

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  — между показателями до и после лечения в каждой группе; ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, НОМА-IR — индекс ИР.

от начала лечения. Суточная доза телмисартана в исследовании составила 80 мг/сут., периндоприла — 10 мг/сут.

Пациенты подписывали информированное согласие на участие в проводимом исследовании и были обследованы на двух этапах: 1-2 сутки госпитализации и через 12 мес.

У всех пациентов стандартными методами определяли уровни глюкозы плазмы натощак, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Индекс инсулинорезистентности (ИР) (НОМА-IR) рассчитывали по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак} / 22,5$  (норма  $< 2,77$ ). Уровень инсулина в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом. Уровень лептина определяли иммуноферментным методом (ЗАО "Вектор Бест", Россия) на анализаторе АИФР-01 Униплан (Россия). Референсными значениями инсулина считали диапазон 2,6-10,4 мкЕД/мл, лептина для мужчин — 2-5,6 нг/мл, для женщин — 3,7-11,1 нг/мл. Суточное мониторирование электрокардиограммы и АД проводили с помощью монитора "Кардиотехника-04-АД-3(М)" (СПб, Россия). Для определения уровня неврологического дефицита после перенесенного инсульта применяли шкалу оценки тяжести инсульта NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Для проверки распределений на нормальность использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Me (Q25; Q75)], непрерывные количественные показатели, имевшие нормальное распределение, выражали в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение проводили с помощью критерия Вилкоксона. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

После рандомизации по критерию проводимой фармакотерапии группы больных АГ и МС после перенесенного ИИ полностью сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам (таблица 1).

Результаты снижения уровня систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) по данным суточного мониторирования АД через 12 мес. фармакотерапии в исследуемых группах больных АГ и МС, после перенесенного ИИ представлены на рисунке 1.

При межгрупповом сравнении результатов мониторирования АД через 12 мес. фармакотерапии выявлено более значимое на 7,1% ( $p < 0,05$ ) снижение среднесуточного САД, среднесуточное ДАД на 7,8% ( $p < 0,05$ ) при применении телмисартана по сравнению с периндоприлом. Целевой уровень САД достигнут у всех больных, ДАД у 40 больных (85,1%) в группе телмисартана.

Исходный уровень изучаемых биохимических показателей и через 12 мес. фармакотерапии представлены в таблице 2.

При межгрупповом сравнении через 12 мес. фармакотерапии у больных АГ с МС на фоне перенесенного ИИ показано более выраженное снижение индекса НОМА-IR (17,0%,  $p < 0,01$ ), лептина (8,5%,  $p < 0,05$ ) и ТГ (8,5%,  $p < 0,05$ ) в группе телмисартана. Снижение уровней общего ХС, ХС ЛНП и повышение уровня ХС ЛВП зафиксировано в обеих группах больных. При этом межгрупповые различия по данным показателям не достигли статистической значимости. В обеих группах больных через 12 мес. фармакотерапии выявлена положительная корреляция между уровнем лептина и индексом массы тела ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,02$  в группе телмисартана и  $r = 0,37$ ,  $p = 0,04$  в группе периндоприла), окружностью талии ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,03$  и  $r = 0,39$ ;  $p = 0,04$ ), индексом НОМА-IR ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,04$  и  $r = 0,40$ ;  $p = 0,04$ ), уровнем ТГ ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,03$  и  $r = 0,40$ ;  $p = 0,04$ ).

## Обсуждение

МС представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических нарушений, включающих АГ, ИР, нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение и атерогенную дислипидемию. Выбор лекарственных

препаратов в настоящем исследовании соответствуют рекомендациями по применению блокаторов РААС в качестве средств первой линии у пациентов АГ с МС [10, 14]. Кроме того, в работах Wu X, et al. (2010) установлено, что телмисартан обладает защитным действием при ишемическом повреждении нейронов [15]. Доказана высокая эффективность телмисартана при лечении больных, перенесших ИИ [16]. Эффективность и безопасность применения периндоприла у больных АГ, в т.ч. с МС была продемонстрирована в работах отечественных ученых [17, 18].

