

Блокаторы рецепторов ангиотензина с плеiotропными свойствами: новый стандарт в управлении сердечно-сосудистыми рисками и лечении артериальной гипертензии

Валерий Иванович Подзолков, Михаил Владимирович Писарев*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – один из важнейших механизмов реализации сердечно-сосудистого континуума. Рассматривается роль, которую блокаторы рецепторов ангиотензина играют в достижении целевых цифр артериального давления и снижении сердечно-сосудистого риска. Освещается значение плеiotропных свойств блокаторов рецепторов ангиотензина (в частности, активации гамма рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами – PPAR- γ) в ведении больных с инсулинорезистентностью, ожирением, дислипидемией. Обсуждается доказательная база применения телмисартана как препарата, обладающего плеiotропным действием, у больных с артериальной гипертензией и сочетанными заболеваниями (сахарный диабет, ожирение, нарушение функции почек).

Ключевые слова: блокаторы рецепторов к ангиотензину, телмисартан, артериальная гипертензия, ангиотензин II, сердечно-сосудистый континуум.

Для цитирования: Подзолков В.И., Писарев М.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина с плеiotропными свойствами: новый стандарт в управлении сердечно-сосудистыми рисками и лечении артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):383-390. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-383-390>

Angiotensin Receptor Blockers with Pleiotropic Properties: a New Standard in Cardiovascular Risk Management and Treatment of Hypertension

Valery I. Podzolkov, Mikhail V. Pisarev*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

An increase in the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system is one of the most important mechanisms for the realization of the cardiovascular continuum. The role that angiotensin receptor blockers play in achieving target figures of blood pressure and reducing cardiovascular risk is discussed. The importance of pleiotropic properties of angiotensin receptor blockers (in particular, activation of peroxisome proliferator-activated receptors gamma – PPAR- γ) in the management of patients with insulin resistance, obesity, dyslipidemia is also covered. The evidence base for the use of telmisartan as a drug with pleiotropic effect in patients with arterial hypertension and associated diseases (diabetes mellitus, obesity, renal dysfunction) is discussed.

Keywords: angiotensin receptor blockers, telmisartan, hypertension, angiotensin II, cardiovascular continuum.

For citation: Podzolkov V.I., Pisarev M.V. Angiotensin Receptor Blockers with Pleiotropic Properties: a New Standard in Cardiovascular Risk Management and Treatment of Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):383-390. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-383-390

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): pisarev@gmail.com

Введение

По данным крупных эпидемиологических исследований болезни системы кровообращения составляют 18,8% в общей структуре заболеваний в России, прочно занимая первое место вот уже в течение более чем 40 лет [1]. На долю болезней сердечно-сосудистой системы приходится более чем 50% всех смертей в России [1]. У лиц трудоспособного возраста, от состояния здоровья которых напрямую зависит благосостояние нации, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являют-

ся причинами более трети всех смертей. Можно также говорить о «сверхсмертности» мужчин (уровень их смертности от болезней системы кровообращения в целом превышает таковой у женщин в 4,7 раза).

Несмотря на снижение смертности от ССЗ в РФ в последние годы, этот показатель на 100000 населения среди мужчин и женщин существенно выше, чем в странах Евросоюза (573 против 81 и 173 против 28, соответственно) [2].

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) – главный фактор риска развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового ин-

