

Возможности азилсартана медоксомила в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента

Недогода С. В., Чумачек Е. В., Цома В. В., Санина Т. Н., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Попова Е. А.

Цель. Оценка возможности азилсартана медоксомила (АЗМ) в достижении целевого артериального давления (АД) (менее 140/90 мм рт.ст.), ангиопротективного действия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), а также снижения уровня адипокинов и маркеров воспаления при переводе пациентов с терапии лизиноприлом или эналаприлом.

Материал и методы. В открытое наблюдательное исследование длительностью 24 нед. было включено 60 пациентов, получавших ранее монотерапию оригинальными иАПФ: лизиноприлом 20 мг/сут. или эналаприлом 20 мг/сут., и не достигших целевых уровней АД (<140/90 мм рт.ст.).

В ходе исследования всем пациентам проведены суточное мониторирование АД, апplanationная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение скорости распространения пульсовой волны, лабораторные тесты (липидный спектр, мочевая кислота, глюкоза натощак, индекс НОМА, гомоцистеин, лептин, адипонектин, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 (ИЛ-6)).

Результаты. После перевода пациентов с монотерапии лизиноприлом и эналаприлом на АЗМ снижение систолического АД составило 24,3% и 31,3%, диастолического АД — 19,8% и 21,4% ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение центрального (аортального) АД на 20,4%, 25,5%; центрального пульсового давления на 20,6%, 27,6%; индекса аугментации на 33,1% и 34,58%; скорости пульсовой волны на 19,4% и 20,7% ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение уровня лептина на 10,4%, 16,8%; вЧСРБ на 16,1%, 19,3%; ИЛ-6 на 23,6%, 25,1%; повышение адипонектина на 7,2%, 9,2% в группах исходной терапии лизино- и эналаприлом ($p < 0,05$).

Заключение. Азилсартан медоксомил обладает преимуществами перед ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, лизиноприл) в достижении контроля АД, улучшении эластичности сосудов, способствует снижению инсулинорезистентности и неинфекционного воспаления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны, центральное артериальное давление, индекс аугментации, адипокины, азилсартан.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Чумачек Е. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болез-

ней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-6740-8321, Цома В. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-0662-1217, Санина Т. Н. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0003-4797-7479, Саласюк А. С. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Смирнова В. О. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-0646-5824, Попова Е. А. — аспирант кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-3498-7718.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nedogodasv@rambler.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АЗМ — азилсартан медоксомил, БА — блокаторы рецепторов ангиотензина, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГМК — гладкомышечные клетки, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МС — метаболический синдром, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРБ — С-реактивный белок, ЦПД — центральное пульсовое артериальное давление, ЦСАД — центральное (аортальное) артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа.

Рукопись получена 26.03.2020

Рецензия получена 02.04.2020

Принята к публикации 27.04.2020



Для цитирования: Недогода С. В., Чумачек Е. В., Цома В. В., Санина Т. Н., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Попова Е. А. Возможности азилсартана медоксомила в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3767. doi:10.15829/1560-4071-2020-3767

Azilsartan medoxomil for improving insulin resistance and adipokine levels in hypertension in comparison with angiotensin-converting enzyme inhibitors

Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Sanina T. N., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Popova E. A.

Aim. To assess azilsartan medoxomil (AZM) in achieving the target blood pressure (BP) (<140/90 mm Hg), its angioprotective action in patients with hypertension (HTN), as well as contribution in reducing levels of adipokines and inflammation markers in patients switching from lisinopril or enalapril.

Material and methods. This open-label observational study lasting 24 weeks included 60 patients who had previously received monotherapy with lisinopril 20 mg/day or enalapril 20 mg/day, and did not reach the target BP levels (<140/90 mm Hg).

During the study, all patients underwent 24-hour BP monitoring, applanation tonometry (determination of the augmentation index and central BP), pulse wave velocity measurement, laboratory tests (lipid profile, uric acid, fasting glucose, HOMA index, homocysteine, leptin, adiponectin, highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 (IL-6)).

Results. After switching from lisinopril and enalapril to AZM, a decrease in systolic BP was 24,3% and 31,3%, diastolic BP — 19,8% and 21,4% ($p < 0,05$). In the groups

of initial therapy with lisinopril and enalapril, there was a decrease in central (aortic) BP by 20,4% and 25,5%, central pulse pressure by 20,6% and 27,6%, augmentation index by 33,1% and 34,58%, pulse wave velocity by 19,4% and 20,7% ($p < 0,05$), levels of leptin by 10,4%, and 16,8%, hs-CRP by 16,1% and 19,3%, IL-6 by 23,6% and 25,1%, respectively. We also revealed an increase in adiponectin levels by 7,2% and 9,2%, respectively ($p < 0,05$).

Conclusion. Azilsartan medoxomil has advantages over angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril, lisinopril) in achieving BP control, and improving vascular elasticity. It contributes to a decrease in insulin resistance and noninfectious inflammation.

Key words: hypertension, pulse wave velocity, central blood pressure, augmentation index, adipokines, azilsartan.

Relationships and Activities: none.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Nedogoda S.V.* ORCID: 0000-0001-5981-1754, Chumachek E.V. ORCID: 0000-0002-6740-8321, Tsoma V.V. ORCID: 0000-0002-0662-1217, Sanina T.N. ORCID: 0000-0003-4797-7479, Salasyuk A.S. ORCID: 0000-0002-6611-9165, Smirnova V.O. ORCID: 0000-0002-0646-5824, Popova E.A. ORCID: 0000-0002-3498-7718.