В двух сравнительных исследованиях, в которых в качестве первичной конечной точки оценивалось снижение АД, телмисартан показал несколько лучшую антигипертензивную эффективность, чем периндоприл [19, 20]. В настоящем исследовании установлено, что у больных пожилого возраста с АГ на фоне МС, перенесших ИИ, телмисартан через 12 мес. терапии более значимо снижал уровень АД с достижением целевых уровней. В 12-недельном исследовании EVERESTE (Evaluation de l'Efficacite RESiduelle du TELmisartan) с участием 441 пациента было обнаружено, что минимальное ДАД было значительно ниже в группе телмисартана, чем в группе периндоприла при самостоятельном измерении и клиническом измерении АД. Аналогичные данные наблюдались для минимального САД [19]. Полученные в настоящей работе результаты согласуются с литературными данными и могут быть экстраполированы на больных пожилого возраста с АГ на фоне МС, перенесших ИИ. В другом проспективном рандомизированном исследовании, в котором 60 пациентов с АГ легкой и средней степени тяжести получали телмисартан или периндоприл в течение 6 нед. [20], более значимое снижение САД и ДАД определено в группе больных, принимавших телмисартан. Значительно бóльшая доля больных в группе телмисартана по сравнению с таковыми в группе периндоприла (66,6 vs 46,6%, соответственно;  $p < 0,05$ ) достигла 24-часовых значений ДАД  $< 85$  мм рт.ст.

В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с АГ также наблюдался лучший контроль АД при применении телмисартана по сравнению с периндоприлом и другими иАПФ [21]. В настоящем исследовании продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность проводимой терапии у больных пожилого возраста с АГ, МС после перенесенного ИИ, что было подтверждено достижением целевого уровня АД у всех больных, принимавших телмисартан. Оба препарата обеспечивали устойчивую 24-часовую эффективность, что также важно, как и степень снижения АД в профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [22, 23].

Важным достоинством иАПФ и БРА является способность уменьшать ИР [24]. В метаанализе, включавшем 21 рандомизированное клиническое исследование, показано, что телмисартан может уменьшить ИР в большей степени, чем другие сартаны [25]. Установлено, что телмисартан уменьшал резистентность к инсулину, вызванную ожирением, путем подавления стресса эндоплазматического ретикулума за счет активации сигнального пути аденозинмонофосфат (АМР)-активируемой протеинкиназы [26]. Продemonстрировано, что даже краткосрочное лечение телмисартаном больных АГ с МС уменьшало резистентность к инсулину [27]. В нашем исследовании показано, что эти данные также могут быть отнесены и к больным пожилого возраста с АГ, МС, после перенесенного ИИ, т.к. разница между группой телмисартана и периндоприла в снижении индекса НОМА-IR составила 17,0% ( $p < 0,01$ ).

Показано, что лечение телмисартаном не только снижает АД; через 12 мес. значительно снизился уровень ТГ в сыворотке крови и улучшился липидный обмен у пациентов с АГ [28]. В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании пациентов с АГ и сахарным диабетом было продемонстрировано достоверное снижение АД, нормализация уровней инсулина, глюкозы плазмы крови натощак, гликированного гемоглобина, ХС, ТГ, ХС ЛВП в группе больных, принимавших телмисартан в дозе 40 мг/сут. [29]. В проспективном многоцентровом исследовании STAR (Saga Telmisartan Aggressive Research) проведена оценка эффективности лечения телмисартаном в течение 6 мес. у 197 пациентов с АГ [30], уровни ТГ были снижены с  $270 \pm 199$  до  $175 \pm 74$  мг/дл ( $p < 0,005$ ). Эти результаты свидетельствуют, что телмисартан может оказывать благоприятное влияние на метаболизм липидов и глюкозы, в дополнение к снижению АД.

В нашем исследовании плеiotропный эффект телмисартана в снижении уровня ТГ на 8,9% установлен в группе больных пожилого возраста с АГ и МС после перенесенного ИИ. По нашему мнению, данный плеiotропный эффект телмисартана связан с выявленным его влиянием на PPAR-рецепторы [31].

