

Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина

В.И.Подзолков, А.И.Тарзиманова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии. БРА II поколения – это бифункциональные лекарственные препараты, которые не только блокируют рецепторы ангиотензина I-го типа, но и оказывают влияние на патогенетические механизмы нарушения обмена углеводов и липидов. Родоначалник II поколения БРА – телмисартан, первый и пока единственный из сартанов II поколения, разрешенный в настоящее время для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Лечение телмисартаном пациентов с артериальной гипертензией позволяет эффективно контролировать артериальное давление с достижением его целевого уровня, обеспечивает органопroteкцию на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них. Наличие дополнительных свойств и плейотропной активности препарата определяет широкий спектр его применения в кардиологии.

Ключевые слова: телмисартан, блокаторы рецепторов ангиотензина нового поколения, PPAR-γ-рецепторы.

New-generation angiotensin receptor blockers

V.I.Podzolkov, A.I.Tarzimanova

Summary

Angiotensin receptor blockers (ARBs) are one of the main classes of medicines used in cardiology. Second-generation ARBs are bifunctional drugs that not only block AT1 receptors, but also affect the pathogenetic mechanisms of carbohydrate and lipid metabolic disturbances. Telmisartan is the parent compound of the second-generation ARBs, the first and for the moment only drug of the second-generation sartans currently permitted for the treatment of patients with cardiovascular diseases. Telmisartan treatment in hypertensive patients makes it possible to effectively control blood pressure, by achieving its goal level, to provide organ protection at different stages of the cardiovascular continuum, and to reduce the risk for cardiovascular diseases and death. The additional properties and pleiotropic activity of the drug determine a wide spectrum of its use in cardiology.

Key words: telmisartan, new-generation angiotensin receptor blockers, PPARγ receptors.

Сведения об авторах

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Тарзиманова Аида Ильизовна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: tarzimanova@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта. Рост смертности от ССЗ и невысокая продолжительность жизни в России определяют серьезную социальную значимость проблемы лечения АГ для нашей страны.

В настоящее время АГ рассматривается как триггер сердечно-сосудистого континуума, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе – от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода. Эта концепция, впервые высказанная V.Dzaui и E.Braunwald в 1991 г., на сегодня не только стала общепризнанной, но, по сути, представляет собой краеугольный камень, на котором зиждется наше понимание процессов развития важнейших ССЗ [1, 2]. Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функций сразу нескольких органов и систем организма в рамках континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития и прогрессирования органических повреждений. В основном все многообразие подобных механизмов может быть сведено к генетическим, гемодинамическим и нейрогуморальным факторам. Среди последних одна из центральных ролей принадлежит активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая прослеживается практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [1].

В арсенале врача в настоящее время имеются 3 группы препаратов, способных блокировать активность РААС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II – AT II (БРА), прямой ингибитор ренина. Открытие специфических рецепторов AT II способствовало созданию нового перспективного класса препаратов – БРА. В клинической практике используют селективные блокаторы рецепторов AT 1-го типа (AT₁-рецепторы), они являются высоко-селективными непептидными соединениями, избира-

тельно блокирующими AT₁-рецепторы. К представителям этого класса относятся лозартан, эпросартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан.

БРА являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии. Выявленные в ходе последних клинических испытаний эффекты БРА позволили сформировать ряд новых показаний для использования данных препаратов – это хроническая сердечная недостаточность, перенесенный ИМ, диабетическая нефропатия, протеинурия или микроальбуминурия (МАУ), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), фибрилляция предсердий, сахарный диабет (СД), метаболический синдром, кашель при приеме ИАПФ [3, 4].

Механизм действия БРА обусловлен воздействием на основные нейрогуморальные звенья регуляции сосудистого тонуса – РААС и симпатическую нервную систему. Препараты этой группы не только блокируют эффекты AT II, опосредуемые через AT₁-рецепторы сосудов и надпочечников, но и взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадренина в синаптическую щель. Двухнаправленное действие БРА приводит к системной вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления, натрийуретическому и диуретическому эффектам. Поскольку БРА не оказывают прямого действия на АПФ, они также не обладают непосредственным влиянием на брадикинин. Тем не менее эти препараты способны увеличивать высвобождение оксида азота (NO) и подавлять его разрушение, что способствует вазодилатации [5].