*Corresponding author:
nedogodasv@rambler.ru

Received: 26.03.2020 **Revision Received:** 02.04.2020 **Accepted:** 27.04.2020

For citation: Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Tsoma V.V., Sanina T.N., Salasyuk A.S., Smirnova V.O., Popova E.A. Azilsartan medoxomil for improving insulin resistance and adipokine levels in hypertension in comparison with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3767. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3767

Особенностями артериальной гипертензии (АГ) при ожирении, избыточной массе тела следует считать гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы, склонность к задержке натрия на фоне увеличения его потребления, связанную с гиперсимпатикотонией и лептинорезистентностью, наличие воспаления, обусловленного продукцией адипоцитами провоспалительных адипокинов, раннее и выраженное поражение органов-мишеней (в т.ч. артериальной стенки) [1].

Периваскулярная жировая ткань активно вовлечена в процессы воспаления, регуляции сосудистого тонуса, пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Адипоциты периваскулярной жировой ткани способны секретировать непосредственно в кровоток вазоконстрикторы, активировать НАДФ-оксидазу, высвобождающую свободные радикалы. С одной стороны, ряд адипокинов способствует усилению синтеза в печени С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, индуцируя низкоинтенсивное неинфекционное воспаление и поддерживая тромбогенное состояние. С другой стороны, секреция адипоцитами адипонектина способствует активации калиевых каналов ГМК сосудов, что ведет к вазодилатации и нивелированию действия таких вазоконстрикторов, как фенилэфрин, серотонин, ангиотензин II [2]. Однако при АГ и метаболическом синдроме (МС) этот баланс нарушается [3].

В условиях коморбидности ожирения, МС и АГ помимо основной задачи антигипертензивной терапии — достижения целевого артериального давления (АД), очень важным становится плейотропный эффект терапии: органопротекция, способность уменьшать инсулинорезистентность и проявления метаболического синдрома, антиатеросклеротическое и противовоспалительное действие. Предпочтительны антигипертензивные препараты с высокой липофильностью, способные уменьшить продукцию адипоки-

нов и гиперактивацию РААС в периваскулярной и висцеральной жировой ткани [1].

Согласно Рекомендациям по лечению АГ (ESC, 2013; ESC, 2018) препаратами выбора для стартовой терапии при МС и инсулинорезистентности следует считать блокаторы РААС [4].

По данным масштабного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, выполненного в 2012–2013гг, абсолютное лидерство в структуре антигипертензивной терапии принадлежит ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). До 68,1% пациентов с АГ получают иАПФ как в монотерапии, так и в составе свободных и фиксированных комбинаций [5]. Максимально часто назначаемыми иАПФ для лечения АГ в Российской Федерации уже длительное время остаются периндо-, энала- и лизиноприл. По сравнению с данными фармако-эпидемиологического исследования ПИФАГОР-3 (2008г) в исследовании ПИФАГОР-4 (2013г) отмечено возрастание частоты назначения периндоприла (с 17% до 20,3%), на фоне почти стабильного уровня использования лизиноприла (18,5% в ПИФАГОР-4 и 19% в ПИФАГОР-3) и небольшого тренда падения частоты применения эналаприла (18,3% в ПИФАГОР-4 и 21% в ПИФАГОР-3) [6].

Широкое использование лизиноприла у “проблемных” пациентов вполне объяснимо, учитывая целый ряд его доказанных органопротективных свойств. Кардиопротективные свойства лизиноприла были продемонстрированы в исследованиях ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass) [7] и SAMPLE (Study on ambulatory monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation) [8]. В исследовании ELVERA через 2 года индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) уменьшился в группах лизиноприла (10–20 мг/сут.) и амлодипина (5–10 мг/сут.), соответственно, на 27 и 25,7 г/м², и эти различия были статистически достоверны. В исследовании SAMPLE у 206 пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ антигипертензивная терапия, основанная на приеме лизиноприла

в дозе 20 мг/сут., обеспечила снижение индекса массы миокарда ЛЖ на 15,8%. Нефропротективный эффект лизиноприла у пациентов с сахарным диабетом (СД) как 1, так и 2 типа подтвержден как минимум в двух крупных клинических исследованиях. В многоцентровом двухлетнем плацебо-контролируемом исследовании EUCLID (EUrodiab Controlled trial of Lisinopril in insulin-dependent Diabetes) изучалось влияние раннего назначения лизиноприла на прогрессирование диабетической нефропатии у 530 больных СД типа 1 с нормоальбуминурией (85% пациентов) и микроальбуминурией (15%) на фоне нормального АД [9]. Уровень микроальбуминурии в группе лизиноприла после окончания наблюдения был на 18,8% ниже, чем в группе плацебо. В исследовании BRILLIANT (Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril and Nifedipine Trial) лизиноприл достоверно уменьшал экскрецию альбуминов с мочой на 40% у больных СД типа 2 vs 8% на нифедипине ретард [10]. У пациентов с АГ и ожирением в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TROPHY применение лизиноприла сопровождалось положительной динамикой уровня гликемии: он снизился на 0,21 ммоль/л по сравнению с повышением на 0,31 ммоль/л в группе гидрохлоротиазида [11]. Отчасти снижение уровня гликемии у пациентов с АГ и ожирением на фоне применения лизиноприла связано с воздействием молекулы последнего на PPAR- γ рецепторы [12]. Однако сродство иАПФ, в т.ч. лизиноприла, к PPAR- γ рецепторам значительно меньше, в сравнении с блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) [13]. Препараты класса иАПФ обладают способностью увеличивать сывороточный уровень адипонектина — одного из ключевых факторов ангиопротекции [13].

