

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: рациональный выбор с учетом влияния на кардиоваскулярный риск и сопутствующие заболевания

Подзолков В. И., Писарев М. В., Затеишчикова Д. А.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — важная патогенетическая стадия развития артериальной гипертензии и ее осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек. Блокаторы рецепторов к ангиотензину, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, отнесены к средствам первого выбора для лечения гипертензии в России, Европе и США. Помимо антигипертензивного действия, препараты данной группы оказывают положительное влияние на многие компоненты сердечно-сосудистого континуума, что позволяет применять их для индивидуализированного ведения пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. В статье подробно обсуждаются преимущества блокаторов рецепторов к ангиотензину с учетом влияния данных средств на коморбидные заболевания. Приведен клинический случай, демонстрирующий эффективность телмисартана в качестве антигипертензивного препарата первой линии у пациента с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):89–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-89-95>

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

Конфликт интересов: не заявлен.

ГБАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия.

Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Писарев М. В.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9647-1012, Затеишчикова Д. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8075-8094.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТ — ангиотензин, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МИ — мозговой инсульт, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 17.10.2018

Рецензия получена 07.11.2018

Принята к публикации 13.11.2018

Angiotensin receptor blockers: rational prescription tailored to the cardiovascular risk and comorbidities

Podzolkov V. I., Pisarev M. V., Zateyshchikova D. A.

Renin-angiotensin-aldosterone axis activation is an important mechanism of hypertension and its cardiovascular and renal complications. Angiotensin receptor blockers are considered among the first-choice antihypertensive drugs in Russia, European countries, and the USA. In addition to antihypertensive action, these drugs positively influence several components of the cardiovascular continuum and can be used for individualized management of high cardiovascular risk patients. The paper discusses the benefits of angiotensin receptor blockers use in patients with cardiovascular comorbidities. The paper includes a clinical case scenario revealing antihypertensive efficacy of telmisartan as an initial agent in a patient with high risk of cardiovascular events.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):89–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-89-95>

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, angiotensin receptor blockers, telmisartan, cardiovascular continuum.

Conflicts of interest: nothing to declare.

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

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Pisarev M. V. ORCID: 0000-0002-9647-1012, Zateyshchikova D. A. ORCID: 0000-0002-8075-8094.

Received: 17.10.2018 **Revision Received:** 07.11.2018 **Accepted:** 13.11.2018

В России половина всех смертей (50,1%, около 1 млн в абсолютных цифрах) в 2014г наступила вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом, более 80% из них были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговыми инсультами (МИ) [1].

Развитие ССЗ определяется взаимодействием индивидуальных гендерных и генетических особенностей с факторами окружающей среды и особенностями образа жизни. Результаты крупных междуна-

рных исследований INTERSTROKE и INTERHEART показали, что наиболее существенным по вкладу в смертность и инвалидизацию населения является такой фактор риска, как артериальная гипертензия (АГ). У мужчин при уровне систолического артериального давления (САД) >160 мм рт.ст. смертность от инсульта выше почти в 9 раз, а от ИБС более чем в 4 раза, чем при САД 115 мм рт.ст. Распространенность АГ среди лиц трудоспособного возраста в последнее время в России выросла и составляет 43%, что в боль-

шой степени обусловлено распространением ожирения, особенно, среди мужчин [2]. Показано, что прогноз развития и течения ССЗ значительно хуже при сочетании нескольких, даже умеренно выраженных факторов риска (ФР) по сравнению с одним высоким ФР [3]. Учитывая частое сочетание факторов сердечно-сосудистого риска и их взаимное потенцирующее действие, сформулирована концепция суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) [4]. При оценке согласно такой концепции, около трети населения России можно отнести к группе высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [5].

Роль ангиотензина II на различных этапах сердечно-сосудистого континуума

Механизмы реализации факторов риска и трансформации поражения органов-мишеней в ССЗ и осложнения описаны в виде цепи взаимосвязанных событий Dzau V и Braunwald E в концепции сердечно-сосудистого континуума [6], которая в настоящее время получила универсальное признание. Эта концепция была дополнена O'Rourke M, который расширил ее и отнес к основному механизму старения [7]. Понятие сердечно-сосудистого континуума предполагает непрерывное развитие патологического процесса от факторов риска к ремоделированию сердца, формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и, в конечном итоге, к гибели больного [8].