Ожирение, как основной компонент МС, представляет собой важнейший фактор риска развития резистентности к лептину. Лептин регулирует чувство сытости, расход энергии, воспаление, функцию эндотелиальных клеток и секрецию инсулина. Доказано, что составляющие МС, такие как дислипидемия, резистентность к инсулину и ожирение, коррелируют с повышенным уровнем лептина [32]. Повышенный уровень лептина, рассматриваемый, как правило, в дополнение к другим традиционным факторам риска, вызывает увеличение выработки альдостерона,

что приводит к повышению АД и более высокому кардиометаболическому риску у больных АГ, связанной с ожирением [31, 33]. Наше исследование продемонстрировало наличие положительной корреляционной связи между гиперлептинемией и ожирением (в т.ч. абдоминальным), ИР (индексом НОМА-IR), гипертриглицеридемией. Исследование Werida R, et al. (2020) было направлено на оценку влияния периндоприла по сравнению с эналаприлом на профиль адипокинов у лиц с АГ. Результаты показали превосходство периндоприла по снижению уровня лептина [34].

В рандомизированном исследовании была проанализирована выборка из 65 пациентов с избыточной массой тела и ожирением с легкой и умеренной АГ, принимавших телмисартан и олмесартан. Доказано, что уровень лептина значительно снижался только в группе больных, принимавших телмисартан, — на 7,39 нг/мл (95% доверительный интервал: 1,47-13,31) [35]. Отсутствие данных у пациентов пожилого возраста, перенесших ИИ, легло в основу настоящего исследования. Была изучена динамика уровня лептина у больных пожилого возраста с АГ и МС, перенесших ИИ. Через 12 мес.

фармакотерапии телмисартаном установлено на 8,5% более выраженное снижение уровня лептина, чем при лечении периндоприлом ( $p < 0,05$ ), что подтверждает высокую эффективность телмисартана в нормализации как углеводного, так и жирового обмена в изучаемой когорте больных.

## Заключение

Анализ результатов суточного мониторирования АД позволил установить, что у больных пожилого возраста с АГ на фоне МС после перенесенного ИИ при применении телмисартана достигнут целевой уровень САД и ДАД.

Длительная фармакотерапия телмисартаном приводит к более выраженному снижению ИР по сравнению с периндоприлом ( $\Delta 17,0\%$ ,  $p < 0,01$ ).

При оценке липидного обмена выявлено более значимое влияние телмисартана по сравнению с периндоприлом на уровень лептина ( $\Delta 8,5\%$ ,  $p < 0,05$ ) и ТГ ( $\Delta 8,5\%$ ,  $p < 0,05$ ).

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Zaharova AS. Arterial hypertension in older age groups. The role of senile asthenia syndrome. Modern problems of science and education. 2020;(5):148. (In Russ.) Захарова А.С. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. Роль синдрома старческой астении. Современные проблемы науки и образования. 2020; (5):148. doi:10.17513/spno.30202.
- Polozova EI, Puzanova EV, Ses'kina AA. Features of arterial hypertension in patients with metabolic disorders. Modern problems of science and education. 2019;(3):179. (In Russ.) Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А. Особенности артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями. Современные проблемы науки и образования. 2019;(3):179. EDN DRWKLK.
- Moskalenko MI, Milanova SN, Ponomarenko IV, et al. Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes with the development of arterial hypertension in men. Kardiologiya. 2019;59(7S):31-9. (In Russ.) Москаленко М.И., Миланова С.Н., Пономаренко И.В. и др. Изучение ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. Кардиология. 2019;59(7S):31-9. doi:10.18087/cardio.2598.
- Bushueva OYu. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes are associated with predisposition to arterial hypertension. Research Results in Biomedicine. 2020;6(4):447-56. doi:10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-1.
- Kobzeva KA, Shilenok IV, Belykh AE, et al. C9orf16 (BBLN) gene, encoding a member of Hero proteins, is a novel marker in ischemic stroke risk. Research Results in Biomedicine. 2022;8(3):278-92. doi:10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-2.
- Vitt SV, Kadyrova IA. Metabolic syndrome as a risk factor of ischemic stroke. Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2017;(4):103-9. (In Russ.) Витт С.В., Кадырова И.А. Метаболический синдром как фактор риска ишемического инсульта. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2017;(4):103-9. EDN YOSMKN.
- Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(6):41-81. (In Russ.) Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(6):41-81. EDN RSYQYP.
- Borodkina DA, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, et al. Leptin resistance: unsolved diagnostic issues. Problemy Endokrinologii. 2018;64(1):62-6. (In Russ.) Бородкина Д.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики. Проблемы эндокринологии. 2018;64(1):62-6. doi:10.14341/probl8740.
- Islamova MS, Sabirov MA, Daminova KM. The role of leptin as a biomarker of early kidney damage in obese patients. Lechaschi Vrach. 2022;1(25):42-5. (In Russ.) Исламова М.С., Сабиров М.А., Даминова К.М. Роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных с ожирением. Лечащий Врач. 2022;1(25):42-5. doi:10.51793/OS.2022.25.1.008.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Osipova OA, Gosteva EV, Belousova ON, et al. Effect of angiotensin II receptor blocker therapy on markers of fibrosis and immune inflammation in hypertensive patients with chronic kidney disease after ischemic stroke. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):3078. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Белусова О.Н. и др. Влияние фармакотерапии блокаторами