Подавление инсулинорезистентности, антиатерогенное и противовоспалительное действие не являются класс-специфическими свойствами иАПФ, находясь в тесной ассоциации с гидро- или липофильностью молекулы препарата. Эналаприл и лизиноприл, являясь гидрофильными агентами, не могут обеспечить блокаду РААС висцеральной жировой ткани, следовательно, подавить секрецию адипоцитокинов, реализовать антиатерогенное действие [14, 15].

Вместе с тем в целом ряде исследований доказано снижение уровня провоспалительных и тромбогенных адипокинов при назначении валсартана [16, 17], телмисартана [18], олмесартана [19]. БРА оказывают благоприятное влияние на метаболический профиль больных, увеличивая чувствительность периферических тканей к инсулину, снижая концентрацию атерогенных липидов, обеспечивают позитивное влияние на углеводный и липидный обмены [1, 4]. В настоящее время появляется все больше данных о возможности влияния одного из новых представителей класса БРА — азилсартана медоксомила (АЗМ) —

на показатели инсулинорезистентности, воспаления, сосудистой ригидности у пациентов с АГ. Существуют данные о способности азилсартана влиять на PPAR- γ рецепторы [20], что обеспечивает положительное влияние на воспаление и адипокиновый статус у пациентов с АГ [18].

Для дальнейшей оптимизации антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ожирением представляется важным оценить возможные преимущества перевода пациентов с АГ с предшествующей терапии представителями иАПФ (эналаприл и лизиноприл) на АЗМ с точки зрения потенцирования органопротективного, противовоспалительного и гипотензивного эффектов.

Целью проведенного исследования стала оценка возможности АЗМ в достижении дополнительного гипотензивного, ангиопротективного действия у пациентов с АГ, не достигших целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) на фоне предшествующей терапии эналаприлом или лизиноприлом.

Материал и методы

Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (скорость пульсовой волны (СПВ), индекс отраженной волны (аугментации), центральное (аортальное) артериальное давление (цСАД) и центральное пульсовое давление (цПД)), метаболических параметров углеводного и липидного обмена, адипокинов, маркеров воспаления при переводе пациентов с терапии эналаприлом или лизиноприлом на АЗМ. Исследование было открытым неконтролируемым наблюдательным.

В исследование включались пациенты, удовлетворяющие всем следующим критериям:

- Пациенты с АГ 1-2 степени, достигнутой на предшествующей в течение не менее 6 мес. до момента включения в исследование терапии БРА оригинальными молекулами иАПФ (эналаприлом 20 мг/сут. или лизиноприлом 20 мг/сут.).
- Индекс массы тела (ИМТ) выше 25 кг/м².
- Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не могли быть включены пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев:

- Повышенная чувствительность к блокаторам рецепторов ангиотензина.
- Нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью <1 мес., клинически значимый аортальный стеноз.
- Сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- АГ 3 степени (АД \geq 180/110 мм рт.ст.), требующая комбинированной терапии.
- Тяжелые сопутствующие заболевания, в т.ч. психические.




эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**

МОЖЕТ ПОКАЗАТЬ ЗНАЧИМЫЙ
ЭФФЕКТ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ¹⁻⁴

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁴**

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ¹⁻⁴**

STADA

Наша миссия - ваше здоровье

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**



*Валсартан, олдесартан. **Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и олдесартан 40 мг^{1,4}.

Информация для специалистов здравоохранения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014. 2. Bakris G, et al. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8. 3. Sica D, et al. J. Clin. Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472. 4. White W, et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

СОКРАЩЁННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжёлые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата

можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая

кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкальциемия; стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

АО «Никсфарм», Россия, 603950,
г. Нижний Новгород, ул. Саганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278 80 88.
E-mail: med@stada.ru,
www.stada.ru