Благоприятные сосудистые эффекты БРА обусловлены их плейотропной активностью. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований доказали позитивное влияние БРА на эндотелиальную дисфункцию, систему антиоксидантной защиты, функцию тромбоцитов, ремоделирование левого желудочка, концентрацию мочевой кислоты [6].

Отличительной особенностью всех БРА является очень хороший профиль переносимости, позволяющий достичь высокой приверженности пациентов долгосроч-

ному лечению. Результаты множества рандомизированных клинических исследований неизменно показывают, что частота побочных эффектов при использовании препаратов этой группы даже в высоких дозировках крайне низка и сопоставима с плацебо [6]. В отличие от ИАПФ БРА не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связывают такие побочные эффекты, характерные для ИАПФ, как сухой кашель и ангионевротический отек, существенно ограничивающие применение препаратов этого класса.

В последнее время появились предложения подразделить БРА на 2 поколения [7]. Шесть из семи БРА, зарегистрированных в России, относятся к I поколению и оказывают влияние только на РААС, блокируя АТ₁-рецепторы.

БРА II поколения – это бифункциональные лекарственные препараты, которые не только блокируют АТ₁-рецепторы, но и оказывают влияние на патогенетические механизмы нарушения обмена углеводов и липидов.

Родоначальник II поколения БРА – телмисартан (Микардис®), первый и пока единственный из сартанов II поколения, разрешенный в настоящее время для лечения больных с ССЗ. Ведутся клинические исследования III фазы новых БРА II поколения азилсартана, LCZ 696, PS 433540; синтезированы и проходят доклиническую стадию исследований молекулы K-868, PF-03838135, AR-NI, WF 1106, однако неизвестно, когда они будут одобрены для использования в клинической практике.

Телмисартан, как все БРА нового поколения, обладает двумя механизмами действия: избирательной блокадой АТ₁-рецепторов и частичной активацией рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором γ (PPAR- γ -рецепторов), которые играют важную роль в регуляции метаболизма углеводов, процессах атерогенеза. Препараты, повышающие активность этих рецепторов, могут существенно увеличить чувствительность тканей к инсулину, уменьшить уровень триглицеридов и снизить риск развития атеросклероза [8–13]. Помимо того, активация PPAR- γ -рецепторов оказывает дополнительный антигипертензивный эффект, связанный с небольшой периферической вазодилатацией.

Вызывают интерес результаты исследований, в которых лечение высокими дозами телмисартана приводит к уменьшению уровня инсулина в сыворотке и снижению инсулинорезистентности, не затрагивая уровня адипонектина. Это свидетельствует о том, что телмисартан способен улучшать чувствительность к инсулину посредством иных механизмов, кроме непосредственной индукции адипонектина. Так, было продемонстрировано, что в эндотелиальных клетках сосудов телмисартан ингибирует цитокининдуцированную экспрессию генов молекул адгезии блокированием активности транскрипционного фактора NF- κ B, независимо от PPAR- γ -активации, через АТ₁-рецепторы [14].

Результаты исследования TRANSCEND доказали наличие у телмисартана истинных антидиабетических свойств [15]. При ретроспективной оценке вторичных конечных точек исследования была показана способность телмисартана снижать риск возникновения новых случаев СД типа 2 у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Телмисартан получен из активного метаболита лозартана (EXP 3174) путем замещения липофильной бензимидазольной группы на имидазольный компонент. Благодаря этому замещению телмисартан является наиболее липофильным среди всех БРА и, следовательно, лучше всего проникает в ткани [16, 17]. Препарат быстро всасывается из пищеварительного тракта, абсолютная биодоступность составляет в среднем 50%. После приема внутрь пиковая концентрация телмисартана в плазме крови (C_{max}) достигается через 0,5–1 ч. Период полураспада препарата составляет более 20 ч, что является самым высоким показателем среди всех БРА [16, 17]. Стабильная концентрация в плазме достигается после 5–7 дней прие-

ма, при этом кумуляция препарата после длительного лечения маловероятна. По сравнению с другими БРА телмисартан обладает высокой биодоступностью и самым продолжительным временем полувыведения, что позволяет препарату поддерживать гипотензивный эффект в течение суток при однократном приеме.