Received / Поступила: 30.05.2017

Accepted / Принята в печать: 01.06.2017

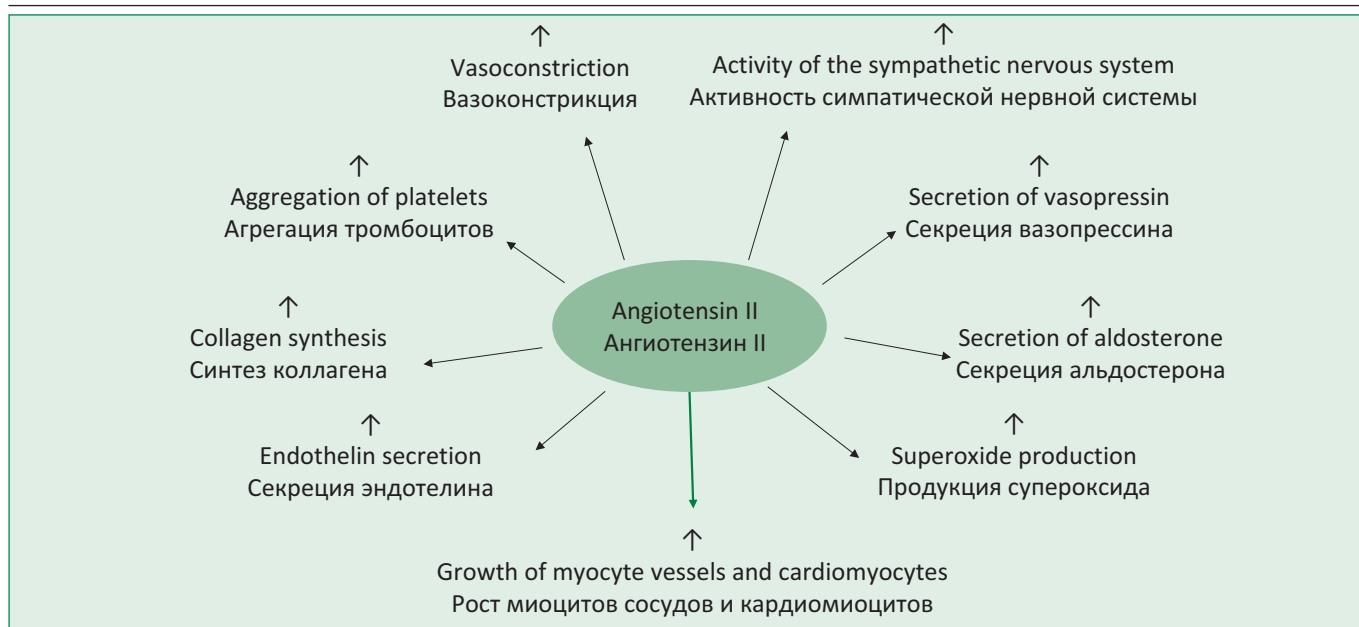


Figure 1. Effects of angiotensin II on the cardiovascular system (adapted from [7])

Рисунок 1. Эффекты, оказываемые на сердечно-сосудистую систему ангиотензином II (адаптировано из [7])

сульта и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Распространенность АГ в России неуклонно растет, и составляет (по данным исследования ЭССЕ-РФ, 2014) 44% [3].

Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и более низкая в сравнении с другими развитыми странами продолжительность жизни в России определяют высокую социальную значимость проблемы лечения АГ и ассоциированных клинических состояний для нашей страны.

Показано, что в России более чем у 90% больных АГ имеется гиперхолестеринемия, а 50% амбулаторных пациентов с АГ имеют сочетание с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН, у 20% выявляют сахарный диабет (СД) [4]. В связи с этим в настоящее время АГ рассматривают не как изолированный фактор риска ССЗ, а как часть комплекса неблагоприятных воздействий.

Артериальная гипертензия – одно из начальных звеньев сердечно-сосудистого континуума (ССК), в основе патогенеза которого важная роль принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов, и, прежде всего, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Концепция ССК предполагает непрерывное развитие патологического процесса от факторов риска к ремоделированию сердца, формированию ХСН и, в конечном итоге, к гибели больного. Возможны и более короткие пути эволюции континуума, ключевую роль в которых играют гипертонические изменения сердца («гипертонический каскад» ССК): диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), нарушения ритма сердца, систолическая дисфункция [5].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Активация РААС является одним из ведущих патогенетических механизмов развития и становления АГ за счет возрастания объема циркулирующей крови и увеличения активности других вазоконстрикторных факторов. Считается, что гуморальная (циркулирующая) и тканевая (локальная) РААС функционируют параллельно. Тканевая РААС активна в органах-мишенях, прежде всего в сердце, почках, мозге, сосудах, периферической мускулатуре. При АГ происходит преимущественная избыточная активация именно локальной РААС, что обуславливает комплексное и одновременное неблагоприятное воздействие ангиотензина (АТ) II на мишени в вышеуказанных структурах.

Основными компонентами РААС являются ренин, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и гормоны АТ I, II и III. Под действием ренина, секретируемого почками, из ангиотензиногена, вырабатываемого в печени, образуется гормон АТ I, трансформирующийся под влиянием АПФ, находящегося в легких, почках и плазме, в АТ II. АПФ также разрушает брадикинин, биологические свойства которого заключаются в стимуляции высвобождения вазодилаторов NO, эндотелиального релаксирующего фактора и простаглицлина. Ангиотензин II – вазоконстриктор, который повышает АД, стимулирует выработку альдостерона и участвует в развитии атеросклероза за счет воздействия на АТ-рецепторы 1 типа. АТ II индуцирует продукцию трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), который активирует хемотаксис макрофагов и фибробластов, способствуя развитию воспаления. Кроме того, под его воздействием происходит усиление пролиферации гладкомышечных

клеток стенок артерий мелкого калибра и синтеза экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к ускорению ремоделирования сердечно-сосудистой системы. АТ II непосредственно участвует в активации оксидативного стресса, что в сочетании со стимуляцией выработки интерлейкина-6 и гиперпродукцией вещества мезангиального матрикса приводит к истощению депрессорной системы почек и повышению АД. Активация РААС (за счет уменьшения выработки NO, стимуляции воспаления и оксидативного стресса) играет ведущую роль в развитии эндотелиальной дисфункции – одного из центральных событий в прогрессировании атеросклероза [6]. Многочисленные эффекты, которые оказывает АТII на сердечно-сосудистую систему, суммированы на рис. 1.