6666822002M00072

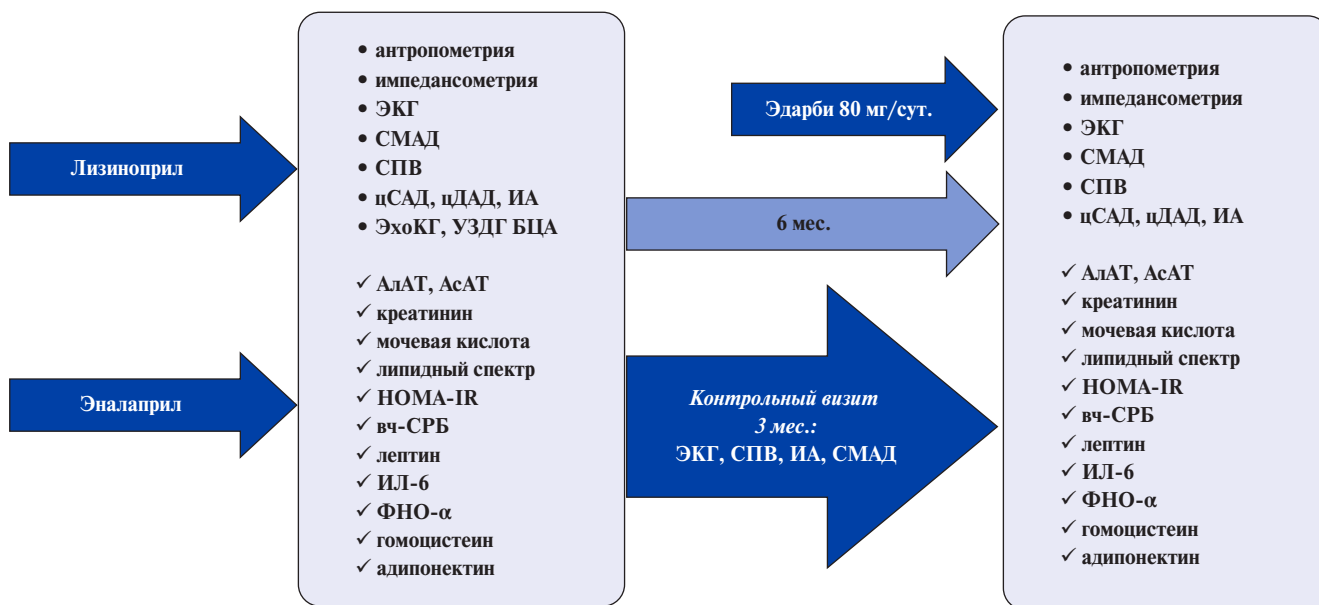


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АсАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИА — индекс аугментации, ИЛ-6 — интерлейкин-6, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СПВ — скорость распространения пульсовой волны, УЗДГ БЦА — ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, цДАД — центральное диастолическое артериальное давление, цСАД — центральное (аортальное) артериальное давление, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

- Злоупотребление алкоголем.
- Серьезные нарушения функции почек (креатинин в 2 раза выше верхней границы нормы).
- Серьезные нарушения функции печени (аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза в 2 раза выше верхней границы нормы).
- Злокачественные новообразования.
- Беременность или лактация.
- Неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В исследование было включено 60 пациентов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В ходе исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу:

- В1 — визит включения.
- В2 — контрольный визит через 3 мес. после визита включения.
- В3 — контрольный визит через 6 мес. после визита включения.

На визите включения (В1) пациенту вместо предшествующей терапии одним из иАПФ (эналаприл 20 мг/сут. или лизиноприл 20 мг/сут.) назначался АЗМ 80 мг/сут. Продолжительность лечения азилсартаном для каждого пациента составила 24 нед.

В исследование было включено 60 пациентов (30 человек из них получали ранее эналаприл 20 мг/сут. или лизиноприл 20 мг/сут. в качестве монотерапии). На 1 визите пациентам проводилась замена исходной гипотензивной терапии на АЗМ 80 мг/сут.

Всем пациентам исходно и через 6 мес. терапии проводилось физикальное обследование с определением содержания жировой ткани (импедансный метод), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), исследование сосудистой эластичности (СПВ; аппланационная тонометрия с определением цСАД и цПД, индекса аугментации (ИА)), эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (с определением толщины интима-медиа каротидной артерии, мм) и лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате “SpaceLabs 90207” (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00–7:00) — каждые 30 мин. Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов.

Измерение СПВ проведено с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование аналогичное таковому в исследовании Complior, который автоматически рассчитывал СПВ). ИА и цСАД определяли на приборе Sphygmocor.

Определение лептина и адипонектина в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost Лептин высокочувствительный (0,05–5 нг/мл) и ВСМ Diagnostics Адипонектин. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования в течение 10 мин при 1000 оборотов отби-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа лизиноприла	Группа эналаприла
Число пациентов	30	30
Средний возраст пациентов	59,2±1,0	60,8±3,15
Мужчины/женщины	8/22	10/20
Рост, см	167,5±14,8	165,9±15,3
Вес, кг	88,71±5,83	91,25±6,81
ИМТ, кг/м ²	31,7±4,79	32,8±3,40
ОТ, см	94,5±6,34	99,1±4,12
ОБ, см	108,0±12,7	114,5±8,24
% жировой ткани	40,7±5,1	44,2±5,5
% висцеральной жировой ткани	14,3±5,41	15±2,78
ТИМ сонных артерий, мм	1,2±0,12	1,13±0,06
ИММЛЖ, г/м ²	97,7±8,95	99,3±4,42
ЗСЛЖ, мм	10,67±0,58	11±0,08
МЖП, мм	10,67±0,58	12,67±2,89
ФВ ЛЖ, %	58,1±7,8	56±10,7
Число пациентов с СД 2 типа/нарушенная гликемия натощак	7/10	10/12
Уровень ГК натощак, ммоль/л	6,4±1,7	6,5±1,4

Сокращения: ГК — глюкоза плазмы, ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ТИМ — толщина интима-медиа каротидных артерий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

рали 1 мл сыворотки. До момента определения уровня лептина и адипонектина образцы хранили при температуре -20°C . Инсулин плазмы определен с помощью иммуноферментного анализа (Insulin ELISA (Merckodia AB, Швеция). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. СРБ определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELISA (Biomerica, США). Для определения уровня гомоцистеина использован иммуноферментный метод (Axis-Shield). Сывороточный уровень фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) определен иммуноферментным методом (метод ELISA, производитель — Bender Medsystems).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест хи-квадрат, в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента.

Исследование было проведено в соответствии с принципами биоэтики и “Надлежащей клинической практики” (GCP), положительное заключение этической экспертизы принято на заседании Регионального исследовательского этического комитета. Перед началом клинического исследования от каждого участника было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Группы пациентов были сопоставимы по составу, основным клиническим характеристикам.

Терапия АЗМ обладает явным преимуществом перед другими БРА по выраженности гипотензивного эффекта. Замена предшествующей терапии на АЗМ позволила снизить на 24,3% систолическое артериальное давление (САД) и 19,8% диастолическое артериальное давление (ДАД) в группе исходной терапии лизиноприлом; на 31,3% САД и 21,4% ДАД в группе исходной терапии эналаприлом, везде $p < 0,05$ (табл. 2). Важным результатом следует считать, что у 91% и 96% в группах исходной терапии лизиноприлом и эналаприлом достигнут уровень АД $< 130/80$ мм рт.ст.

