

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

Осипова О. А.¹, Гостева Е. В.², Белоусова О. Н.¹, Голивец Т. П.¹, Чефранова Ж. Ю.¹,
Лыков Ю. А.¹, Хачатуров А. Н.², Головина Н. И.¹

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Белгород;

²ФГАОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». Воронеж, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ влияния фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (азилсартан, телмисартан) на динамику маркеров фиброза и иммунного воспаления у больных гипертонической болезнью (ГБ) на фоне хронической болезни почек (ХБП) после перенесенного ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. В исследование включено 76 больных ГБ в возрасте 60-74 лет (средний возраст 66±5 лет), имеющих ХБП, перенесших ИИ. Пациенты рандомизированы случайным образом на группы фармакотерапии: 38 больных в группу телмисартана и 38 больных — азилсартана. Контрольную группу составили 20 человек (средний возраст 63±2 года) с ГБ, без ХБП и ИИ в анамнезе. Уровни матриксной металлопротеиназы 9 типа (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1) определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA Kit, США); уровень интерлейкина-1β (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерферона γ (ИНФ-γ), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1) — ЗАО «Вектор-Бест», Россия.

Результаты. Применение азилсартана в течение 6 мес. привело к снижению уровня ММП-9 на 19,9% (p<0,01), ТИМП-1 — на 7,5% (p<0,05); ИЛ-1β — на 7,8%, ФНО-α — на 13,5%, ИНФ-γ — на 7,1%, MCP-1 — на 13% (p<0,05). При применении телмисартана уровень ММП-9 снизился на 39,1% (p<0,01), ТИМП-1 — на 16,4%, ИЛ-1β — на 10,1% (p<0,05), ФНО-α — на 20,8% (p<0,01), ИНФ-γ — на 14,6% (p<0,05), MCP-1 — на 21,3% (p<0,01). При межгрупповом сравнении установлено, что при применении телмисартана динамика снижения уровня ММП-9 была на 19,2% (p<0,01), ТИМП-1 на 7,2%

(p<0,05), ФНО-α на 7,3% (p<0,05), ИНФ-γ на 7,5% (p<0,05), MCP-1 на 8,3% (p<0,05) более выражена, чем при применении азилсартана. При применении телмисартана СКФ увеличивалась более значительно (на 14,2%, p<0,05) по сравнению с азилсартаном.

Заключение. Фармакотерапия телмисартаном у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного инсульта через 6 мес. сопровождалась более выраженным снижением маркеров фиброза миокарда (ММП-9, ТИМП-1), иммунного воспаления (ФНО-α, ИНФ-γ, MCP-1) и улучшением функции почек по сравнению с азилсартаном.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек, ишемический инсульт, телмисартан, азилсартан.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/10-2021

Рецензия получена 27/10-2021

Принята к публикации 01/11-2021



Для цитирования: Осипова О. А., Гостева Е. В., Белоусова О. Н., Голивец Т. П., Чефранова Ж. Ю., Лыков Ю. А., Хачатуров А. Н., Головина Н. И. 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

Effect of angiotensin II receptor blocker therapy on markers of fibrosis and immune inflammation in hypertensive patients with chronic kidney disease after ischemic stroke

Osipova O. A.¹, Gosteva E. V.², Belousova O. N.¹, Golivets T. P.¹, Chefranova J. Yu.¹, Lykov Yu. A.¹, Khachaturov A. N.², Golovina N. I.¹

¹Belgorod State National Research University. Belgorod; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Aim. To compare the effect of angiotensin II receptor blocker therapy (azilsartan, telmisartan) on fibrosis and immune inflammation markers

in hypertensive patients with chronic kidney disease (CKD) after ischemic stroke (IS).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

Тел.: +7 (915) 575-89-69

[Осипова О. А. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Белоусова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6862-0829, Голивец Т. П. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-5308-8072, Чефранова Ж. Ю. — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Медицинского института, ORCID: 0000-0002-2106-7461, Лыков Ю. А. — ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Медицинского института, ORCID: 0000-0002-4185-5502, Хачатуров А. Н. — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-5183-4273, Головина Н. И. — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-8203-3038].

Material and methods. The study included 76 hypertensive patients aged 60-74 years (mean age, 66±5 years) with CKD after IS. Patients were randomly divided into following pharmacotherapy groups: 38 patients — telmisartan group; 36 patients — azilsartan group. The control group consisted of 20 hypertensive people (mean age, 63±2 years) without a history of CKD and IS. The levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA Kit, USA). The levels of interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor α (TNF-α), interferon γ (INF-γ), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) were assessed using Vector-Best kit (Russia).