- рецепторов ангиотензина II на маркеры фиброза и иммунного воспаления у больных гипертонической болезнью на фоне хронической болезни почек после перенесенного ишемического инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3078. doi:10.15829/1728-8800-2021-3078.
12. Nedogoda SV, Chalyabi TA, Salasyuk AS, et al. Algorithm for selection of antihypertensive treatment in patients with metabolic syndrome and hypertension. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2013;(9):56-64. (In Russ.) Недогода С. В., Чаляби Т. А., Саласюк А. С. и др. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии. Медицинский совет. 2013;(9):56-64. doi:10.21518/2079-701X-2013-9-56-64.
  13. Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, et al. Anti-Diabetic Effect of Telmisartan Through its Partial PPAR $\gamma$ -Agonistic Activity. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:3627-35. doi:10.2147/DMSO.S265399.
  14. Runikhin AY, Ragozin AK, Tkacheva ON. Treatment of hypertension in metabolic syndrome. Russ Med J Cardiology. 2016;9:579-84. (In Russ.) Рунихин А. Ю., Рагозин А. К., Ткачева О. Н. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. РМЖ. 2016;9:579-84.
  15. Wu X, Kihara T, Hongo H, et al. Angiotensin receptor type 1 antagonists protect against neuronal injury induced by oxygen-glucose depletion. Br J Pharmacol. 2010;161(1):33-50. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00840.x.
  16. Smirnova MD, Fofanova TV. Prolonged Use Sartans in Ambulatory Practice: Telmisartan and Its Advantages in the Treatment of Patients with Cardiovascular Diseases Effektivnaya farmakoterapiya. 2019;15(20):28-34. (In Russ.) Смирнова М. Д., Фофанова Т. В. Длительное применение сартанов в амбулаторной практике: телмисартан и его возможности при лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(20):28-34. doi:10.33978/2307-3586-2019-15-20-28-34.
  17. Mychka VB, Masenko VP, Flegontova NV, et al. Perindopril metabolic effects and organo-protective action in metabolic syndrome patients. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007;6(2):34-41. (In Russ.) Мычка В. Б., Масенко В. П., Флегонтова Н. В. и др. Метаболические эффекты и органопротективное действие периндоприла у больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(2):34-41. EDN IJVVZP.
  18. Morozova TE, Gontarenko SV, Kuz'mina ER. Principles of choice of an angiotensin-converting enzyme inhibitor: Specific features of perindopril. Terapevticheskiy Arkhiv. 2014;86(9):115-8. (In Russ.) Морозова Т. Е., Гонтаренко С. В., Кузьмина Е. Р. Принципы выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Особенности периндоприла. Терапевтический архив. 2014; 86(9):115-8.
  19. Ragot S, Ezzaher A, Meunier A, et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. J Hum Hypertens. 2002;16(12): 865-73. doi:10.1038/sj.jhh.1001494.
  20. Nalbantgil I, Nalbantgil S, Ozerkan F, et al. The efficacy of telmisartan compared with perindopril in patients with mild-to-moderate hypertension. Int J Clin Pract Suppl. 2004;(145):50-4.
  21. Zou Z, Xi GL, Yuan HB, et al. Telmisartan versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hum Hypertens. 2009;23(5):339-49. doi:10.1038/jhh.2008.132.