Универсальным механизмом развития и прогрессирования нарушений на всех этапах сердечно-сосудистого континуума является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), одной из основных систем регуляции гомеостаза организма [9]. Существуют гуморальная (циркулирующая) и тканевая (локальная) РААС, которые функционируют параллельно. Тканевая РААС активна в органах-мишенях — сердце, почках, мозге, сосудах, периферической мускулатуре. При АГ происходит преимущественная избыточная активация именно локальной РААС, что обуславливает комплексное и одновременно неблагоприятное воздействие ключевого медиатора системы, ангиотензина II (АТII), на мишени в вышеуказанных структурах. АТII — октапептид, влияющий на величину АД, гомеостаз жидкости и натрия в организме, работу нервной системы. Функция АТII осуществляется при его воздействии на мембраносвязанные рецепторы двух основных подтипов — AT_1 и AT_2 . При воздействии на рецепторы 2-го типа, наибольшая концентрация которых наблюдается в мозге и надпочечниках, происходит вазодилатация, ингибирование пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток, уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов. Основной интерес представляет активация AT_1 -рецепторов, локализуемых в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени,

корковом веществе надпочечников, почках, легких и некоторых областях мозга. Эта активация лежит в основе патофизиологических событий, наблюдаемых на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [10]. К основным эффектам активации AT_1 -рецепторов относят:

- повышение АД (вследствие прямого вазоконстрикторного действия и спазма артериол почечных клубочков с последующим высвобождением ренина клетками юкстагломерулярного аппарата);
- усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах;
- повышение секреции альдостерона, вазопрессина и эндотелина-1;
- усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний с активацией симпатoadреналовой системы;
- стимуляцию пролиферации эндотелиальных и гладких мышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов;
- провоспалительное и оксидативное действие [11].

Результатом указанных изменений является развитие эндотелиальной дисфункции, хронического воспаления, ремоделирования сердечно-сосудистой системы — центральных механизмов генеза атеросклероза и кардиоваскулярных осложнений [12].

Применение блокаторов рецепторов к ангиотензину в клинической практике

История изучения РААС и препаратов, влияющих на ее активность, насчитывает более 100 лет — от открытия ренина (Tigerstedt R и Bergman P, 1898) до начала клинического применения блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана в 1995г и прямого ингибитора ренина алискирена в 2007г. После введения в клиническую практику в 1970-х гг ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) совершили настоящую революцию в фармакотерапии ХСН и гипертензии. Широкое применение этих препаратов позволило достигать целевых уровней АД и оказывало благоприятное влияние на ССР посредством уменьшения ремоделирования сосудов и миокарда. Данные средства отличались хорошей переносимостью, однако возникавший при их применении сухой кашель (следствие нарушения деградации брадикинина) не способствовал достижению оптимальной приверженности лечению. Кроме того, был выявлен эффект “ускользания эффективности” ингибиторов АПФ, связанный с тем, что в тканях продукция АТII регулируется не столько АПФ, сколько альтернативными ферментами (химазами). Открытие специфических рецепторов АТII сделало актуальным создание препаратов, блокирующих их работу. В 1990-х гг в арсенале кардиологов появился лозартан — первый пероральный представитель блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА). С тех пор