Интересно, что рецепторы АТII 2-го типа наиболее выражены в тканях плода и участвуют в их созревании и развитии, а также в процессах регенерации тканей и апоптоза клеток. Кардиоваскулярные эффекты АТII, осуществляющиеся через АТ₂-рецепторы, противоположны эффектам, вызываемым стимуляцией АТ₁-рецепторов. При активации АТ₂-рецепторов наблюдается расширение сосудов, угнетение пролиферации клеток эндотелия [8].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

В патогенезе ССЗ большую роль играют факторы риска (ФР) – различные характеристики, способствующие развитию и прогрессированию этой группы заболеваний. По данным ВОЗ, в развитии преждевременной смертности от ССЗ наиболее существенны три ФР – АГ, курение и гиперхолестеринемия. Существенный вклад вносят СД, ожирение, низкая физическая активность, стресс. По данным крупных эпидемиологических исследований в популяции взрослого населения сочетание двух ФР встречается в 4,3-12,9% случаев, а трех – в 4,8-7,6%. При этом во многих случаях между множественными ФР имеется патогенетическая связь. Классический пример – метаболический синдром, представляющий собой сочетание АГ, абдоминального ожирения, дислипидемии и нарушения толерантности к глюкозе. Показано, что прогноз развития и течения ССЗ значительно хуже при сочетании нескольких, даже умеренно выраженных ФР по сравнению с одним высоким ФР [9].

Согласно современным представлениям, отраженным в клинических рекомендациях JNC 8 (2014) [10], ESH/ESC (2013) [11] и Российского Медицинского Общества по артериальной гипертензии (2013) [12], главной целью лечения больных АГ является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и обусловленных ими летальных исходов. Для достижения указанной цели требуется как сниже-

ние АД до целевого уровня, так и коррекция всех модифицируемых факторов риска наряду с профилактикой и замедлением прогрессирования поражения органов-мишеней и лечением ассоциированных заболеваний (СД, ИБС, ХСН и др.).

В связи с вышеизложенным понятна значимость контроля цифр АД на целевом уровне и роль препаратов, непосредственно оказывающих влияние на компоненты РААС (ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину, прямые ингибиторы ренина, антагонисты альдостерона), как основы современной концепции органопroteкции и возможности обратного развития ремоделирования сердца и сосудистой стенки.

Влияние на РААС: возможности блокаторов рецепторов к ангиотензину

Полная картина роли РААС в регуляции работы сердечно-сосудистой системы сформировалась в середине 20-го века, а первые попытки воздействия на активность РААС фармакологическими методами датируются 1971 г., когда D. Pals провел экспериментальные исследования эффективности ингибирования рецепторов АТII аминокислотным соединением 1-Асп-5-Ала-АТII (саларазин) [13]. Препарат блокировал прессорное действие АТII, уменьшал уровень альдостерона в плазме и снижал тонус периферических сосудов. При этом саларазин быстро метаболизировался в организме и существовал только в парентеральной форме, что ограничило его широкое практическое применение. Внимание исследователей переключилось на ингибиторы АПФ, оказавшиеся более перспективными с точки зрения фармакодинамики и удобства применения. Широкое применение этого высокоэффективного и безопасного класса препаратов позволило не только достигать целевых уровней АД, но и благоприятно влиять на сердечно-сосудистые риски путем уменьшения ремоделирования сосудов и миокарда. Препараты указанного класса отличались хорошим профилем переносимости, однако возникавший при их применении сухой кашель, обусловленный нарушением деградации брадикинина, уменьшал приверженность пациентов лечению. Интерес к блокаторам рецепторов к ангиотензину (БРА) возродился, и 1990-е гг. ознаменовались активным введением в клиническую практику пероральных форм препаратов данной группы.

В ходе последующих масштабных клинических испытаний были показаны не только сравнимое по эффективности с ингибиторами АПФ антигипертензивное действие БРА [14], но и их дополнительные преимущества (так называемая «плейотропная активность»). Эти свойства обусловлены тем, что при селективной блокаде АТ₁-рецепторов ангиотензин начинает в большей степени воздействовать на АТ₂-рецепторы, что сопровождается вазодилатацией, угнетением пролиферации

гладкомышечных клеток и натрийуретическим эффектом [15]. Рандомизированные клинические исследования доказали выраженное кардиопротективное действие БРА, обусловленное их способностью восстанавливать нарушенную функцию эндотелия, стимулировать высвобождение оксида азота и простаглицлина за счет снижения деградации брадикинина, обусловленной стимуляцией АП II, уменьшать ремоделирование левого желудочка, активировать систему антиоксидантной защиты, снижать концентрацию мочевой кислоты.