Results. Six-month azilsartan therapy led to a decrease in the levels of MMP-9 by 19,9% ($p<0,01$), TIMP-1 by 7,5% ($p<0,05$), IL-1β by 7,8%, TNF-α by 13,5%, INF-γ by 7,1%, MCP-1 by 13% ($p<0,05$). Telmisartan therapy was associated with a decrease in the levels of MMP-9 by 39,1% ($p<0,01$), TIMP-1 by 16,4%, IL-1β by 10,1% ($p<0,05$), TNF-α by 20,8% ($p<0,01$), INF-γ by 14,6% ($p<0,05$), MCP-1 by 21,3% ($p<0,01$). Intergroup comparison revealed more pronounced changes in the levels of MMP-9 by 19,2% ($p<0,01$), TIMP-1 by 7,2% ($p<0,05$), TNF-α by 7,3% ($p<0,05$), INF-γ by 7,5% ($p<0,05$), and MCP-1 by 8,3% ($p<0,05$) when using telmisartan compared to azilsartan. When using telmisartan, the increase in glomerular filtration rate (GFR) was 14,2% ($p<0,05$) higher compared to azilsartan.

Conclusion. Six-month telmisartan therapy in hypertensive patients with CKD after stroke was accompanied by a more pronounced decrease in markers of myocardial fibrosis (MMP-9, TIMP-1) and

immune inflammation (TNF-α, INF-γ, MCP-1) compared with azilsartan, as well as with more pronounced improvement in renal function.

Keywords: hypertension, chronic kidney disease, ischemic stroke, telmisartan, azilsartan.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Belousova O. N. ORCID: 0000-0001-6862-0829, Golivets T. P. ORCID: 0000-0002-5308-8072, Chefranova J. Yu. ORCID: 0000-0002-2106-7461, Lykov Yu. A. ORCID: 0000-0002-4185-5502, Khachaturov A. N. ORCID: 0000-0001-5183-4273, Golovina N. I. ORCID: 0000-0002-8203-3038.

*Corresponding author: osipova@bsu.edu.ru

Received: 04/10-2021

Revision Received: 27/10-2021

Accepted: 01/11-2021

For citation: Osipova O. A., Gosteva E. V., Belousova O. N., Golivets T. P., Chefranova J. Yu., Lykov Yu. A., Khachaturov A. N., Golovina N. I. 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.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3078

АД — артериальное давление, АТ — ангиотензин, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ГБ — гипертоническая болезнь, ИИ — ишемический инсульт, ИЛ-1β — интерлейкин 1β, ИНФ-γ — интерферон γ, КГ — контрольная группа, ММП-9 — металлопротеиназа 9 типа, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, ХБП — хроническая болезнь почек.

Введение

Распространенность гипертонической болезни (ГБ) среди взрослого населения составляет 30-45%, увеличиваясь с возрастом и достигая 60% у лиц >60 лет [1]. Повышенный уровень артериального давления (АД) прямо и независимо связан с частотой развития сердечнососудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, цереброваскулярных заболеваний, включая ишемический (ИИ) или геморрагический инсульты, транзиторную ишемическую атаку, и почечных заболеваний [2]. Хроническая болезнь почек (ХБП) поражает, как минимум, 10% населения мира и этот процент увеличивается с возрастом [3].

Повреждение почек является значимым прогностическим фактором при ГБ, доказана связь между выявлением альбуминурии и повышением сердечно-сосудистой смертности [4]. У больных ХБП в 10 раз увеличивается риск госпитализации по поводу ИИ и геморрагического инсульта [5]. Метаанализ 83 исследований с участием >2 млн пациентов показал, что при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на каждые 10 мл/мин/1,73 м² риск инсульта возрастает на 7%, а при увеличении альбуминурии на каждые 25 мг/ммоль — на 10% [6]. Важным представляется тот факт, что даже незначительное снижение функции

почек проявляется периферическими и центральными неврологическими осложнениями вследствие прогрессирующего воспаления, фиброза и нарастания в крови уровня уремических токсинов [7-9].

При ХБП уже на ранней стадии запускается механизм активации тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РААС) [10], в частности ангиотензина (АТ)-II, который опосредует воспаление и сосудистый фиброз [11], что делает эндотелий более уязвимым, нарушает целостность гематоэнцефалического барьера, способствуя инфильтрации лейкоцитов и адсорбции уремических токсинов центральной нервной системой [12].

Фиброз — это процесс, который характеризуется избыточным накоплением внеклеточный матрикс, что ухудшает течение как ССЗ, способствуя прогрессированию хронической сердечной недостаточности, так и ХБП [9, 13, 14]. Дополнительно активация РААС при ХБП характеризуется воспалением, индуцирующим профибротические процессы [15].