БРА различаются по своей аффинности к АТ₁-рецепторам АТ II. Среди всего класса БРА наиболее выраженной аффинностью к АТ₁-рецепторам обладает телмисартан. Препарат обладает высоким селективным сродством к подтипу АТ₁-рецепторов АТ II, снижает уровень альдостерона в плазме крови, при этом не ингибирует ренин плазмы крови и АПФ. Телмисартан может стабилизировать АТ₁-рецепторы в неактивном состоянии, что уменьшает выраженность гипертрофии миокарда независимо от снижения артериального давления (АД) [18, 19].

Эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих механизмов, способствующих развитию и прогрессированию ССЗ. Так, в исследовании R.Benndorf и соавт. (2007 г.) телмисартан усиливал эндотелийзависимую вазодилатацию, которая оценивалась с помощью разных методов определения кровотока в сосудах предплечья [20].

H.Tomiyaма и соавт. (2007 г.) в прямом сравнительном исследовании показали, что телмисартан уменьшает средние значения индекса реактивной гиперемии в большей степени, чем валсартан, несмотря на сопоставимое снижение АД [21]. Улучшение эндотелиальной функции может быть опосредовано экспрессией и распространением белкового комплекса запирающей зоны (ZO-1), который отвечает за формирование и стабилизацию плотных соединений между смежными эндотелиоцитами. В отличие от валсартана телмисартан дозозависимо повышает проницаемость эндотелия за счет подавляющего действия на ZO-1, – такой эффект, по-видимому, обусловлен независимыми от АТ II механизмами.

В эксперименте на животных была доказана способность телмисартана снижать выраженность окислительного стресса. Препарат уменьшал экспрессию генов NO-синтазы и субъединицы НАДФ-оксидазы у предрасположенных к развитию инсульта крыс со спонтанной АГ [22].

БРА нового поколения подавляют тромбоксан А₂-зависимую активацию тромбоцитов, что приводит к снижению их агрегации. В экспериментах на здоровых добровольцах было показано, что прием телмисартана ингибирует агрегацию тромбоцитов. Кроме того, при исследовании на животных был доказан дозозависимый эффект телмисартана на снижение агрегации тромбоцитов [6].

В настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность телмисартана. Отличительная его особенность – длительный период полувыведения, что позволяет хорошо контролировать уровень АД и предотвращать его утренние подъемы при приеме 1 раз в день. Рекомендуются дозы телмисартана – от 40 до 80 мг/сут. Большие дозы не приводят к значительному возрастанию антигипертензивного эффекта. При применении 1-й дозы телмисартана не отмечено резкого снижения АД (гипотония 1-й дозы) и резкого его повышения после прекращения приема. Максимум действия телмисартана отмечается после 4–8 нед постоянной терапии.

Многочисленные клинические исследования, проведенные за последние годы, доказали значительное превосходство телмисартана в удержании целевых значений АД при сравнении с другими антигипертензивными средствами.

В программе PROTECTION (Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection) телмисартан продемонстрировал отличный антигипертензивный эффект в течение более 24 ч при приеме 1 раз в день у пациентов высокого риска. Антигипертензивная часть программы включала в себя исследования PRISMA I и PRISMA II, SMOOTH, ATHOS и PROBE.

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 исследовании были включены 1613 пациентов с 1 и 2-й степенью АГ. Достижение целевых значений АГ происходило достоверно чаще у больных, принимавших телмисартан. Частота развития побочных эффектов при приеме телмисартана была достоверно ниже, чем при лечении рамиприлом. Телмисартан лучше, чем рамиприл, позволял контролировать АД в ранние утренние часы [23–26].

В исследовании SMOOTH (the Study of Micardis in Obese/Overweight Type-2 diabetics with Hypertension) были включены пациенты с АГ, избыточной массой тела и СД типа 2. Результаты исследования доказали, что фиксированная комбинация телмисартана с гидрохлоротиазидом – ГХТ (80/12,5 мг) достоверно более эффективно контролировала АД в течение всех суток, чем комбинация валсартана и ГХТ (160/12,5 мг) [27].