появилось еще 8 представителей данного класса, обладающих как класс-специфическими свойствами, так и индивидуальными особенностями, что имеет большое значение в ведении пациентов с коморбидными ССЗ [13]. БРА зарекомендовали себя как эффективные средства для персонализированного лечения и профилактики ССЗ, обладающие уникальными свойствами, в частности, благоприятным метаболическим профилем [14]. Так называемая “плейотропная активность” препаратов данного класса частично обусловлена тем, что при селективной блокаде AT_1 -рецепторов ангиотензин начинает в большей степени воздействовать на AT_2 -рецепторы, что сопровождается вазодилатацией, угнетением пролиферации гладкомышечных клеток и натрийуретическим эффектом [15]. Помимо блокады эффектов АПГ, опосредуемых рецепторами AT_1 сосудов и надпочечников, БРА препятствуют высвобождению норадреналина в синаптическую щель и вызывают снижение общего периферического сопротивления, расширение сосудов, натрийуретический и диуретический эффект, усиление антиоксидантной защиты, уменьшение концентрации мочевой кислоты [16]. Кроме того, некоторые БРА (телмисартан) стимулируют PPAR- γ рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, что способствует уменьшению воспаления, оксидантного стресса и пролиферации гладкомышечных клеток, регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы и липидов [17]. Описанные эффекты позволили российским, европейским и американским кардиологам включить БРА в список средств первого ряда лечения артериальной гипертензии. В соответствии с клиническими рекомендациями, предпочтительными клиническими ситуациями для назначения БРА являются первичная и вторичная профилактика ССЗ, кашель при приеме ингибиторов АПФ, микроальбуминурия, нарушение функции почек и хроническая болезнь почек, метаболический синдром и сахарный диабет (СД), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), гипертрофия левого желудочка, фибрилляция предсердий и ХСН [18–20]. К показаниям для применения БРА телмисартана было официально добавлено снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с атеротромботическими ССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий, инсульт в анамнезе) и больных СД 2 типа с документированным поражением органов-мишеней [21].

В то время как место БРА в лечении больных ССЗ определено однозначно, особенности назначения конкретных представителей данного класса в разных клинических ситуациях официально не регламентированы. Тем не менее, при решении этой непростой проблемы мы можем ориентироваться на результаты многоцентровых высококачественных клинических исследований и мета-анализов их результатов.

Доказательная база применения БРА при ССЗ на примере телмисартана

Кардиоваскулярная профилактика. С фармакологической точки зрения, применение любого БРА может сопровождаться снижением ССР, однако на практике, как уже упоминалось ранее, лишь телмисартан был рекомендован для профилактического применения при ССЗ. Основой для такой рекомендации послужили результаты исследования ONTARGET, показавшего эффективность препарата в отношении снижения риска смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, МИ и госпитализации по поводу ХСН, аналогичную таковой для рамиприла (препарата сравнения) [22]. Исследование TRANSCEND также показало снижение частоты госпитализаций по поводу обострений сердечно-сосудистых заболеваний, а также уменьшение степени гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) на фоне приема препарата [23]. Комбинированный анализ данных исследования PROFESS подтвердил клинически значимое благоприятное влияние телмисартана на риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ и МИ [24].

Инфаркт миокарда. Если говорить о телмисартане, то его применение сопровождалось значительным снижением частоты ИМ у пациентов с АГ в сравнении с лицами с повышенным ССР, но нормальным АД (3,8% против 5,1%, соответственно) по данным исследования TRANSCEND [25]. Это же исследование продемонстрировало снижение риска смерти от ССЗ, развития ИМ и инсульта на 13% (465 пациентов, получавших телмисартан, по сравнению с 504 пациентами в группе плацебо; $p=0,048$) после 56 мес. лечения телмисартаном по сравнению с плацебо, что говорит об увеличении протективных свойств препарата по мере повышения длительности его приема [26].

Телмисартан в дозе 80 мг/сут. в сходной степени с рамиприлом (признанным эталонным препаратом с точки зрения снижения риска ССЗ) уменьшал частоту развития ИМ у пациентов с высоким ССР и поражением артерий атеросклеротического/диабетического генеза: сердечно-сосудистые осложнения зафиксированы у 16,7% пациентов в группе телмисартана и у 16,5% в группе рамиприла [27].

Инсульт и когнитивные нарушения. БРА показали свою эффективность при лечении острого нарушения мозгового кровообращения и в профилактике цереброваскулярных осложнений. Так, по данным исследования LIFE, лозартан снижал риск нефатального и фатального инсульта (на 40 и 70%, соответственно) в значительно большей степени, чем это делал атенолол [28].

По результатам PROFESS, телмисартан незначительно уменьшал вероятность повторного инсульта в сравнении с плацебо, однако при анализе *post hoc* было показано, что, начиная с 6 мес. после начала

терапии препаратом, это уменьшение становилось статистически значимым [29, 30].