Доказано, что лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов АТ-II (БРА) обладает нефропротективным эффектом, тем самым, предотвращая прогрессирование поражения почек и улучшая течение ССЗ [16]. При лечении ИИ и его вторичной профилактике сложность представляют пациенты,

Таблица 1

Основные демографические, анамнестические, клинические и лабораторные показатели изучаемых групп пациентов

Показатель	КГ (n=20)	Телмисартан (n=38)	Азилсартан (n=36)
Мужчины/женщины (n)	8/12	16/22	14/22
Возраст, лет	63±2	65±6	66±5
САД, мм рт.ст.	167±6	170±8	169±9
ДАД, мм рт.ст.	85±6	87±10	89±8
Стенокардия I-II ФК, n (%)	4 (20)	10 (26,3)	8 (22,2)
ХСНсФВ I-II ФК, n (%)	12 (60)	26 (68,4)	25 (69,4)
Курение, n (%)	8 (40)	17 (44,7)	15 (41,7)
NIHSS, балл	-	6±3	6±3
Мочевина, ммоль/л	5,8±0,8	8,9±1,2	8,8±1,4
Креатинин, мкмоль/л	65±10	96±9	98±8
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	96±6	64±3	65±4
Альбумин/креатинин, мг/г (в моче)	23±4	53±5	52±6

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ФК — функциональный класс, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта национальных институтов США).

имеющие ХБП, которая изменяет эффект терапии [17]. Доказательства, подтверждающие эффективность и безопасность лекарственных препаратов на различных стадиях ХБП, отсутствуют, поскольку эти пациенты часто исключаются из клинических испытаний из-за проблем безопасности. Следовательно, понимание механизмов прогрессирования ХБП у больных после перенесенного инсульта и выбор фармакотерапии, направленной на профилактику прогрессирования ХБП, имеет важное значение в лечении больных этой категории.

Цель исследования — провести сравнительный анализ влияния фармакотерапии БРА (азилсартан, телмисартан) на динамику маркеров фиброза и иммунного воспаления у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе неврологического отделения ОГБУЗ “Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа” и неврологического отделения БУЗ ВО БСМП № 1 г. Воронежа. В исследование включено 76 больных ГБ в возрасте 60–74 лет (средний возраст 66±5 лет), имеющих ХБП. Критерии включения в исследование: 1) ГБ 2 ст., 3 стадии, риск 4 (очень высокий); 2) ХБП С2А2; 3) поступившие в стационар в остром периоде первого церебрального инсульта. В исследование не включали пациентов, имевших соматические заболевания в стадии декомпенсации, отказавшихся от участия в исследовании. Контрольную группу (КГ) составили 20 человек (средний возраст 63±2 года) с ГБ, без ХБП и ИИ в анамнезе. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Все больные получали идентичную комплексную терапию, направленную на коррекцию центральной и церебральной гемодинамики, нормализацию гомеостаза, улучшение перфузии ткани мозга. Пациенты с по-

мощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в STATISTICA, были разделены на подгруппы по признаку медикаментозной терапии БРА: первую группу составили больные, получавшие телмисартан (Телзап, Санофи) — 38 чел. (51,4%); вторую — получавшие азилсартан (Эдарби, STADA) — 36 чел. (49,6%). Группы были полностью сопоставимы по клинико-лабораторным характеристикам (таблица 1).

Пациенты обследованы на трех этапах. Первое исследование проведено при поступлении в стационар, второе — через 3 мес. и третье — через 6 мес. на фоне фармакотерапии. Стартовая доза телмисартана составила 40 мг/сут., азилсартана — 40 мг/сут. Промежуточная оценка медикаментозной терапии БРА (контроль частоты сердечных сокращений, АД, клиническое состояние пациента, наличие побочных эффектов) и титрование доз БРА проводилось через 14 и 30 сут. от начала лечения для коррекции медикаментозной терапии. Средняя доза телмисартана в исследовании составила 59 мг/сут., азилсартана — 58 мг/сут. Из исследования выбыли 2 больных в связи с развитием повторного инсульта.

Определение концентрации металлопротеиназы 9 типа (ММП-9), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов ELISA (Kit, США). Определение уровня интерлейкина-1β (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерферона γ (ИНФ-γ), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1) проводили с помощью набора реактивов для иммуноферментного анализа ЗАО “Вектор-Бест”, Россия.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Для проверки распределений на нормальность использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me), интерквартильных размахов (Q25; Q75), непрерывные количественные значения выражали как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD). Для зависимых переменных

Таблица 2

Уровень ММП-9, ТИМП-1 у больных ГБ на фоне ХБП
после перенесенного ИИ исходно, через 3 и 6 мес. фармакотерапии [Ме (Q25; Q75)]