Замена предшествующей гипотензивной терапии иАПФ на АЗМ обеспечивает положительную динамику показателей СМАД. Наибольшее снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных

Таблица 2

Динамика офисного АД через 24 нед. терапии АЗМ

Показатель	Группа лизиноприла		Группа эналаприла	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
САД офисное, мм рт.ст.	156,7±3,58	118,62±5,7	159,5±10,11	109,57±13,9
	-24,3%*		-31,3%*	
ДАД офисное, мм рт.ст.	94,6±2,3	75,86±2,12	92,81±10,2	72,9±13,44
	-19,8%*		-21,4%*	

Примечание: * — p<0,05.

Таблица 3

Динамика данных СМАД через 24 нед. терапии АЗМ

Показатель	Группа лизиноприла		Группа эналаприла	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
САД среднесуточное, мм рт.ст.	141,3±8,51	114,2±4,24	149,7±11,03	105,2±18,11
	-19,2%		-29,7%	
ДАД среднесуточное, мм рт.ст.	86,33±10,2	70,2±0,71	94,7±8,38	70,3±9,51
	-18,7%*		-25,8%*	
САД среднедневное, мм рт.ст.	144,7±5,1	113±4,24	152±9,41	115±12,96
	-21,9%*		-24,3%*	
ДАД среднедневное, мм рт.ст.	89,9±9,1	65±1,41	99±11,2	68,2±10,63
	-27,7%*		-31,1%*	
САД средненочное, мм рт.ст.	139,53±9,21	118,5±2,12	146±10,62	117±6,14
	-15,1%*		-19,9%*	
ДАД средненочное, мм рт.ст.	82,76±5,1	69,5±0,71	90,4±5,8	69±12,67
	-16,02%*		-23,7%*	

Примечание: * — p<0,05.

Таблица 4

Динамика вариабельности в течение суток САД и ДАД через 24 нед. терапии АЗМ

Показатель	Группа лизиноприла		Группа эналаприла	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
Вариабельность САД сут., мм рт.ст.	18,7±2,52	11,2±2,12	20,7±6,02	12±2,47
	-36,9%*		-42%*	
Вариабельность ДАД сут., мм рт.ст.	10,5±2,00	8±3,12	15±3,75	9,7±3,14
	-23,8%*		-35%*	

Примечание: * — p<0,05.

Таблица 5

Динамика показателей эластических свойств артериальной стенки и центральной гемодинамики через 24 нед. терапии АЗМ

Показатель	Группа лизиноприла		Группа эналаприла	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
цСАД, мм рт.ст.	138,7±10,3	110,4±3,71	149±11,4	111±3,9
	-20,4%*		-25,5%*	
цПД, мм рт.ст.	42,8±15,82	34±3,41	49,6±11,8	35,9±9,2
	-20,6%*		-27,6%*	
ИА, %	32±4,7	21,4±3,67	34,7±10,69	22,7±9,9
	-33,1%*		-34,58%*	
СПВ на каротидно-фemorальном участке, м/с	10,8±4,15	8,7±3,59	11,6±1,51	9,2±2,14
	-19,4%*		-20,7%*	

Примечание: * — p<0,05.

Сокращения: ИА — индекс аугментации, СПВ — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке, цСАД — центральное (аортальное) систолическое артериальное давление, цПД — центральное пульсовое артериальное давление.

Таблица 6

Динамика уровня адипокинов через 24 нед. терапии АЗМ

Показатель	Группа лизиноприла		Группа эналаприла	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
Лептин, нг/мл	18,4±4,88	16,48±3,8	26,7±4,67	22,21±1,13
	-10,4%*		-16,8%*	
вчСРБ, мг/л	3,1±0,79	2,6±0,42	4,2±0,74	3,38±0,97
	-16,1%		-19,3%	
Интерлейкин-6, пг/мл	7,15±1,2	5,46±0,9	8,23±0,91	5,83±1,02
	-23,6%*		-29,1%*	
ФНО-α, пг/мл	7,1±1,96	6,82±0,54	8,6±1,99	7,76±0,64
	-3,89%*		-9,67%*	
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,96±3,43	7,56±2,54	11,57±3,4	9,36±0,28
	-15,6%*		-19,1%*	
Адипонектин, мкг/мл	4,5±1,21	4,82±0,22	2,96±0,87	3,23±0,11
	+7,2%*		+9,2%*	

Примечание: * — p<0,05.

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа.

Таблица 7

Динамика “метаболических” показателей через 24 нед. терапии АЗМ

Показатель	Группа лизиноприла		Группа эналаприла	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
Индекс НОМА	4,29±0,44	3,53±0,38	5,87±0,61	4,61±0,42
	-17,8%*		-21,4%*	
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,4±1,7	6,13±0,57	6,5±1,4	6,05±0,11
	-4,17%*		-6,9%*	
ОХС, ммоль/л	6,1±1,26	5,65±0,69	6,89±1,4	6,25±0,55
	-7,3%*		-9,2%*	
ЛНП, ммоль/л	4,2±0,96	3,99±0,51	4,6±0,71	4,35±1,53
	-4,8%*		-5,4%*	
ЛВП, ммоль/л	1,1±0,37	1,15±0,12	1,05±0,07	1,07±0,24
	+1,43%		+2,6%	
ТГ, ммоль/л	1,86±0,86	1,78±0,4	2,16±0,35	2,03±0,18
	-3,94%*		-6,18%*	
МК, мкмоль/л	384±38,43	327,55±36,4	402±75,66	340,49±25,7
	-14,7%*		-15,3%*	

Примечание: * — p<0,05.