Проспективный когортный анализ данных более чем 800 тыс. пациентов старше 65 лет показал значительное уменьшение относительного риска развития деменции (0,76 с доверительным интервалом (ДИ) 0,69-0,84) для больных без болезни Альцгеймера и госпитализации в дома престарелых (0,51 при ДИ 0,36-0,72) и смерти (0,83 при ДИ 0,71-0,97) для пациентов с болезнью Альцгеймера [31]. На фоне приема телмисартана в течение 6 мес. отмечено отсутствие прогрессирования когнитивной дисфункции у пациентов с подозрением на болезнь Альцгеймера, в то время как у пациентов из контрольной группы, получавших амлодипин, отмечалось ухудшение симптоматики по шкале оценки болезни Альцгеймера (субшкала когнитивных способностей). У пациентов, принимавших телмисартан, отмечалось улучшение мозгового кровотока в нескольких областях по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [32].

Метаболические нарушения. СД — один из главных факторов риска ССЗ. У пациентов с СД АГ встречается в 2 раза чаще, чем у лиц без данного заболевания. СД способствует ускорению атеросклероза и является независимым предиктором многочисленных осложнений, среди которых ХСН, инсульт и заболевание периферических артерий. В лечении больных СД и ведении лиц с повышением риска СД важное значение имеют адекватный контроль как АД, так и гликемии [33].

Средства, влияющие на РААС, способны улучшать чувствительность тканей к инсулину вследствие активации PPAR- γ рецепторов, улучшения мышечного кровотока, усиления экспрессии транспортера глюкозы в мышцах, подавления оксидативного стресса и воспаления, ингибирования фиброза путем блокады трансформирующего фактора роста β , а также усиления передачи инсулинового клеточного сигнала [34]. Преимущества телмисартана в сравнении с другими БРА в отношении снижения гликемии натощак и повышения уровня адипонектина были продемонстрированы в мета-анализе 8 исследований. Телмисартан в дозе 80 мг/сут. способен снижать уровень инсулина в плазме натощак и инсулинорезистентность периферических тканей (при оценке по индексу HOMA-IR) [35]. Мета-анализ 21 рандомизированного клинического исследования, проведенный в 2018г, убедительно показал высокую эффективность телмисартана в отношении уменьшения инсулинорезистентности (среднее различие по модели HOMA-IR составило -0,23 с 95% ДИ от -0,40 до -0,06), снижения гликемии натощак (среднее различие -0,32 при 95% ДИ от -0,57 до -0,07) и инсулинемии натощак (среднее различие -1,01 при 95% ДИ от -1,63 до -0,39) [36].

Показано, что применение БРА может уменьшить частоту развития новых случаев СД в сравнении с плацебо у пациентов с высоким ССР и/или АГ [37, 38]. При анализе результатов исследований TRANSCEND и PROFESS выявлено снижение риска развития новых случаев СД на 16% на фоне приема телмисартана в сравнении с плацебо [39].

БРА также демонстрируют кардиопротективные свойства у больных СД 2 типа. Так, в популяционном когортном исследовании с участием пожилых больных СД 2 типа применение телмисартана и валсартана было связано со снижением риска госпитализации по поводу ИМ, инсульта или ХСН (относительный риск 0,85 и 0,86, соответственно) по сравнению с ирбесартаном [40].

Поражение почек. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) вне зависимости от ее этиологии в рамках адаптации к гибели функционирующей ткани происходят гемодинамические изменения. Стимуляция РААС приводит к повышению внутриклубочкового давления, что в итоге вызывает повреждение капилляров, выраженную протеинурию в сочетании с воспалением и фиброзом интерстиция. Протеинурия — независимый фактор риска терминальной стадии ХБП и смертности, ее уменьшение сопровождается повышением скорости клубочковой фильтрации. План ведения больных с ХБП на фоне СД или без него обязательно должен включать нормализацию АД и уменьшение протеинурии [41]. Оптимальными препаратами для достижения обеих целей служат БРА.

По данным анализа проведенных исследований, БРА можно назвать наиболее эффективными антигипертензивными препаратами для профилактики хронической почечной недостаточности [42]. У пациентов с нефропатией на фоне СД прием БРА сопровождается подавлением оксидативного стресса и воспаления, наиболее выраженным при значительном повышении маркеров повреждения почек [43].