Эффективность и безопасность лечения телмисартаном в сравнении с периндоприлом проводилась в двойном слепом рандомизированном исследовании EVEREST (The Evaluation de l'Efficacit RESiduelle du TElmisartan). Исходно пациентам назначали телмисартан в дозе 40 мг или периндоприл 4 мг, через 6 нед лечения больным, не достигшим целевого АД, дозу препаратов удваивали, что потребовалось 55% пациентов, получавших периндоприл, и 41% больных, лечившихся телмисартаном ($p=0,005$). Целевых значений АД достигли 58% пациентов в группе телмисартана и 46% больных в группе периндоприла ($p<0,01$) [28].

Высокая антигипертензивная эффективность телмисартана сочетается с его отличной переносимостью. Нежелательные явления в виде сухого кашля появились у 15,6% пациентов при приеме телмисартана, у 60% – при использовании лизиноприла и у 9,7% – при приеме плацебо [29].

Концепция комплексной модификации риска у больных АГ подразумевает помимо снижения АД также воздействие на механизмы поражения органов-мишеней на разных этапах сердечно-сосудистого и ренального континуумов. По данным многочисленных экспериментальных и клинических испытаний, телмисартан продемонстрировал существенные преимущества по влиянию на регресс ГЛЖ.

В исследовании TRANSCEND риск развития новых случаев ГЛЖ в группе телмисартана оказался на 37% ниже при сравнении с больными в группе плацебо. Через 5 лет наблюдения ГЛЖ зарегистрирована у 4,9% при приеме телмисартана и у 7,8% при приеме плацебо ($p<0,001$). Результаты исследования подтверждают целесообразность использования БРА нового поколения на больных АГ с имеющейся ГЛЖ для регресса массы миокарда левого желудочка [15].

В исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global End point Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease) изучали эффект телмисартана, рамиприла и их комбинации на частоту сердечно-сосудистых событий и клиническое течение ССЗ у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых событий. Исходная частота ГЛЖ составила 12,7, 13,1 и 12,7% соответственно. За время наблюдения она снизилась во всех трех группах ($p<0,001$). При этом отмечена достоверная тенденция к меньшей частоте ГЛЖ в группах телмисартана и комбинированной терапии по сравнению с группой больных, принимавших только рамиприл [30].

В настоящее время проведено много исследований, доказавших наличие нефропротективного эффекта у БРА. Однако наибольшее внимание привлек к себе телмисартан, так как препарат имеет минимальную почечную экскрецию (менее 2%) [31].

Нефропротективная часть крупномасштабного проекта PROTECTION включала в себя исследования: INNOVATION (INcipient to OVert: Angiotensin II receptor blocker,

Telmisartan, Investigation On type II diabetic Nephropathy), DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril), VIVALDI (a trial to investigate the efficacy of telmisartan 80 mg versus VALsartan 160 mg in hypertensive type-2 Diabetic patients with overt nephropathy), AMADEO (A trial to compare telMisartan 40 mg titrated to 80 mg versus losArtan 100 mg in hypertensive type-2 Diabetic patients with Overt nephropathy) и TRENDY (Telmisartan versus Ramipril in renal Endothelial DYsfunction). В этих исследованиях телмисартан доказал свою способность тормозить снижение скорости клубочковой фильтрации и уменьшать микро- и макропротеинурию у пациентов с АГ [32–36].

Исследование INNOVATION продемонстрировало, что телмисартан у больных СД способен предотвращать прогрессирование МАУ в протеинурию [32]. Нормализация МАУ была достигнута у 12,8% пациентов, принимавших 40 мг телмисартана, 21,2% принимавших 80 мг телмисартана и только у 1,2% пациентов из группы плацебо. При этом ренопротективный эффект имел место и у пациентов с исходно нормальным уровнем АД [32]. Данный факт в очередной раз доказывает дополнительные нефропротективные механизмы телмисартана, напрямую не связанные с его гипотензивным эффектом.

В исследовании DETAIL проводилось сравнение способности телмисартана и эналаприла предупреждать развитие диабетической нефропатии у больных мягкой и умеренной АГ и СД типа 2 [33]. 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 реакций при приеме телмисартана была значительно ниже по сравнению с эналаприлом [33].