Механизм действия БРА обусловлен воздействием на основные звенья регуляции сосудистого тонуса – РААС и симпатическую нервную систему. Препараты данной группы, помимо непосредственной блокады АТ₁-рецепторов сосудов и надпочечников, взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов и препятствуют высвобождению норадреналина в синаптическую щель. Результат – уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, системная вазодилатация, диуретический и натрийуретический эффекты. Системной вазодилатации также способствует наблюдаемое при их применении повышение высвобождения NO и подавление его разрушения [6].

Кроме того, на фоне приема большинства БРА не наблюдается «нейрогуморального эффекта ускользания» (иногда развивающееся при использовании ингибиторов АПФ снижение их эффективности с течением времени вследствие активации не-АПФ-зависимого пути синтеза АП II с частичным восстановлением его влияния, в том числе на синтез альдостерона) [16].

Для всех БРА характерен очень хороший профиль переносимости, позволяющий достичь высокой приверженности пациентов к длительному лечению: частота побочных эффектов при использовании препаратов этой группы даже в высоких дозировках и в составе комбинированной терапии крайне низка и сопоставима с плацебо [17].

Выявленные в ходе клинических испытаний эффекты БРА позволили внести в список показаний для их использования такие состояния, как диабетическая нефропатия, протеинурия или микроальбуминурия (МАУ), ХСН, перенесенный ИМ, ГЛЖ, фибрилляция предсердий, СД, метаболический синдром, кашель при приеме ингибиторов АПФ [18]. Кроме того, недавно в Великобритании к показаниям к применению БРА телмисартана было официально добавлено снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с симптомами атеротромботическими ССЗ.

Современные блокаторы ангиотензиновых (АТ₁) рецепторов являются высокоселективными непептидными соединениями, избирательно блокирующими АТ₁-рецепторы. На международном фармацевтическом

рынке они представлены девятью препаратами: лозартан, эпросартан, кандесартан, олмесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан, азилсартан, фимасартан.

По химической структуре БРА делят на:

1) бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан);

2) небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан);

3) бифениловые нететразоловые соединения (телмисартан);

4) негетероциклические соединения (валсартан).

При общем механизме действия между отдельными представителями класса БРА имеются различия по фармакологической активности, степени связывания с рецепторами, конкурентности, периоду полувыведения и способности воздействия на другие рецепторы (в частности, PPAR-γ). Эти различия обуславливают разные свойства блокаторов ангиотензиновых рецепторов и возможности их применения при заболеваниях, ассоциированных с АГ [19].

Так, некоторые препараты являются фармакологически активными (телмисартан, ирбесартан, эпросартан), другие представляют собой пролекарства (олмесартан, лозартан, кандесартан, азилсартан), что следует учитывать при наличии у больного тяжелых хронических поражений печени. Фармакологически активные средства не требуют подбора доз при нарушении функционирования метаболических систем печени.

По способности связываться с АТ₁-рецепторами БРА делят на конкурентные и неконкурентные антагонисты АП II. Лозартан и эпросартан являются конкурентными блокаторами АТ₁-рецепторов, в связи с чем они могут терять связь с АТ₁-рецепторами и становятся малоэффективными («ускользание» антигипертензивного эффекта) при повышении уровня АП II, которое наблюдается при реактивной гиперактивации РААС в ответ на лечение, уменьшение объема циркулирующей крови и др.

Наибольшим периодом полувыведения среди всех БРА (24 ч) обладает телмисартан. Данный препарат также характеризуется быстрым началом действия – в течение 0,5-1 ч [20].

Современная кардиология при лечении АГ и ассоциированных клинических состояний отдает приоритет препаратам, обладающим доказанным влиянием как на уровень АД, так и на поражение органов-мишеней. Внимание клиницистов в связи с этим все чаще обращается на блокаторы ангиотензиновых рецепторов как наиболее современный класс препаратов, обладающих плейотропными эффектами. Одним из представителей БРА с уникальными дополнительными благоприятными свойствами является телмисартан. В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется эффективный дженерик данного вещества, выпускаемый компанией Gedeon Richter (Танидол®).

Препарат обладает высоким селективным сродством к подтипу AT_1 -рецепторов AT_{II} (наивысшая аффинность среди всех БРА) и снижает уровень альдостерона в плазме крови без ингибирования ренина плазмы крови и АПФ. Мы уже упоминали о длительном периоде полувыведения телмисартана (24 ч) и быстром развитии его действия (0,5-1 ч), что относят к клиническим преимуществам: наличие такого периода полувыведения позволяет уменьшать риск резкого повышения АД в ранние утренние часы и развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [21].

Телмисартан, благодаря замещению липофильной бензимидазольной группы активного метаболита лозартана на имидазольный компонент в структуре его молекулы, обладает наибольшей липофильностью и наилучшей способностью проникать в ткани среди всех БРА. Телмисартан быстро всасывается из пищеварительного тракта, абсолютная биодоступность составляет в среднем 50%. Стабильная концентрация в плазме достигается после 5-7 дней приема, при этом кумуляция препарата после длительного лечения маловероятна.