Показатель	Сроки исследования	КГ	Телмисартан	Азилсартан
ММП-9, нг/мл	Исходно	108 (84; 132)	267 (224; 301)**	259 (221; 297)**
	3 мес.	-	218 (178; 276) ^{††}	223 (188; 261) [†]
	6 мес.	-	192 (153; 238) ^{§§}	216 (177; 244) ^{§§}
ТИМП-1, нг/мл	Исходно	216 (178; 256)	397 (345; 430)**	401 (350; 433)**
	3 мес.	-	360 (322; 396) [†]	371 (343; 398) [†]
	6 мес.	-	332 (285; 364) ^{§§}	364 (307; 396) [§]
ММП-9/ТИМП-1	Исходно	0,50 (0,45; 0,53)	0,67 (0,63; 0,69)*	0,65 (0,63; 0,68)*
	3 мес.	-	0,61 (0,59; 0,63) [†]	0,60 (0,59; 0,62) [†]
	6 мес.	-	0,58 (0,56; 0,59) [§]	0,59 (0,58; 0,60) [§]

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ — между исходными данными КГ и группами телмисартана и азилсартана; [†] — $p < 0,05$, ^{††} — $p < 0,01$ — между исходными данными и через 3 мес. фармакотерапии в группах телмисартана и азилсартана; [§] — $p < 0,05$, ^{§§} — $p < 0,01$ между исходными данными и через 6 мес. фармакотерапии в группах телмисартана и азилсартана.

(динамика лечения) сравнение проводили с помощью критерия Вилкоксона и критерия знаков, для несвязанных групп (распределение на подгруппы по признаку) — критерий Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Уровни ММП-9, ТИМП-1, а также их соотношение при поступлении в стационар, через 3 и 6 мес. фармакотерапии представлены в таблице 2.

У больных ГБ на фоне ХБП с ИИ, принимавших телмисартан, исходный уровень ММП-9 был в 2,5 раза выше ($p < 0,001$), ТИМП-1 — в 1,8 раза ($p < 0,001$), соотношение ММП-9/ТИМП-1 — в 1,3 раза ($p < 0,01$); у больных, принимавших азилсартан, уровень ММП-9 был в 2,4 раза выше ($p < 0,001$), ТИМП-1 — в 1,9 ($p < 0,001$) раза, соотношение ММП-9/ТИМП-1 — в 1,3 ($p < 0,01$) выше по сравнению с КГ.

Анализ влияния телмисартана на уровень ММП-9 показал, что через 3 мес. ее уровень снизился на 22,5% ($p < 0,01$), через 6 мес. — на 39,1% ($p < 0,01$) по сравнению с исходными данными. При этом установлено, что через 3 мес. терапии азилсартаном уровень ММП-9 снизился на 16,1% ($p < 0,05$), через 6 мес. приема азилсартана уровень ММП-9 снизился на 19,9% ($p < 0,01$) по сравнению с исходными данными.

При межгрупповом сравнении установлено, что через 3 мес. фармакотерапии (телмисартан, азилсартан) имело место сопоставимое снижение уровня ММП-9 в обеих группах больных. Через 6 мес. фармакотерапии более выраженное влияние на уровень ММП-9 оказывал телмисартан: на 19,2% ($p < 0,01$) по сравнению с азилсартаном.

Анализ влияния телмисартана на уровень ТИМП-1 через 3 мес. фармакотерапии (таблица 2) показал его снижение на 9,3% ($p < 0,05$), через 6 мес. — на 16,4% ($p < 0,01$) по сравнению с исход-

ными данными. Через 3 мес. терапии азилсартаном уровень ТИМП-1 снизился на 7,5% ($p < 0,05$), через 6 мес. — на 9,2% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными.

При межгрупповом сравнении через 3 мес. выявлено сопоставимое снижение ТИМП-1 в обеих группах фармакотерапии (телмисартан, азилсартан), однако через 6 мес. более значимый эффект на ТИМП-1 проявился на терапии телмисартаном: на 7,2% ($p < 0,05$) по сравнению с азилсартаном.

Значимые изменения соотношения ММП-9/ТИМП-1 отмечались через 6 мес. терапии: так в группе больных, принимавших в качестве БРА телмисартан, этот показатель снизился на 13,4% ($p < 0,05$), у принимавших азилсартан — на 9,2% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. При межгрупповом сравнении установлено сопоставимое снижение ММП-9/ТИМП-1 в обеих группах через 6 мес. фармакотерапии.

ИИ начинается с окклюзии артерии, что приводит к гипоксии, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера, инфильтрации циркулирующих клеток; все это способствует развитию воспаления. Это послужило основанием для изучения динамики уровней ИЛ-1 β , ФНО, ИНФ- γ , МСР-1 в сыворотке крови обследованных больных. Исходные значения этих показателей и их динамика через 3 и 6 мес. фармакотерапии представлены в таблице 3.