Мета-анализ 20 рандомизированных контролируемых исследований телмисартана (в том числе таких знаковых, как ONTARGET, TRANSCEND, DETAIL, INNOVATION, AMADEO и VIVALDI) с участием большого числа пациентов с СД показал эффективность препарата в уменьшении степени протеинурии и предотвращении ее прогрессирования. Прием телмисартана сопровождался статистически значимым снижением альбуминурии (протеинурии) и отношения альбумина (протеина) к креатинину мочи в сравнении с другими БРА, ингибиторами АПФ и другими антигипертензивными препаратами на 20, 14 и 40%, соответственно [44]. В исследовании ESPRIT были выявлены высокая антигипертензивная эффективность и отличная переносимость телмисартана у пациентов с трудно контролируемой АГ на фоне ХБП [45]. Полученные результаты и тот факт, что лишь 2% телмисартана выводится почками, послу-

жили основанием для исключения из инструкции по применению телмисартана предостережений для больных с тяжелыми нарушениями функции почек и указания по необходимости коррекции дозы у лиц, нуждающихся в гемодиализе.

Персонализированный выбор БРА

Высокая антигипертензивная активность и органопротективные свойства БРА, доказанные в многоцентровых клинических исследованиях, позволяют применять данные препараты в разных клинических ситуациях на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Назначение конкретного препарата диктуется доступной доказательной базой и официально утвержденными показаниями к применению. Особого внимания среди всех БРА заслуживает телмисартан, обладающий выгодными фармакологическими свойствами — самым длительным периодом полувыведения (более 20 часов), наивысшими липофильностью (что позволяет ему проникать в ткани) и аффинностью к AT_1 -рецепторам.

Телмисартан оказывает наиболее выраженный благоприятный эффект при метаболических нарушениях за счет активации рецепторов PPAR- γ , вызывает уменьшение протеинурии и замедляет прогрессирование повреждения почек и сетчатки у больных СД. Более того, препарат снижает вероятность развития СД 2 типа у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых событий.

Препарат остается единственным БРА с официально утвержденным показанием к применению для “снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с атеротромботическими ССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий, инсульт в анамнезе) и больных СД 2 типа с документированным поражением органов-мишеней” [21].

Клинический случай

Проиллюстрируем основные положения работы описанием достаточно распространенного клинического случая.

В клинику обратился пациент 51 лет с жалобами на периодическое повышение АД (максимально до 155/90 мм рт.ст.), раздражительность, снижение работоспособности.

Избыточное употребление алкоголя отрицает, курит по 5-10 сигарет в сутки в течение последних 20 лет. Работа пациента связана с эмоциональным стрессом, длительным нахождением в положении сидя, уровень физической активности низкий.

2 года назад было впервые зарегистрировано повышение АД (до 155/90 мм рт.ст.), по поводу которого нерегулярно принимал каптоприл, фуросемид по совету знакомых. За медицинской помощью не обращался. В течение последнего года эпизоды повышения АД участились, стали сопровождаться

головной болью в затылочной области, повышенной раздражительностью, утомляемостью. За неделю до настоящей консультации на фоне эмоционального стресса зафиксированы цифры АД 155/90 мм рт.ст.

При физическом исследовании: рост пациента 180 см, вес 96 кг, индекс массы тела $29,6 \text{ кг/м}^2$ (избыточная масса тела). Окружность талии — 104 см, окружность бедер 100 см, соотношение объема талии к объему бедер 1,04 (что соответствует избыточному накоплению жировой ткани в области живота).

По результатам лабораторного обследования патологических изменений в общем анализе крови и мочи не выявлено. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня общего холестерина до 6,5 ммоль/л, триглицеридов до 2,3 ммоль/л и липопротеинов низкой плотности до 3,9 ммоль/л (дислипидемия 2б типа). По данным глюкозотолерантного теста выявлено нарушение толерантности к глюкозе (уровень гликемии натощак 5,4 ммоль/л, через 120 мин после приема 75 г глюкозы внутрь 8,2 ммоль/л). При оценке по шкале SCORE выявлен высокий риск фатального ССЗ (10%). Суточное мониторирование АД подтвердило наличие артериальной гипертензии: среднее САД за сутки составило 148 мм рт.ст., среднее диастолическое АД — 92 мм рт.ст., что превышает нормальные значения. По данным эхокардиографии у больного выявлены признаки гипертрофии ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки составила 13 мм, задней стенки ЛЖ 14 мм), отмечено нарушение диастолической функции ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ 67%.