Сокращения: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МК — мочевая кислота, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды.

САД и ДАД достигнуто у пациентов, ранее принимавших эналаприл 20 мг/сут. (-29,7% и -25,8%; -24,3% и -31,1%; -19,9% и -23,7%, соответственно, p<0,05). В группе предшествующей терапии лизиноприлом изменения данных показателей достоверно положительные: снижение среднесуточных САД/ДАД составило 19,2% и 18,7% (p<0,05); среднедневных САД и ДАД — 21,9% и 27,7% (p<0,05). Средноночные показатели САД и ДАД уменьшились на 15,1% и 16,02% (p<0,05) (табл. 3).

Терапия АЗМ выигрывает по степени контроля над среднесуточной вариабельностью САД и ДАД,

особенно в группе исходной терапии эналаприлом (-42% и -35%, соответственно, p<0,05) (табл. 4).

В таблице 5 представлена динамика показателей, характеризующих ригидность артериальной стенки сосудов эластичного и мышечного типа в процессе исследования. Перевод пациентов на терапию АЗМ позволил снизить СПВ на 19,4% в группе лизиноприла (p<0,05) и на 20,7% в группе эналаприла (p<0,05); снижение индекса аугментации составило 33,1% и 34,6% (p<0,05), соответственно. На терапии азилсартаном достоверно уменьшились и показатели центральной гемодинамики: цСАД на 20,4% и 25,5%,

Таблица 8

Динамика антропометрических показателей через 24 нед. терапии АЗМ

Показатель	Группа лизиноприла		Группа эналаприла	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
Вес, кг	88,71±5,83	81,39±13,65	91,25±6,81	78,5±10,57
	-8,25%*		-13,97%*	
ИМТ, кг/м ²	31,7±4,79	29,13±6,07	32,8±3,4	29,52±2,83
	-8,12%		-10%*	
ОТ, см	94,5±6,34	91,85±8,38	99,1±4,12	95,9±3,71
	-2,8%*		-3,2%	
ОБ, см	108±7,33	104,65±6,36	114,5±8,24	110,15±2,12
	-3,1%		-3,8%*	
% жировой ткани	40,7±5,1	39,35±4,53	44,2±5,5	41,9±6,9
	-3,3%*		-5,2%*	
% висцеральной жировой ткани	14,3±5,41	13,65±2,83	15±2,78	13,93±1,41
	-4,5%		-7,1%	

Примечание: * — $p < 0,05$.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер.

цПД на 20,6% и 27,6% ($p < 0,05$) в группах исходной терапии лизиноприлом и эналаприлом.

Терапия АЗМ имеет преимущества перед иАПФ с позиции влияния на уровень адипокинов и интенсивность неинфекционного воспаления. В ходе исследования в группах исходной терапии лизиноприлом и эналаприлом выявлено снижение уровня лептина на 10,4% и 16,8% ($p < 0,05$); высокочувствительного СРБ (вчСРБ) на 16,1% и 19,3% ($p < 0,05$); ИЛ-6 на 23,6% и 29,1% ($p < 0,05$); ФНО- α на 3,89% и 9,67% ($p < 0,05$); гомоцистеина на 15,6% и 19,1% ($p < 0,05$). Повышение уровня адипонектина составило 7,2% и 9,2%, соответственно ($p < 0,05$) (табл. 6).

Помимо положительного влияния на уровень адипокинов и воспалительных маркеров АЗМ обладает таким преимуществом перед другими представителями блокаторов РААС, как снижение инсулинорезистентности, улучшение углеводного и липидного обмена. Перевод пациентов с терапии лизиноприлом или эналаприлом на АЗМ ассоциирован со снижением уровня гликемии натощак и индекса НОМА на 4,17% и 17,8%, 6,9% и 21,4% ($p < 0,05$), соответственно. После перевода пациентов на АЗМ отмечено снижение уровня триглицеридов на 3,94% и 6,18% ($p < 0,05$) в группах исходной терапии лизино- и эналаприлом, уровня общего холестерина на 7,3% и 9,2% ($p < 0,05$). Позитивно изменился и уровень мочевой кислоты сыворотки крови (табл. 7).

Важным результатом перевода пациентов на терапию АЗМ является улучшение целого ряда антропометрических показателей, включая прогностически важные ИМТ, окружность талии, а также содержание жировой и висцеральной жировой ткани по данным импедансометрии (табл. 8).

Обсуждение

Достижение целевого АД — одна из важнейших задач гипотензивной терапии. Проведенное исследование показало, что применение АЗМ позволяет достичь целевого уровня АД у подавляющего большинства пациентов, ранее принимавших другие сартаны. Полученные в ходе проведенного исследования результаты о преимуществе АЗМ перед другими блокаторами РААС в снижении АД у пациентов с АГ 1-2 согласуются с данными ряда авторов. Мощный гипотензивный эффект АЗМ продемонстрирован ранее в сравнении с рамиприлом [21, 22], валсартаном [23], олмесартаном [24, 25], кандесартаном [26]. Основой такого успеха можно считать молекулярную особенность АЗМ — максимальное среди БРА II сродство к рецептору ангиотензина II подтипа 1 [27].