У исследуемых больных при поступлении в стационар уровень ИЛ-1 β в группах телмисартана и азилсартана был в 2,5 раза выше, чем в КГ ($p < 0,001$), ФНО- α — в 3,8 раза ($p < 0,001$), ИНФ- γ — в 2,2 раза ($p < 0,001$), МСР-1 — в 1,9 ($p < 0,001$) раза. Через 3 мес. фармакотерапии телмисартаном отмечено снижение ИЛ-1 β на 5,2% ($p > 0,05$), достоверное снижение уровня ФНО- α на 7,2% ($p < 0,05$), ИНФ- γ — на 7,8% ($p < 0,05$), МСР-1 — на 9,4% ($p < 0,05$); на фоне азилсартана снижение состави-

Таблица 3

Уровень маркеров иммунного воспаления у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ исходно, через 3 и 6 мес. фармакотерапии [Ме (Q25; Q75)]

Группа	Сроки исследования	Показатель, пг/мл			
		ИЛ-1 β	ФНО- α	ИНФ- γ	МСР-1
КГ		16,8 (11,6; 28,6)	3,3 (2,1; 4,7)	12,3 (10,4; 15,5)	79,5 (55,3; 104,6)
Телмисартан	Исходно	42,4 (36,8; 49,6)*	12,5 (6,9; 18,9)*	26,8 (21,8; 31,6)*	152,9 (138,7; 181,3)
	3 мес.	40,2 (34,7; 46,5)	11,6 (6,2; 15,3) [†]	24,7 (18,8; 28,9) [†]	138,6 (119,4; 160,2) [†]
	6 мес.	38,1 (35,0; 42,9) [§]	9,9 (5,9; 14,1) ^{§§}	22,9 (17,9; 26,6) [§]	120,4 (109,7; 137,2) ^{§§}
Азилсартан	Исходно	42,1 (37,7; 49,4)*	12,6 (6,7; 19,1)*	26,6 (21,7; 31,8)*	153,1 (138,5-179,8)
	3 мес.	40,1 (34,9; 46,7)	11,4 (6,1; 16,8) [†]	25,3 (20,2; 28,9)	140,1 (127,7; 160,6) [†]
	6 мес.	38,8 (33,2; 44,1) [§]	10,9 (6,0; 14,9) [§]	24,7 (19,7; 28,1) [§]	133,2 (121,5; 146,6) [§]

Примечание: * — $p < 0,01$ и ** — $p < 0,001$ между исходными данными КГ и группами телмисартана и азилсартана; [†] — $p < 0,05$ между исходными данными и через 3 мес. фармакотерапии в группах телмисартана и азилсартана; [§] — $p < 0,05$ и ^{§§} — $p < 0,01$ между исходными данными и через 6 мес. фармакотерапии в группах телмисартана и азилсартана.

ло для ИЛ-1 β 4,8% ($p > 0,05$), для ФНО- α — 9,5% ($p < 0,05$), для ИНФ- γ — 4,9% ($p > 0,05$), для МСР-1 — 8,5% ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении через 3 мес. достоверных различий по влиянию терапии телмисартаном и азилсартаном на уровень маркеров иммунного воспаления (ИЛ-1 β , ФНО- α , МСР-1) не установлено.

Динамика снижения уровня маркеров воспаления в сыворотке крови через 6 мес. фармакотерапии представлена на рисунке 1. Через 6 мес. отмечалось достоверное изменение анализируемых показателей в обеих группах, при этом более выраженное снижение установлено в группе терапии телмисартаном: ФНО- α на 7,3%, ИНФ- γ на 7,5%, МСР-1 на 8,3%, чем азилсартаном.

В настоящем исследовании через 6 мес. фармакотерапии выявлено сопоставимое снижение как систолического, так и диастолического АД (таблица 4), с достижением целевого уровня АД в обеих группах.

Проведенное исследование показало, что длительная (6 мес.) фармакотерапия телмисартаном приводит к достоверному увеличению СКФ на 21,9% ($p < 0,01$) и снижению соотношения альбумин/креатинин в моче на 20,8% ($p < 0,01$). При применении азилсартана отмечалось увеличение СКФ на 7,7% ($p < 0,05$), снижение отношения альбумин/креатинин в моче на 7,7% ($p < 0,05$). Таким образом, межгрупповое сравнение показало, что телмисартан более значимо увеличивал СКФ (разница составила 14,2%, $p < 0,05$) и уменьшал соотношение альбумин/креатинин в моче (разница 13,1%, $p < 0,05$), по сравнению с азилсартаном.