Имеется большое количество данных многоцентровых рандомизированных исследований, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность телмисартана.

В частности, одним из наиболее крупных исследований в этой области стало исследование ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [22]. В двойном слепом рандомизированном исследовании в среднем в течение 56 мес 8576 больных получали рамиприл в дозе 10 мг, 8542 больных – телмисартан в дозе 80 мг, 8502 больных – оба препарата в указанных дозах в дополнение к ранее проводимой терапии.

Первичной конечной точкой выбрали сочетание случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью. В ходе исследования было установлено, что в группе рамиприла частота первичной конечной точки составила 16,5% (n=1412), а в группе телмисартана – 16,7% (n=1423). Различия между группами оказались недостоверны. Аналогичная тенденция получена и в отношении частоты развития сердечно-сосудистых осложнений. В группе комбинированной терапии при одинаковой частоте развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой рамиприла была хуже переносимость: повышенный риск развития гипотензивных проявлений (4,8% против 1,7%; $p<0,001$), синкопальных состояний (0,3% против 0,2%; $p=0,03$) и почечной дисфункции (13,5% против 10,2%; $p<0,001$) [22].

Данное исследование впервые выявило сопоставимость ингибиторов АПФ и БРА в плане влияния на контроль АД и профилактику осложнений у больных с

очень высоким риском их развития. Наряду с этим телмисартан показал лучшую переносимость по сравнению с рамиприлом: эпизоды сухого кашля в группе телмисартана составили 1,1%, а в группе рамиприла – 4,2% ($p<0,001$), частота ангионевротического отека составила 0,1 и 0,3%, соответственно ($p<0,01$) [22].

Кроме того, на фоне лечения телмисартаном была показана возможность предотвращения развития нарушения толерантности к глюкозе или новых случаев СД 2 типа [22].

Исследование TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease) проводилось для изучения эффективности телмисартана у больных высокого риска, которые не могут принимать ингибиторы АПФ из-за развития побочных эффектов. В исследование были включены 5926 больных, рандомизированных на 2 группы: приема телмисартана 80 мг (n=2954) и плацебо (n=2972). Первичной конечной точкой в исследовании была сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Средняя продолжительность исследования составила 56 мес. На фоне терапии телмисартаном АД было ниже по сравнению с плацебо (в среднем на 4,0/2,2 мм рт. ст.). В группе телмисартана было отмечено 465 (15,7%) событий первичной конечной точки в сравнении с 504 (17,0%) событиями в группе плацебо ($p=0,216$). При этом вторичная конечная точка (сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсультов) оказалась достоверно ниже в группе телмисартана по сравнению с плацебо: 384 (13,0%) против 440 (14,8%); $p=0,048$. Пациенты, принимающие телмисартан, достоверно реже (на 15%) госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам ($p=0,028$) [23]. Результаты исследования TRANSCEND также доказали наличие у телмисартана истинных антидиабетических свойств: при ретроспективной оценке вторичных конечных точек исследования была показана способность телмисартана снижать риск возникновения новых случаев СД 2 типа у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [23].

Известно, что ГЛЖ – независимый фактор риска ИМ и внезапной сердечной смерти у больных АГ. В исследовании TRANSCEND было доказано, что на фоне приема телмисартана у больных АГ наблюдалось значимое снижение индекса массы миокарда ЛЖ. Через 5 лет наблюдения ГЛЖ зарегистрирована у 4,9% при приеме телмисартана и у 7,8% при приеме плацебо ($p<0,001$). Риск развития новых случаев ГЛЖ в группе телмисартана оказался на 37% ниже при сравнении с больными в группе плацебо [23]. Результаты исследования подтверждают целесообразность использо-

вания БРА нового поколения у больных АГ с ГЛЖ для уменьшения массы миокарда левого желудочка.

После подведения итогов вышеуказанных исследований в инструкцию к применению препарата было внесено показание «снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний».

Повышение активности РААС способствует развитию гломерулосклероза, усугубляющего течение АГ и ухудшающего возможности контроля АД в связи с развитием хронической болезни почек. Поражение почек становится еще более выраженными при сочетании АГ и СД. Особое значение нефропротективный эффект гипотензивных препаратов имеет на ранних стадиях – при наличии МАУ или небольшого снижения скорости клубочковой фильтрации. В таком случае препаратами выбора являются ингибиторы АПФ или БРА с внепочечным путем элиминации. Телмисартан – один из наиболее изученных препаратов из группы БРА в отношении возможностей нефропротекции у больных АГ и СД. В исследовании DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) проводилось сравнение способности телмисартана и эналаприла предупреждать развитие диабетической нефропатии у больных мягкой и умеренной АГ и СД 2 типа [24]. Прогрессирование диабетической нефропатии оценивали по прямому измерению скорости клубочковой фильтрации. Период наблюдения за пациентами составил 5 лет. Результаты исследования DETAIL обнаружили выраженный нефропротективный эффект при приеме телмисартана. Частота побочных эффектов при приеме телмисартана была значительно ниже по сравнению с эналаприлом [24].