В исследовании VIVALDI изучалась способность телмисартана и валсартана уменьшать протеинурию у больных СД. Эти препараты практически одинаково уменьшали экскрецию белка у обследуемых пациентов, однако в группе валсартана достоверно чаще требовалось добавление к терапии 2-го антигипертензивного препарата из-за недостаточного снижения АД [34].

В исследовании AMADEO телмисартан достоверно эффективнее лозартана предотвращал прогрессирование протеинурии у больных АГ с СД типа 2 [35].

Согласно исследованию TRENDY телмисартан у больных с диабетической нефропатией, как и рамиприл, улучшал функцию почечного эндотелия. Однако только телмисартан достоверно снижал почечное сосудистое сопротивление, улучшал почечный кровоток в покое и достоверно повышал уровень адипонектина – адипоциткина, улучшающего углеводный обмен [36].

В исследовании ESPRIT телмисартан эффективно снижал АД у пациентов с разной степенью хронической почечной недостаточности, при этом переносимость препарата была отличной у всех больных независимо от выраженности нарушений функции почек [37]. После завершения исследования ESPRIT из инструкции по применению телмисартана были удалены предостережения для больных с тяжелыми нарушениями функции почек и указано, что даже лицам, нуждающимся в гемодиализе, не требуется дополнительной коррекции дозы этого препарата [38]. В связи с этим в настоящее время телмисартан является препаратом, который можно назначать больным АГ с тяжелой хронической почечной недостаточностью, требующей программного гемодиализа.

В последние годы произошел значительный пересмотр позиций назначения БРА. Это касается возможности их применения у пациентов высокого риска ССО. Такой пересмотр показаний произошел после того, как были получены результаты крупномасштабного исследования ONTARGET.

В многоцентровом исследовании ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril

Global End point Trial) изучалось влияние телмисартана по сравнению с рамиприлом, а также комбинации этих двух препаратов на прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. 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 – и тот и другой препарат в указанных дозах дополнительно к ранее проводимой терапии [30].

В качестве первичной конечной точки (ПКТ) была выбрана комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью. В ходе исследования было установлено, что в группе рамиприла частота ПКТ составила 16,5% (n=1412), а в группе телмисартана – 16,7% (n=1423). Различия между группами оказались недостоверны. Необходимо подчеркнуть, что частота побочных эффектов в группе телмисартана была достоверно ниже. В частности, эпизоды сухого кашля в группе телмисартана составили 1,1%, а в группе рамиприла – 4,2% ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция получена и в отношении частоты развития ангионевротического отека: 0,1 и 0,3% соответственно ($p < 0,01$). В группе комбинированной терапии при одинаковой частоте развития ССО по сравнению с группой рамиприла была хуже переносимость: повышенный риск развития гипотензивных проявлений (4,8% vs 1,7%; $p < 0,001$), синкопальных состояний (0,3% vs 0,2%; $p = 0,03$) и почечной дисфункции (13,5% vs 10,2%; $p < 0,001$).

Один из основных результатов исследования заключается в том, что сочетанное применение ИАПФ и БРА не приводит к усилению эффектов, более того, способствует развитию нежелательных явлений. Наряду с этим был сделан вывод, что при сопоставимой эффективности в отношении профилактики осложнений у больных с очень высоким риском их развития телмисартан имеет лучшую переносимость по сравнению с рамиприлом [30].

Другое исследование – TRANSCEND – было посвящено изучению эффективности телмисартана у больных с ССЗ или СД с органичными поражениями, характеризовавшихся непереносимостью ИАПФ [15]. В исследование были включены 5926 больных, которые были рандомизированы на 2 группы: телмисартана 80 мг (n=2954) и плацебо (n=2972). ПКТ 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 ПКТ в сравнении с 504 (17,0%) событиями в группе плацебо ($p = 0,216$). Однако 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%) vs 440 (14,8%); $p = 0,048$. Пациенты, принимающие телмисартан, достоверно реже на 15% госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам ($p = 0,028$). И наконец, телмисартан продемонстрировал хорошую толерантность у больных с непереносимостью ИАПФ [15].

По результатам исследований ONTARGET и TRANSCEND было одобрено применение телмисартана для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных старше 55 лет с высоким риском ССЗ.