Обсуждение

Известно, что активация РААС, особенно АТ-II, участвует в патогенезе как артериальной гипертензии, так и ХБП [18]. При ХБП БРА являются предпочтительными, поскольку они обладают антипротеинурическим действием вне зависимости

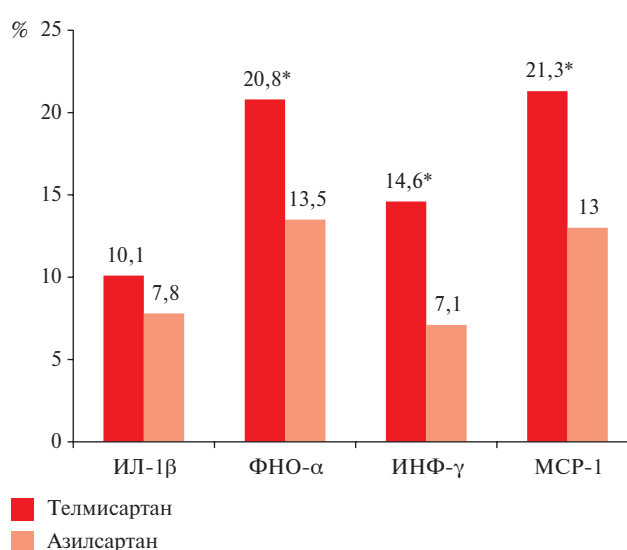


Рис. 1 Динамика (%) снижения уровня маркеров воспаления в сыворотке крови через 6 мес. фармакотерапии.

Примечание: * — $p < 0,05$ между группами телмисартана и азилсартана.

от достигнутого уровня АД, за счет селективной блокады АТ рецептора 1 типа [18].

Выбор лекарственных препаратов в исследовании обусловлен рекомендациями по применению БРА в качестве средств первой линии при ХБП [19], т.к. их использование снижает клубочковую гиперфильтрацию и альбуминурию, а также замедляет снижение функции почек. Установлено, что телмисартан обладает защитным действием при ишемическом повреждении нейронов [20], снижает частоту развития инсульта, уменьшает размер инфаркта мозга, продлевает выживаемость нейронов в исследовании на животных [21]. Телмисартан доказал свою высокую эффективность при лечении больных, перенесших ИИ [22]. Эффективность и безопасность применения азилсартана у больных ХБП была

Таблица 4

Клинико-лабораторные изменения у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ через 3 и 6 мес. фармакотерапии (М±SD)

Показатель	Сроки исследования	Телмисартан	Азилсартан
САД, мм рт.ст.	3 мес.	136±12	135±8
	6 мес.	130±9	132±10
ДАД, мм рт.ст.	3 мес.	76±5	75±6
	6 мес.	73±6	74±5
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	3 мес.	70±6	68±7
	6 мес.	78±8*	70±6
Альбумин/креатинин, мг/г (в моче)	3 мес.	50±4	50±6
	6 мес.	42±7*	48±5

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, * — $p < 0,05$ между группами телмисартана и азилсартана.

продемонстрирована в работе Бедельбаева Г. Г. и др. (2016) [23].

В исследовании Chang JJ, et al. (2016) показано, что ММП-9 вовлечена в комплексную патофизиологию ИИ, включая созревание, деградацию и разрыв атеросклеротической бляшки [24]. Экспрессия ТИМП-1 значительно повышается после острой церебральной ишемии и участвует в нейродегенерации [25]. ММП-9 и ТИМП-1 играют значительную роль в прогрессировании патологии почек, т.к. избыточное накопление экстрацеллюлярного матрикса является основным патологическим механизмом развития и прогрессирования фиброза почек.

Ингибирующие эффекты телмисартана и азилсартана на экспрессию ММП-9 у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ изучены недостаточно. Выявлено, что у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ имело место усиление, как процессов образования, так и деградации интерстициального коллагена [26].

В настоящей работе установлено, что больные ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ имели достоверно более высокие значения ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови по сравнению с лицами КГ. В исследовании Ramos-Fernandez M, et al. (2011) также наблюдались достоверные различия в уровне ММП-9 между пациентами с ИИ и здоровыми лицами, уровень ММП-9 был значительно повышен после начала инсульта, причем этот уровень коррелировал с объемом инфаркта мозга, тяжестью инсульта и функциональным исходом. Иными словами, ММП-9 является возможным маркером продолжающейся ишемии головного мозга [27]. В исследовании Shen ZJ, et al. (2018) продемонстрировано подавление активации ММП-9 в макрофагах при применении телмисартана, что, возможно, связано с ингибированием пути циклооксигеназы-2 (COX2)/экспрессируемого макрофагами гена 1 (mPEG1) [28].

Наличие коморбидной патологии ухудшало показатели обмена коллагена по сравнению с лицами КГ и являлось фактором, способствующим прогрессированию и усилению тяжести течения ГБ. Через 6 мес. на фоне фармакотерапии соотношение ММП-9/ТИМП-1 было сопоставимо в обеих изучаемых группах, что свидетельствовало об эффективности обоих препаратов в нормализации обмена коллагена, но при применении телмисартана уровень ММП-9 в сыворотке крови через 6 мес. был на 12,5% ниже ($p < 0,05$), ТИМП-1 — на 7,2% ($p < 0,05$) ниже, чем при применении азилсартана у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ.