При детальном анализе было выявлено, что АЗМ в меньшей степени снижал вес, ИМТ, индекс НОМА, вчСРБ, % висцеральной жировой ткани и повышал адипонектин при переводе пациентов с лизиноприла, что может быть объяснено уже реализованным за 6 мес. предшествующего лечения влиянием лизиноприла на PPAR- γ рецепторы. Однако и на этом фоне азилсартан все равно оказывал дополнительные положительные эффекты.

АЗМ обладает высокой липофильностью, что принципиально важно при использовании у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, поскольку реализуется блокада тканевой РААС, подавление синтеза адипоцитами ангиотензина-II.

АЗМ обладает целым рядом эффектов, обеспечивающих его преимущество у пациентов с АГ, избыточной массой тела, ожирением. Во многих выполненных доклинических исследованиях получены убе-

дительные данные о способности АЗМ улучшать эндотелиальную функцию, оказывать противовоспалительное и антифиброгенное действие, повышать чувствительность тканей к инсулину [28]. Клинически значимыми следует считать полученные в ходе обсуждаемого исследования данные о достоверном снижении на фоне применения АЗМ уровня провоспалительных адипокинов — вчСРБ, лептина, ФНО- α , ИЛ-6. Особо следует отметить прирост уровня адипонектина на фоне терапии АЗМ, что является важным фактором преодоления эндотелиальной дисфункции и ангиопротекции. Возможность АЗМ подавлять воспаление, снижать уровень воспалительных цитокинов реализуется даже у пациентов с ревматоидным артритом. Добавление АЗМ к базисной терапии метотрексатом позволило достоверно снизить уровень СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , что привело к расширению повседневной активности пациентов [29]. Аналогично в исследовании с базисным препаратом этанерцептом при комбинации с АЗМ наблюдали достоверное уменьшение сывороточного уровня СРБ, скорости оседания эритроцитов, снижение функционального дефицита пациентов с ревматоидным артритом [30].

Подавление воспаления на фоне АЗМ неразрывно связано с его способностью блокировать РААС (предотвращать провоспалительное действие ангиотензина II), а также свойством PPAR- γ -агонизма [31]. Многочисленными исследованиями показано, что PPAR- γ экспрессированы в нейтрофилах и подавляют их воспалительную миграцию и инфильтрацию в зону воспаления [32]. Модуляция PPAR- γ приводит к ремоделированию жировой ткани (снижая концентрацию свободных жирных кислот и увеличивая экспрессию адипонектина, который повышает чувствительность тканей к инсулину), уменьшению дислипидемии, улучшению эластических свойств артериальной стенки, снижению альбуминурии. Следует помнить, что PPAR- γ играют важную роль и в дифференцировании преадипоцитов в адипоциты, поэтому применение таких агонистов PPAR- γ , как тиазолидиндионов, сопряжено с прогрессированием гиперпластического ожирения [33]. АЗМ, являясь также агонистом PPAR- γ , может нивелировать влияние

активации PPAR- γ на увеличение веса и параллельно с этим сохранять позитивный метаболический эффект [28]. АЗМ уменьшает массу жировой ткани и размер адипоцитов, повышает экспрессию генов PPAR- γ и адипонектина независимо от влияния препарата на уровень АД и уровень инсулина в плазме крови [34].

В данном исследовании наблюдалось достоверное улучшение таких метаболических показателей, как уровень гликемии натощак, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, а также снижение индекса инсулинорезистентности, при замене исходной терапии иАПФ на АЗМ. Благоприятный метаболический профиль терапии исследования ожидаемо обеспечил тенденцию к улучшению антропометрических показателей пациентов — снижение ИМТ, массы тела, содержания жировой ткани.

Назначение АЗМ пациентам с АГ на фоне инсулинорезистентности, ожирения позволяет реализовать еще одну важную фармакологическую стратегию — ангиопротекцию. Целевой уровень АД, положительная динамика статуса малоинтенсивного воспаления, благоприятные метаболические эффекты привели к достоверному улучшению эластических свойств артериальной стенки сосудов различного калибра — в исследовании наблюдали снижение как СПВ, так и индекса аугментации, а также уменьшение цСАД.

Заключение

1. Назначение азилсартана медоксомила пациентам с АГ, не достигшим целевого АД на фоне терапии иАПФ (эналаприл, лизиноприл), обеспечивает дополнительное снижение АД до целевого уровня.
2. Азилсартана медоксомил обеспечивает улучшение показателей эластичности сосудов.
3. Терапия азилсартана медоксомилом способна улучшить метаболические показатели, обеспечить противовоспалительное действие у пациентов с АГ и инсулинорезистентностью, несмотря на предшествующую терапию иАПФ (эналаприл, лизиноприл).