За последние годы стратегия лечения высокого АД претерпела принципиальные изменения. Современные антигипертензивные препараты должны в первую очередь снижать риск ССО и смерти от них, эффективно контролировать АД и улучшать состояние органов-мишеней. Будущее класса БРА неразрывно связано с развитием бифункциональных лекарственных средств, имеющих 2 (и более?) механизма действия и влияющих на несколько терапевтических мишеней, что повышает эффективность их назначения пациентам с ССЗ.

Телмисартан, как все БРА нового поколения, обладает двумя механизмами действия, и лечение телмисартаном у пациентов с АГ позволяет эффективно контролировать АД с достижением его целевого уровня, обеспечивает органопroteкцию на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, снижает риск развития ССЗ и смерти от них. Наличие дополнительных свойств и плейотропной активности препарата определяет широкий спектр его применения в кардиологии.

Литература

1. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121 (4 Pt 1): 1244–63.
2. Victor J, Dzau, Elliott M, Antman, Henry R, Black et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I. Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114 (25): 2850–70.
3. ESH–ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105–87.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.
5. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637–45.
6. Мунгер МА. Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (7): 93–104.
7. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? Системные гипертензии. 2010; 4: 5–9.
8. Yusuf S, Teo K, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
9. Maillard M, Wurzner G, Nussberger J et al. Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers: the importance of dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 68–76.
10. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
11. Gress T, Nieto F, Sbarbar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 342: 905–12.
12. Kjeldsen S, Naditch-Brule L, Perlino S et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardio-metabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens* 2008; 26: 2064–70.
13. Sargorodsky M, Hass E, Boaz M et al. High dose treatment with angiotensin II receptor blocker in patients with hypertension: differential effect of tissue protection versus blood pressure lowering. *Atherosclerosis* 2008; 197: 303–10.
14. Tbam DM, Yi-Xin Wang, Rutledge JC. Modulation of Vascular Inflammation by PPARs. *Drug News Perspect* 2003; 16 (2): 109.
15. 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.
16. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637–45.
17. Brunner HR. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl. 2): S13–6.
18. Kakuta H et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25: 41–6.
19. Wiene W et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 245–52.
20. Benndorf R, Appel D, Maas R et al. Telmisartan improves endothelial function in patient with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 367–71.
21. Tomiyama H, Yamatada J, Koji Y et al. Effect of telmisartan on forearm postischemic hyperemia and serum asymmetric dimethyl-arginine levels. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1305–11.
22. Takai S, Kirimura K et al. Significance of angiotensin II receptor blocker lipophilicities and their protective effects against vascular remodeling. *Hypertens Res* 2005; 28: 593–600.
23. Williams B, Gosse P, Lowe L. PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens* 2006; 24: 193–200.
24. Lacourcière Y, Neutel JM, Davidai G, Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2006; 19: 104–12.
25. Gosse P, Neutel JM, Schumacher H et al. The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *Blood Press Monit* 2007; 12: 141–7.

26. 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.
27. Sharma AM, Davidson JA, Gavin JR III, De Sousa NJ. Comparison of the antihypertensive efficacy of telmisartan/hydrochlorothiazide vs valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk overweight/obese patients with hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 898–9.
28. Ragot S, Ezzaber 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.
29. Lacourciere I. The incidence of cough: a comparison of lisinopril, placebo and telmisartan, a novel angiotensin II antagonist. *Telmisartan Cough Study Group. Int J Clin Pract* 1999; 53: 99–103.
30. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
31. Song JC, White CM. Olmesartan medoxomil (CS-866). An angiotensin II receptor blocker for treatment of hypertension. *Formulary* 2001; 36: 487–99.
32. Makino H, Haneda 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.
33. Barnett AH, Bain SC, 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.
34. Galle J, Schwedhelm E, Pirmetti 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.
35. Bichu P, Nistala R, Khan A 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.
36. Schmieder RE, 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 (6): 1351–6.
37. Sharma AM, Hollander A, Koster J; on behalf of the Efficacy and Safety in Patients with Renal Impairment treated with Telmisartan (ESPRIT) Study Group. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2005; 63 (4): 250–7.
38. Ратова ЛГ, Чазова ИЕ. Влияние антигипертензивной терапии микардисом плюс на функцию почек (клинический пример). *Системные гипертензии*. 2010; 2: 66–70.