При ишемии мозга возникновение патологических профибротических эффектов взаимосвязано с повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, активацией иммунных клеток [29]. При инсульте в поврежденной ткани запускается ишемический каскад, в результате взаимодействия между иммунными клетками, глиальными клетками и компонентами матрикса увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера, что способствует стойкому воспалительному процессу за счет высвобождения медиаторов воспаления, таких как ИНФ- γ , ФНО- α , которые, в свою очередь, усиливают повреждение нейронов [30, 31]. В работе Alves FC, et al. (2018) было продемонстрировано, что воспаление является мощным предиктором неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ХБП [32]. В исследовании Zhang X (2021) телмисартан ингибировал индуцированную ФНО- α экспрессию и секрецию провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1 β и МСР-1. Стимуляция ФНО- α сопровождалась снижением продукции коллагена II типа как на уровне матричной рибонуклеиновой кислоты, так и на уровне белка, что было блокировано при лечении телмисартаном [33]. В настоящем исследовании выявлено значительное увеличение сывороточного уровня ИЛ-1 β , ФНО- α , ИНФ- γ , МСР-1 у больных ГБ на

фоне ХБП с ИИ. Полученные на фоне длительной (6 мес.) фармакотерапии результаты свидетельствуют о более выраженном противовоспалительном эффекте телмисартана по сравнению с азилсартаном у больных ГБ на фоне ХБП с ИИ.

В литературе существуют противоречивые данные в отношении уровня креатинина при применении телмисартана, некоторые авторы сообщали об отсутствии изменений в процессе лечения, в то же время другие выявили снижение этого показателя [18, 34, 35]. В исследовании Agrawal A, et al. (2016) 55 пациентов с ХБП получали телмисартан в дозе 40 мг/сут. и через 3 мес. лечения наблюдалось значительное снижение белка в моче, креатинина сыворотки, АД и повышение СКФ [18]. Результаты исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) показали, что сохранение СКФ важно для подавления прогрессирования ХБП [36]. В настоящем исследовании длительная фармакотерапия (6 мес.) телми-

сараном приводила к более эффективному увеличению СКФ (на 14,2%) и снижению соотношения альбумин/креатинин (на 13,1%). Точная причина этих противоречивых результатов неясна, частично это может быть связано с различиями в клинических особенностях пациентов, дозе телмисартана, функции почек или продолжительности лечения.

Заключение

Фармакотерапия телмисартаном у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного инсульта через 6 мес. сопровождалась более выраженным снижением маркеров фиброза миокарда (ММП-9, ТИМП-1), иммунного воспаления (ФНО-α, ИНФ-γ, MCP-1) и улучшением функции почек по сравнению с азилсартаном.

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

Литература/References

- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Nephrology. 2012;16(1):89-115. (In Russ.) Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология. 2012;16(1):89-115. doi:10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115.
- Grams ME, Yang W, Rebholz CM, et al. Risks of adverse events in advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis. 2017;70:337-46. doi:10.1053/j.ajkd.2017.01.050.
- Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1162-9. doi:10.1093/ndt/gfv009.
- Jabbari B, Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. Hemodial Int. 2018;22(2):150-60. doi:10.1111/hdi.12587.
- Assem M, Lando M, Grissi M, et al. The impact of uremic toxins on cerebrovascular and cognitive disorders. Toxins (Basel). 2018;10:303. doi:10.3390/toxins10070303.
- Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. Int J Mol Sci. 2021;22(1):408. doi:10.3390/ijms22010408.
- Vejakama P, Ingsathit A, McKay GJ, et al. Treatment effects of renin-angiotensin aldosterone system blockade on kidney failure and mortality in chronic kidney disease patients. BMC Nephrol. 2017;18(1):342. doi:10.1186/s12882-017-0753-9.
- Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. Biomed Pharmacother. 2017;94:317-25. doi:10.1016/j.biopha.2017.07.091.
- Jing W, Jabbari B, Vaziri ND. Uremia induces upregulation of cerebral tissue oxidative/inflammatory cascade, down-regulation of Nrf2 pathway and disruption of blood brain barrier. Am J Transl Res. 2018;10(7):2137-47.
- Osipova OA, Gosteva EV, Chefranov ZhYu, et al. Effect of therapy on the dynamics of collagen metabolism markers in older patients with heart failure with mid-range ejection fraction and coronary artery disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2651. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Чефранова Ж.Ю. и др. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651.
- Osipova OA, Nagibina AI, Komisov AA, et al. Pathomorphological mechanisms of regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure with underlying ischemic