В исследовании VIVALDI (investigate the efficacy of telmisartan versus valsartan in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy) изучали нефропротективные свойства телмисартана и валсартана по их способности уменьшать протеинурию у больных СД. Оба препарата практически одинаково уменьшали экскрецию белка у обследуемых пациентов, однако в группе валсартана достоверно чаще требовалось добавление к терапии второго антигипертензивного препарата из-за недостаточного снижения АД [25].

В исследовании AMADEO (A comparison of telmisartan versus losartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with Overt nephropathy) телмисартан был достоверно более эффективен по сравнению с лозартаном в предотвращении прогрессирования протеинурии у больных АГ и СД 2 типа [26].

Исследование INNOVATION (INcipient Ntto OVer: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type 2 diabetic Nephropathy) продемонстрировало, что телмисартан в дозе 40 мг/сут у больных СД способен предотвращать трансформацию микроальбуминурии в

протеинурию [27]. У 21,2% и 12,8% пациентов, принимавших телмисартан в дозах 80 и 40 мг/сут, соответственно, МАУ регрессировала. При этом ренопротективный эффект имел место и у пациентов с исходно нормальным уровнем АД [27]. Этот факт указывает на наличие дополнительных нефропротективных механизмов действия телмисартана, не относящихся к снижению АД.

В исследованиях PRISMA I и PRISMA II (Prospective, Randomized Investigation of the Safety and efficacy of Micardis® versus ramipril using ABPM) проводилось сравнение влияния телмисартана в дозе 80 мг и рамиприла в дозе 10 мг на уровень АД в ранние утренние часы. В исследование были включены 1613 пациентов с 1 и 2-й степенью АГ. Достижение целевых значений АГ наблюдалось достоверно чаще у больных, принимавших телмисартан. Частота развития побочных эффектов при приеме телмисартана была достоверно ниже, чем при лечении рамиприлом. Контроль АД в ранние утренние часы был более эффективным на фоне приема телмисартана [28].

По данным исследования TRENDY (Telmisartan versus Ramipril in renal ENdothelial DYsfunction), телмисартан у больных с диабетической нефропатией, как и рамиприл, улучшал функцию эндотелия почечных сосудов. При этом только телмисартан достоверно снижал сосудистое сопротивление в почках, улучшал почечный кровоток в покое и достоверно повышал уровень адипонектина – цитокина, выделяемого адипоцитами, улучшающего углеводный обмен [29].

Наконец, мета-анализ 20 рандомизированных контролируемых исследований с участием большого количества больных СД, проведенный Takagi H. и др. (2013), показал эффективность телмисартана в уменьшении протеинурии и предотвращении ее прогрессирования. Препарат значительно снижал экскрецию альбумина и отношение альбумин/креатинин в моче в сравнении с другими БРА, ингибиторами АПФ и препаратами других классов – на 20, 14 и 40%, соответственно [30].

Многочисленные исследования показали, что рецепторы активатора пролиферации пероксисом типа γ (PPAR- γ) играют важную роль в регуляции процессов воспаления, липидного и углеводного обмена, чувствительности тканей к глюкозе, функции эндотелия, тем самым влияя на развитие атеросклероза и СД. При воздействии на эти рецепторы происходит перераспределение свободных жирных кислот из мышц и печени в периферическую жировую ткань и повышение синтеза адипонектина, что повышает чувствительность к инсулину. Противовоспалительные эффекты PPAR- γ заключаются в снижении выработки фактора роста фибробластов, молекул клеточной адгезии, воспалительных цитокинов [31]. Активация PPAR- γ улучшает функцию эндотелия [32], в том числе, у пациентов с СД и поражением почек [29]. Механизм действия широко