На основании полученных данных сформулирован диагноз: Артериальная гипертензия 2 стадии, 1 степени, высокого риска (10% по шкале SCORE). Дислипидемия. Избыточная масса тела. Нарушение толерантности к глюкозе.

Описанный случай демонстрирует пациента среднего возраста с сочетанием нескольких факторов ССР, которое свидетельствует о значительном повышении вероятности фатальных сердечно-сосудистых осложнений. В данных условиях, в соответствии с Российскими и Европейскими клиническими рекомендациями, необходимо начало медикаментозной антигипертензивной терапии наряду с активным внедрением нелекарственных методов снижения риска. Пациенту рекомендованы увеличение физической активности (регулярные прогулки в быстром темпе 5 раз/нед. не менее чем по 40 мин) и диета с пониженным содержанием поваренной соли, животных жиров, легко усваиваемых углеводов и увеличенным потреблением клетчатки. При выборе антигипертензивной терапии решающее значение имеет не только её влияние на кардиоваскулярные риски, но и достижение приверженности пациента лечению (фармакологические свойства препарата, обеспечивающие возможность его приема 1 раз/сут. и оптимальное распределение



Рис. 1. Многоплановое влияние БРА на основные этапы кардиоваскулярного континуума.

в организме). После обсуждения с пациентом и с учётом наличия нескольких метаболических факторов риска (избыточная масса тела, нарушение толерантности к глюкозе) в качестве начальной терапии ему был назначен телмисартан (Телзап[®], Санофи, Франция) в дозе 40 мг/сут. Наряду с антигипертензивной терапией был назначен розувастатин в дозе 10 мг/сут. (Розукард[®], Санофи, Франция). Через 3 мес. при контрольном визите отмечены улучшение качества жизни и самочувствия пациента (повышение работоспособности, уменьшение утомляемости), уменьшение массы тела на 4 кг на фоне диеты и регулярных физических нагрузок. По данным повторного суточного мониторинга АД на фоне лечения телмисартаном достигнуты целевые значения АД (среднее САД за сутки составило 129 мм рт.ст., среднее диастолическое — 78 мм рт.ст.). Отмечались снижение уровня общего холестерина до 5,0 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности до 1,7 ммоль/л и нормализация показателей глюкозотолерантного теста (уровень гликемии через 120 мин после приема глюкозы 6,8 ммоль/л). Можно сделать вывод о том, что применение телмисартана для начальной антигипертензивной терапии позволяет эффективно воздействовать на несколько звеньев сердечно-сосудистого континуума у пациентов с множественными метаболическими факторами риска ССЗ.

Заключение

Таким образом, к настоящему времени БРА прочно заняли одно из лидирующих мест в арсенале кардиологов благодаря своему плейотропному эффекту, не ограничивающемуся простым снижением АД. Препараты данной группы оказывают позитивное влияние на все этапы кардиоваскулярного континуума (рис. 1).

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений, развития СД, замедление прогрессирования нефропатии и других ангиопатий при СД, положительное влияние на метаболические параметры — далеко не полный список доказанных эффектов БРА, позволяющий с полным правом применять препараты данного класса для индивидуализированного лечения широкого спектра кардиологических пациентов. Среди БРА особое место занимает телмисартан, обладающий благоприятными фармакологическими свойствами, что делает его предпочтительным средством для применения у пациентов с АГ и множественными факторами риска ССЗ с целью первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений.

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

Литература/References

1. Demographic Yearbook of Russia. 2015: Stat. proceedings of the Rosstat. M., 2015. 263 p. (In Russ.) Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат. М., 2015. 263 с.
2. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. results of the ESSE study. 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.
3. Total cardiovascular risk: from theory to practice. Ed. Oganov RG. GNYCPM; 2007 (In Russ.) Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике. Под ред. Оганов Р.Г., М.:ГНИЦПМ; 2007.
4. Global strategy for prevention and control of non-communicable diseases. WHO (Geneva) 2008.
5. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Information and features of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: a study of the ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;4(15):29-37. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;4(15):29-37.
6. 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.
7. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. Vasc Med. 2010;15 (6):461-8.
8. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, 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.

9. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens Suppl.* 2005;23(1):S9-17.
10. Podzolkov VI. Arterial hypertension. M.: OOO Publishing house of Medical information Agency, 2016. (In Russ.) Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: ООО Издательство Медицинское информационное агентство; 2016.
11. Wassmann S. The role of the AT1 receptor in the cardiovascular continuum. *European Heart Journal Supplements.* 2004;6(Suppl H).
12. Navar LG. Physiology: hemodynamics, endothelial function, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(7):519-24.
13. Fomin VV, Svistunov AA. Pharmacological blockade of angiotensin receptors in the treatment of hypertension: from salamasina to sartans. *Systemic hypertension.* 2013;3: 43-8. (In Russ.) Фомин В.В., Свистунов А.А. Фармакологическая блокада ангиотензиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии: от саларазина до сартанов. *Системные гипертензии.* 2013;3:43-8.
14. Podzolkov VI, Tarzimanov AI. New generation of blockers of receptors of angiotensin. M.: Planida; 2013. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина. М.: Планида; 2013.
15. Carey RM. AT2 Receptors: Potential Therapeutic Targets for Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017;30(4):339-47.
16. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002;89 (2A):3A-10A.
17. Nedogoda SV. PPAR-γ-activation is a key advantage of telmisartan and its combinations. *Cardiology news.* 2016;1:21-5. (In Russ.) Недогода С.В. PPAR-γ-активация — ключевое преимущество телмисартана и его комбинаций. *Новости кардиологии.* 2016;1:21-5.
18. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):1269-324.
19. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013;2013(31):1281-357.
20. Chazova IE, Oschepkova EV, Zernakova YuV. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Cardiology Bulletin.* 2015;10(1):3-30. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник.* 2015;10(1):3-30.
21. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27835> Дата доступа June 24 2018.
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. 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(9644):1174-83.
24. Ripley TL. The power to TRANSCEND. *Lancet.* 2008;372(9644):1128-30.
25. Foulquier S, Böhm M, Schmieder R, et al. Impact of telmisartan on cardiovascular outcome in hypertensive patients at high risk: a Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease subanalysis. *J Hypertens.* 2014;32(6):1334-41.
26. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. 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(9644):1174-83.
27. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
28. Kjeldsen SE, Lyle PA, Kizer JR, et al. The effects of losartan compared to atenolol on stroke in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. The LIFE study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005;7(3):152-8.
29. Yusuf S, Diener H-Ch, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;359(12):1225-37.
30. Diener HC. Preventing stroke: the PROfESS, ONTARGET, and TRANSCEND trial programs. *J Hypertens Suppl.* 2009;27(5):S31-6.
31. Li NC, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ.* 2010;340:b5465.
32. Kazumasa K, Hanyu H, Sakurai H; et al. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12:207-14.
33. Li Robert. Cardiovascular diseases: from molecular pharmacology to evidence-based therapeutics. Hoboken: Wiley.; 2015.
34. Pschere S, Heemann U, Frank H. Effect of Renin-Angiotensin system blockade on insulin resistance and inflammatory parameters in patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2010;33(4):914-9.
35. Suksomboon 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.
36. Wang Y, Qiao S, Han DW, et al. Telmisartan Improves Insulin Resistance: A Meta-Analysis. *Am J Ther.* 2018 Mar 16. [Epub ahead of print].
37. Andraws R, Brown DL. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol.* 2007;99(7):1006-12.
38. Tocci G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens.* 2011;24(5):582-90.
39. Kurtz TW, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertens Res.* 2009;32:826-34.
40. Antoniou T, Camacho X, Yao Zh, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-receptor blockers for preventing macrovascular disease in patients with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2013;185(12):1035-41.
41. Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet.* 2001;357:1601-8.
42. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015;385(9982):2047-56.
43. Ogawa S, Mori T, Nako K, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy. *Hypertension.* 2006;47:699-705.
44. 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.
45. 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.