  22. Badejnikova KK, Mamedov MN. The main points of the European guidelines for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice (a review of literature). Profilakticheskaya Meditsina. 2014;17(4):25-32. (In Russ.) Бадейникова К. К., Мамедов М. Н. Основные положения Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (обзор литературы). Профилактическая медицина. 2014;17(4):25-32.
  23. Wang JG, Pimenta E, Chwallek F. Comparative review of the blood pressure-lowering and cardiovascular benefits of telmisartan and perindopril. Vasc Health Risk Manag. 2014;10:189-200. doi:10.2147/VHRM.S59429.
  24. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical recommendations Ed. Dedov I. I., Shestakova M. V. 7-issue. Saharnyy diabet. 2015;18(1):1-112. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации/под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В. 7-й вып. Сахарный диабет. 2015;18(1):1-112.
  25. Wang Y, Qiao S, Han DW, et al. Telmisartan Improves Insulin Resistance: A Meta-Analysis. Am J Ther. 2018;25(6):e642-51. doi:10.1097/MJT.0000000000000733.
  26. Huang Y, Li Y, Liu Q, et al. Telmisartan attenuates obesity-induced insulin resistance via suppression of AMPK mediated ER stress. Biochem Biophys Res Commun. 2020;523(3):787-94. doi:10.1016/j.bbrc.2019.12.111.
  27. Kiyici S, Guclu M, Budak F, et al. Even Short-Term Telmisartan Treatment Ameliorated Insulin Resistance But Had No Influence on Serum Adiponectin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome. Metab Syndr Relat Disord. 2019;17(3):167-72. doi:10.1089/met.2018.0129.
  28. Aoki A, Ogawa T, Sumino H, et al. Long-term effects of telmisartan on blood pressure, the renin-angiotensin-aldosterone system, and lipids in hypertensive patients. Heart Vessels. 2010;25(3):195-202. doi:10.1007/s00380-009-1186-6.
  29. Ozaki N, Nomura Y, Sobajima H, et al. Comparison of the effects of three angiotensin II receptor type 1 blockers on metabolic parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Intern Med. 2010;21(3):236-9. doi:10.1016/j.ejim.2010.01.014.
  30. Inoue T, Morooka T, Moroe K, et al. Effect of telmisartan on cholesterol levels in patients with hypertension — Saga Telmisartan Aggressive Research (STAR). Horm Metab Res. 2007;39(5):372-6. doi:10.1055/s-2007-976544.
  31. D'Elia L, Giaquinto A, de Simone G, et al. Leptin levels predict the development of left ventricular hypertrophy in a sample of adult men: the Olivetti Heart Study. J Hypertens. 2021;39(4):692-7. doi:10.1097/HJH.0000000000002687.
  32. Kain D, Simon AJ, Greenberg A, et al. Cardiac leptin overexpression in the context of acute MI and reperfusion potentiates myocardial remodeling and left ventricular dysfunction. PLoS One. 2018;13(10):e0203902. doi:10.1371/journal.pone.0203902.
  33. Chen M-C, Wang J-H, Lee C-J, et al. Association between hyperleptinemia and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. Ther Clin Risk Manag. 2018;14:1855. doi:10.2147/TCRM.S172231.
  34. Werida R, Khairat I, Khedr L, et al. Comparative effects of enalapril versus perindopril on serum levels of leptin and adiponectin in hypertensive patients. Acta Cardiol. 2020;75(6):551-6. doi:10.1080/00015385.2019.1636533.
  35. de Luis DA, Conde R, González-Sagrado M, et al. Effects of telmisartan vs olmesartan on metabolic parameters, insulin resistance and adipocytokines in hypertensive obese patients. Nutr Hosp. 2010;25(2):275-9.