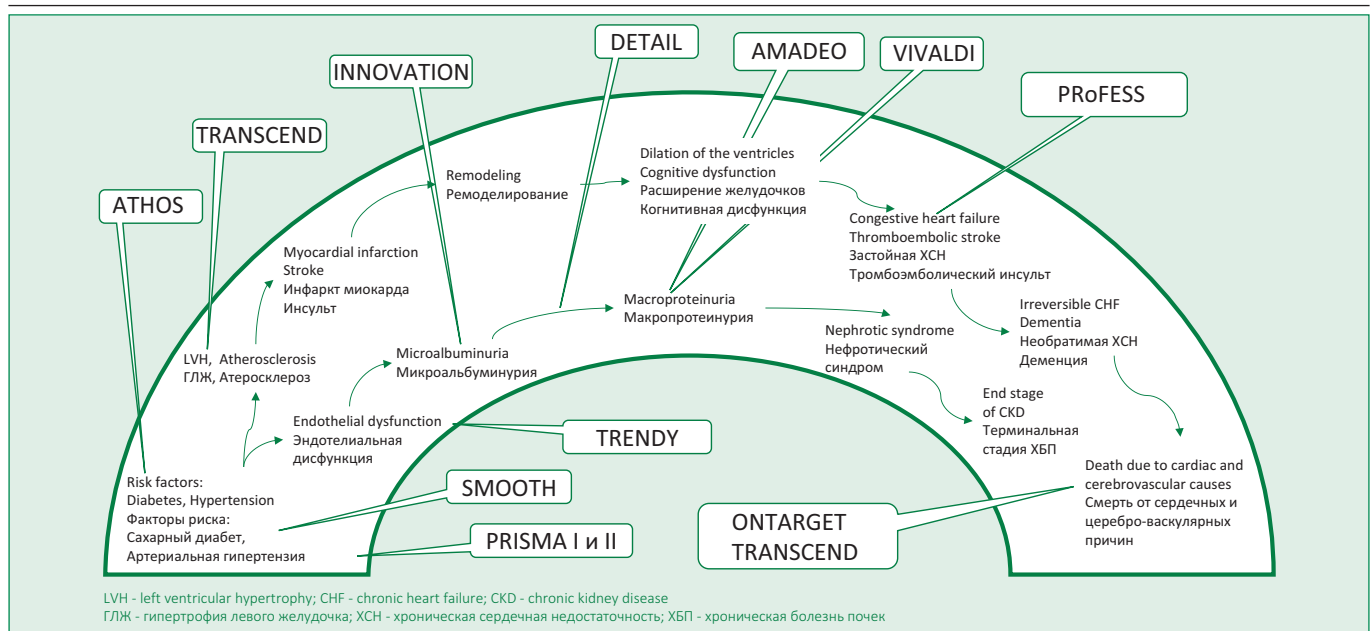


Figure 2. Studies showing the effectiveness of telmisartan's influence on the main links of the cardiovascular continuum (adapted according to [5])

Рисунок 2. Исследования, показавшие эффективность телмисартана в отношении влияния на основные звенья сердечно-сосудистого континуума (адаптировано по [5])

распространенных препаратов для лечения СД 2 типа – тиазолидиндионов – заключается в активации PPAR-γ рецепторов. У БРА также обнаружены такие свойства, однако лишь телмисартан способен активировать PPAR-γ при применении в терапевтических дозах.

Таким образом, телмисартан обладает бифункциональностью (двумя механизмами действия) – селективным блокированием AT₁-рецепторов и частичной активацией PPAR-γ рецепторов. В результате телмисартан оказывает как антигипертензивное действие, так и улучшает метаболические показатели при отсутствии побочных эффектов, присущих тиазолидиндионам. Согласно результатам мета-анализа 8 клинических исследований, телмисартан превосходил другие БРА в отношении снижения уровня глюкозы натощак и повышения концентрации адипонектина. На фоне приема препарата в дозе 80 мг/д отмечалось снижение уровня инсулина в плазме натощак и снижение инсулинорезистентности при оценке по индексу HOMA-IR [33]. Другой систематический обзор 10 рандомизированных исследований с участием 546 пациентов с метаболическим синдромом показал эффективность применения телмисартана в отношении снижения гликемии и инсулинемии натощак, индекса HOMA-IR и концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) [34].

Имеются также данные о том, что применение телмисартана сопровождалось уменьшением уровня сосудистого воспаления, снижением содержания висцерального жира и уровня фактора некроза опухоли (ФНО) α, а также повышением сывороточного адипонектина [35, 36].

Эффективность телмисартана с точки зрения воздействия на основные звенья сердечно-сосудистого континуума по данным наиболее крупных доказательных исследований проиллюстрирована на рис. 2.

Закключение

Пересмотр позиций БРА, предпринятый на основании многочисленных рандомизированных исследований высокого качества, привел к утверждению применения БРА (в частности, телмисартана) для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с высоким риском ССЗ. Телмисартан, БРА с плейотропными эффектами, среди которых – повышение чувствительности к инсулину, улучшение функции эндотелия, ренопротективное действие как у гипертензивных, так и у нормотензивных пациентов, уменьшение ГЛЖ – с полным правом может быть отнесен к приоритетным средствам для лечения больных АГ и сочетанными заболеваниями (СД, ожирение, нарушение функции почек). Вышеперечисленные свойства и благоприятные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики телмисартана обеспечивают его высокую эффективность и определяют широкий спектр его применения в кардиологии.

Конфликт интересов: Помощь в публикации статьи оказана компанией Gedeon Richter, что не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The paper was supported by Gedeon Richter company which did not affect the authors' views whatsoever.