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

Литература/References

1. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol.* 2016;(4):7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
2. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *British journal of pharmacology.* 2017;174(20):3425-42. doi:10.1111/bph.13650.
3. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster MT. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2016;26(1):25-42. doi:10.1515/hmbci-2015-0073.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J Hypertens.* 2019 Jan;37(1):226]. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
5. Kontsevaia AV, Romanenko TS, Vygodin VA, et al. Pharmacoepidemiology and the effectiveness of antihypertensive therapy in the specialized cardiological institution clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(1):8-17. (In Russ.) Концевая А.В., Романенко Т.С., Выгодин В.А. и др. Фармакоэпидемиология и эффективность антигипертензивной терапии в реальной практике специализированного кардиологического учреждения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015;11(1):8-17. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-1-8-17.
6. Leonova MV, Shteinberg LL, Belousov luB, et al. Results of pharmacoepidemiological study PIFAGOR-IV: physicians compliance. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(1):59-66. (In Russ.) Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. *Российский кардиологический журнал.* 2015;(1):59-66. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
7. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens.* 2001;19(2):303-9. doi:10.1097/00004872-200102000-00018.
8. Omboni S, Parati G, Palatini P, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation.* *J Hypertens.* 1998;16(6):733-8. doi:10.1097/00004872-199816060-00003.
9. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet.* 1997;349(9068):1787-92.
10. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. *Diabetes Care.* 1998;21(1):104-10. doi:10.2337/diacare.21.1.104.
11. Reisin E, Weir MR, Falkner B. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group.* *Hypertension.* 1997;30(1):140-5. doi:10.1161/01.HYP.30.1.140.
12. Storka A, Vojtassakova E, Mueller M. Angiotensin inhibition stimulates PPARgamma and the release of vsfatin. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(11):820-6. doi:10.1111/j.1365-2362.2008.02025.x.
13. Westerink J, Visseren F. Pharmacological and non-pharmacological interventions to influence adipose tissue function *Cardiovascular Diabetology.* 2011;10:13. doi:10.1186/1475-2840-10-13.
14. Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M, et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(5):1106-14. doi:10.1016/j.bbadis.2016.07.019.
15. Parreno E, Palomares C, Martinez M, et al. Resistin and Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Dis Diagn* 2018, 6(331):2. doi:10.4172/2329-9517.1000331.
16. Miyata M, Ikeda Y, Nakamura S, et al. Effects of valsartan on fibrinolysis in hypertensive patients with metabolic syndrome: the KACT-MetS Study. *Circ J.* 2012;76:843-51. doi:10.1253/circj.CJ-12-0153.
17. Shishido T, Konta T, Nishiyama S, et al. Suppressive effects of valsartan on microalbuminuria and CRP in patients with metabolic syndrome (Val-Mets). *Clin Exp Hypertens.* 2011;33(2):117-23. doi:10.3109/10641963.2010.531837.
18. Gilowski W, Krysiak R, Marek B, Okopień B. The effect of short-term perindopril and telmisartan treatment on circulating levels of anti-inflammatory cytokines in hypertensive patients. *Endokrynol Pol.* 2018;69(6):667-74. doi:10.5603/EP.a2018.0068.
19. Zhu M, Tian J. Olmesartan for the treatment of primary hypertension patients and its influence on inflammatory factors. *Cancer Cell Research.* 2016;11:253-6.
20. Hiremat h JS, Hajare AL, Chinchansur SR, et al. Azilsartan: the Novel ARB with Unique Mechanism of Action. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology.* 2017;6:482-6. doi:10.18203/2319-2003.ijbcp20170458.
21. Bramlage P, Schmieder RE, Gitt AK, et al. The renin-angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in clinical trials versus routine practice: insights from the prospective EARLY registry. *Trials.* 2015;16:581. doi:10.1186/s13063-015-1100-8.
22. Gitt AK, Bramlage P, Potthoff SA, et al. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:56. Published 2016 Mar 8. doi:10.1186/s12872-016-0222-6.
23. Angeloni E. Azilsartan medoxomil in the management of hypertension: an evidence-based review of its place in therapy. *Core evidence.* 2016;11:1. doi:10.2147/CE.S81776.
24. White WB, Cuadra RH, Lloyd E, et al. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Hypertens.* 2016;34(4):788-797. doi:10.1097/HJH.0000000000000839.
25. Zhao D, Liu H, Dong P. Antihypertensive effect of azilsartan versus olmesartan in patients with essential hypertension: a meta-analysis. *Irish Journal of Medical Science.* (1971-) 2019;188(2):481-8. doi:10.1007/s11845-018-1859-1.
26. Priyadarshini I, Kumar S, Zahra N.A. Comparative study of effectiveness and safety of azilsartan and candesartan cilexetil in patients with grade 1-2 essential hypertension in a tertiary care hospital. *Global Journal For Research Analysis.* 2019;8(10). doi:10.36106/gjra.
27. Singh KD, Karnik SS. Angiotensin II receptors: structure-function and drug discovery. *GPCRs.* Academic Press. 2020:415-27. doi:10.1016/B978-0-12-816228-6.00020-9.
28. Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D, et al. Azilsartan as a Potent Antihypertensive Drug with Possible Pleiotropic Cardiometabolic Effects: A Review Study. *Front Pharmacol.* 2016;7:235. Published 2016 Aug 3. doi:10.3389/fphar.2016.00235.
29. Mahmood NMA, Hussain SA, Khan HAEK. Azilsartan as "Add-On" Treatment with Methotrexate Improves the Disease Activity of Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7164291. Published 2018 May 15. doi:10.1155/2018/7164291.
30. Mahmood NMA, Hussain SA, Mirza RR. Azilsartan improves the effects of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1379-85. Published 2018 Aug 7. doi:10.2147/TCRM.S174693.
31. Liu H, Mao P, Wang J, Wang T, Xie CH. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, attenuates tert-butyl hydroperoxide-induced endothelial cell injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and anti-inflammatory activity. *Neurochem Int.* 2016;94:48-56. doi:10.1016/j.neuint.2016.02.005.
32. Zand H, Morshedzadeh N, Naghashian F. Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2017;11:S307-S309. doi:10.1016/j.dsx.2017.03.006.
33. Nanjan MJ, Mohammed M, Prashantha Kumar BR, Chandrasekar MJN. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorg Chem.* 2018;77:548-67. doi:10.1016/j.bioorg.2018.02.009.
34. Chaudhary PK, Bhalla VK. Blood Pressure Response to Azilsartan in Hypertensive Patients. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research.* 2017;5(8):20. doi:10.21276/jamdsr.2017.5.7.07.