- heart disease. *J Heart Failure*. 2016;17(5)(98):357-64. (In Russ.) Осипова О.А., Нагибина А.И., Комисов А.А. и др. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Журнал сердечная недостаточность*. 2016;17(5)(98):357-64. doi:10.18087/RHFJ.2016.5.2137.
15. Meyrier A. Nephrosclerosis: update on a centenarian. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(11):1833-41. doi:10.1093/ndt/gfu366.
16. Bertrand ME. Provision of cardiovascular protection by ACE inhibitors: a review of recent trials. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(10):1559-69. doi:10.1185/030079904X4185.
17. El Hussein N, Kaskar O, Goldstein LB. Chronic kidney disease and stroke. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014; 21(6): 500-8. doi:10.1053/j.ackd.2014.09.001
18. Agrawal A, Kamila S, Reddy S, et al. Effect of telmisartan on kidney function in patients with chronic kidney disease: an observational study. *J Drug Assess*. 2016;5(1):24-8. doi:10.1080/21556660.2016.1252380.
19. KDIGO 2012 Clinical Practical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease. *Nephrology and dialysis*. 2017;19(1):22-206. (In Russ.) Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2017;19(1):22-206. doi:10.28996/1680-4422-2017-1-22-206.
20. 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.
21. Thoene-Reineke C, Rumschüssel K, Schmerbach K, et al. Prevention and intervention studies with telmisartan, ramipril and their combination in different rat stroke models. *PLoS One*. 2011;6(8):e23646. doi:10.1371/journal.pone.0023646.
22. Wanderer S, Grüter BE, Strange F, et al. The Role of Sartans in the Treatment of Stroke and Subarachnoid Hemorrhage: A Narrative Review of Preclinical and Clinical Studies. *Brain Sci*. 2020;10(3):153. doi:10.3390/brainsci10030153.
23. Bedelbaeva GG, Nurmakhanova ZhM, Musaev AA, et al. The effect of sartans on blood pressure and renal function in patients with arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. Modern problems of science and education. 2016;2. (accessed: 28.08.2021). (In Russ.) Бедельбаева Г.Г., Нурмаханова Ж.М., Мусаев А.А. и др. Влияние сартанов на артериальное давление и почечную функцию у больных с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;2. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24176>. (дата обращения: 28.08.2021).
24. Chang JJ, Stanfill A, Pourmotabbed T. The Role of Matrix Metalloproteinase Polymorphisms in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1323. doi:10.3390/ijms17081323.
25. Ge J, Li R, Yuan P, et al. Serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and risk of cognitive impairment after acute ischaemic stroke. *J Cell Mol Med*. 2020;24(13):7470-8. doi:10.1111/jcmm.15369.
26. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. doi:10.3390/ijms21249739
27. Ramos-Fernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(1):47-54. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008.
28. Shen ZJ, Xu CS, Li YP, et al. Telmisartan inhibits Ang II-induced MMP-9 expression in macrophages in stabilizing atheromatous plaque. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(22):8004-12. doi:10.26355/eurrev_201811_16429.
29. Amruta N, Rahman AA, Pinteaux E, Bix G. Neuroinflammation and fibrosis in stroke: The good, the bad and the ugly. *J Neuroimmunol*. 2020;346:577318. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577318.
30. Kim JY, Park J, Chang JY, et al. Inflammation after Ischemic Stroke: The Role of Leukocytes and Glial Cells. *Exp Neurobiol*. 2016;25(5):241-51. doi:10.5607/en.2016.25.5.241.
31. Qin X, Akter F, Qin L, et al. Adaptive Immunity Regulation and Cerebral Ischemia. *Front Immunol*. 2020;11:689. doi:10.3389/fimmu.2020.00689.
32. Alves FC, Sun J, Qureshi AR, et al. The higher mortality associated with low serum albumin is dependent on systemic inflammation in end-stage kidney disease. *PloS One*. 2018;13:e0190410. doi:10.1371/journal.pone.0190410.
33. Zhang X, Dong Y, Dong H, et al. Telmisartan Mitigates TNF- α -Induced Type II Collagen Reduction by Upregulating SOX-9. *ACS Omega*. 2021;6(17):11756-61. doi:10.1021/acsomega.1c01170.
34. Cupisti A, Rizza GM, D'Alessandro C, et al. Effect of telmisartan on the proteinuria and circadian blood pressure profile in chronic renal patients. *Biomed Pharmacother*. 2003;57:169-72. doi:10.1016/s0753-3322(03)00013-1.
35. Aranda P, Segura J, Ruilope LM, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:1074-9. doi:10.1053/j.ajkd.2005.08.034.
36. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1173-81. doi:10.1016/S0140-6736(09)62100-0.