References / Литература

1. Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A., et al. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia". *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2012;5(97):6-11. (In Russ.) [Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А., и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский Кардиологический Журнал*. 2012;5(97):6-11].
2. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of diseases of the circulatory system. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2012; 1: 5-10. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2012; 1:5-10].
3. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among persons aged 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE study. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;13(4):4-14].
4. Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., et al. Ambulatory-polyclinic register of cardiovascular diseases. REQUAS. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013; 9 (1): 4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(1):4-14].
5. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens*. 2005;23(1):S9-17.
6. Podzolkov V.I. Arterial hypertension. Moscow: Medical information agency; 2016. (In Russ.) [Подзолков В.И. Артериальная гипертония. М.: Медицинское информационное агентство; 2016].
7. D'Sing R. Pharmacological interventions into the renin-angiotensin system with ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: effects beyond blood pressure lowering. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(3):151-61.
8. Chow B.S., Allen T.J. Angiotensin II type 2 receptor (AT₂R) in renal and cardiovascular disease. *Clin Sci*. 2016;130(15):1307-26.
9. Oganov R.G., ed. Total cardiovascular risk: from theory to practice. Moscow: GNITSPM; 2007. (In Russ.) [Оганов Р.Г., ред. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике. М.: ГНИЦПМ; 2007].
10. James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
12. Chazova I.E., Oschepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskiy Vestnik*. 2015;10(1):3-30. (In Russ.) [Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиологический Вестник*. 2015;10(1):3-30].
13. Pals D.T., Denning G.S., Keenan R.E. Historical development of saralasin. *Kidney Int Suppl*. 1979;(9):S7-10.
14. Li E.C., Heran B.S., Wright J.M. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD009096.
15. Fournier A., Messerli F., Achard J., Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1343-7.
16. Chrysant S.G. Current status of dual renin angiotensin aldosterone system blockade for the treatment of cardiovascular diseases. *Am J Cardiol*. 2010;105(6):849-52.
17. Abraham H.M., White C.M., White W.B. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf*. 2015;38(1):33-54.
18. Dezi C.A. The Different Therapeutic Choices with ARBs. Which One to Give? When? Why?. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(4):255-66.
19. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. A new generation of angiotensin receptor blockers. Moscow: Planida; 2013. (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина. М.: Планида; 2013].
20. Sharpe M., Jarvis B., Goa K.L. Telmisartan: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2001;61:1501-29.
21. Bakris G. Comparison of telmisartan vs. valsartan in the treatment of mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertension*. 2002; 4(4):26-31.
22. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
23. The TRANSCEND investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1174-83.
24. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P., et al. Diabetics exposed to telmisartan and enalapril study group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1952-61.
25. Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S., et al. VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(10):3174-83.
26. Prasad B., Ravi N., Asma K., et al. Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:129-40.
27. Makino H., Haneida M., Babazono T., et al. The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy - rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: angiotensin II receptor blocker, telmisartan, investigation on type 2 diabetic nephropathy (INNOVATION) Study. *J Int Med Res*. 2005;33:677-86.
28. Williams B., Lacourciere Y., Schumacher H., et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens*. 2009;23(9):610-9.
29. Schmieder R.E., Delles C., Mimran A., et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1351-6.
30. Takagi H., Yamamoto H., Iwata K., et al. Effects of telmisartan on proteinuria or albuminuria: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1443-9.
31. Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. Possibilities of a new receptor blocker for angiotensin II of azilsartan medoxomil in the treatment of arterial hypertension in patients with metabolic disorders. *Sistemnye Gipertenzii*. 2014; 4 (11): 58-61. (In Russ.) [Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину II азилсартана медоксомила в лечении артериальной гипертонии у пациентов с метаболическими нарушениями. *Системные Гипертензии*. 2014;4(11):58-61].
32. Barutcuoglu B., Parildar Z., Mutaf M.I. et al. Effect of telmisartan on vascular endothelium in hypertensive and type 2 diabetic hypertensive patients. *Turk J Med Sci*. 2010;40(2):239-48.
33. Saksombon N., Poolsup N., Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(3):319-27.
34. Takagi H., Niwa M., Mizuno Y., et al. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(3):229-35.
35. Huang G.Z., Tang Y.H., Wang B.Y., et al. Effects of telmisartan on insulin resistance and visceral fat distribution in Chinese hypertensive patients with obesity. *Saudi Med J*. 2011;32(10):1017-21.
36. Murakami K., Wada J., Ogawa D., et al. The effects of telmisartan treatment on the abdominal fat depot in patients with metabolic syndrome and essential hypertension: Abdominal fat Depot Intervention Program of Okayama (ADIPO). *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(1):93-6.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy N2, Director of the Therapeutic Clinic of University Clinical Hospital №4, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Mikhail V. Pisarev - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy N2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета, директор терапевтической клиники Университетской клинической больницы №4, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Писарев Михаил Владимирович – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова