

Лечение артериальной гипертензии у пациентов с ожирением: фокус на телмисартан

Денека И. Э., Родионов А. В., Фомин В. В.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Москва, Россия

В статье обсуждается роль телмисартана, блокатора рецепторов ангиотензина II 1-го типа второго поколения, обладающего уникальными плеiotропными эффектами за счет частичного сродства к рецепторам, активирующим пролиферацию пероксисом подтипа γ (PPAR γ), расположенным в жировой ткани, в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. Подробно описана взаимосвязь метафламации — специфического хронического воспалительного процесса с патогенетическими механизмами развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию. Рассматривается роль пептида из семейства адипонектинов адипонектина, синтез которого стимулируется частичными агонистами рецепторов PPAR γ , к которым относится телмисартан, обладающего положительным влиянием на жировой и углеводный обмены, а также кардиопротективными свойствами. В заключении приводятся результаты многочисленных рандомизированных исследований и мета-анализов, подтверждающих высокую эффективность телмисартана при лечении артериальной гипертензии у пациентов с морбидным ожирением, обусловленную не только его непо-

средственными антигипертензивными свойствами, но и благотворным влиянием на метаболические процессы в жировой ткани в качестве селективного модулятора рецепторов PPAR γ .

Ключевые слова: артериальная гипертензия, телмисартан, ожирение, метаболический синдром, адипонектин, PPAR γ .

Конфликт интересов: авторы заявляют о возможном наличии конфликта интересов.

Финансирование. Публикация выполнена при поддержке компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):69–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-69-76>

Поступила 28/11-2018

Принята к публикации 04/12-2018

Рецензия получена 03/12-2018



Treatment of hypertension in obese patients: focus on telmisartan

Deneka I. E., Rodionov A. V., Fomin V. V.

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

The article discusses the role of telmisartan in the treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. Telmisartan is second-generation type 1 angiotensin II receptor blocker, which has unique pleiotropic effects due to partial affinity for receptors that activate the proliferation of subtype γ peroxisomes (PPAR γ) located in adipose tissue. The interrelation of metaflammation, a specific chronic inflammatory process with pathogenetic mechanisms of development of cardiovascular diseases, including arterial hypertension, is also described in study. The role of the adiponectin peptide is considered, which synthesis is stimulated by partial PPAR γ receptor agonists (as mentioned above — telmisartan). It has a positive effect on fat and carbohydrate metabolism, as well as cardioprotective properties. The conclusion contains the results of numerous randomized studies and meta-analyzes confirming the high efficacy of telmisartan in the treatment of arterial hypertension in patients with morbid obesity.

Key words: arterial hypertension, telmisartan, obesity, metabolic syndrome, adiponectin, PPAR γ .

Funding. The publication is supported by Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Conflicts of interest: the authors assert a possible conflicts of interest.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):69–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-69-76>

Deneka I. E. ORCID: 0000-0001-9847-7349, Rodionov A. V. ORCID: 0000-0003-1565-5440, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417.

Received: 28/11-2018 **Revision Received:** 03/12-2018 **Accepted:** 04/12-2018

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МС — метаболический синдром, ПРЖК — периренальная жировая клетчатка, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , ЧСС — частота сердечных сокращений, NO — оксид азота, PPAR γ — рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом подтипа γ , PGC1 α , β — коактиватор рецептора PPAR 1-альфа, 1-бета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 190-02-76

e-mail: denekairina@gmail.com

[Денека И. Э.* — аспирантка кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0001-9847-7349, Родионов А. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-1565-5440, Фомин В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета, проректор по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-2682-4417].

В последние несколько десятилетий во всем мире наблюдается неуклонный рост распространенности ожирения; на данный момент проблема достигла масштабов эпидемии [1-2].

Пристальное внимание исследователей к ожирению и метаболическому синдрому (МС) обусловлено тесной взаимосвязью этих патологий с такими жизнеугрожающими заболеваниями, как сахарный диабет (СД), инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, а также некоторыми видами рака [2-5].

Распространенность МС в различных популяциях варьирует в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности и социально-экономического статуса. По данным, предоставленным в исследовании NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) за период 1999-2010гг, в США критериям МС отвечали 22,9-25,5% населения >20 лет [6]. Что касается европейской популяции, то согласно результатам крупного исследования DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), опубликованным в 2000г, МС имеют 41% мужчин и 38% женщин в возрасте 47-71 года [7].

Впервые критерии МС были предложены Всемирной организацией здравоохранения в 1998г в качестве рабочего определения и окончательно сформулированы в 1999г. Со временем многие положения этого документа неоднократно пересматривались и дополнялись, в т.ч. Американской ассоциацией клинических эндокринологов (2003г) и Международной Федерацией Диабета (2005г) [8]. В 2009г опубликованы последние международные критерии МС, актуальные в настоящий момент: абдоминальное ожирение (объем талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) в сочетании с ≥ 2 следующими признаками: повышением уровня триглицеридов в сыворотке крови $>1,7$ ммоль/л; снижением липопротеидов высокой плотности (ЛВП) $<1,03$ ммоль/л; уровнем гликемии натощак $>5,6$ ммоль/л либо СД в анамнезе; уровнем артериального давления (АД) $>130/85$ мм рт.ст. [9].

Жировая ткань в организме человека представлена двумя подтипами: это подкожно-жировая клетчатка и висцеральный жир, расположенный в полости перикарда, периваскулярно, интраабдоминально, в печени и под почечной капсулой; эти подтипы обладают не только разными функциональными свойствами, но также различаются по метаболическим характеристикам и влиянию на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [10].

Жировая ткань, накапливающаяся под кожей, является метаболически нейтральной. В свою очередь, висцеральный жир представляет собой полноценную эндокринную структуру, продуцирующую огромное количество цитокинов и биоактивных

веществ, таких как лептин, адипонектин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Эти вещества участвуют в энергетическом балансе, регуляции чувства голода и аппетита, а также играют немаловажную роль в развитии инсулинорезистентности, СД, микроальбуминурии, нарушении метаболизма жиров, атеросклероза, а также хронического системного воспалительного процесса (метафламации) [11]. Как уже упоминалось выше, висцеральное ожирение является важнейшим фактором риска ССЗ, в т.ч. артериальной гипертензии (АГ), независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин; играет ключевую роль в развитии МС.

Одним из важнейших медиаторов, синтезируемых жировой тканью, является адипонектин, вещество белковой природы, относящееся к группе адипокинов, субстанций, вырабатываемых жировыми клетками; этот пептид участвует в метаболизме углеводов и жировой ткани [12]. В течение последних 20 лет в исследованиях многократно подтверждались положительные эффекты этого адипокина на метаболизм: адипонектин обладает антидиабетическим, противовоспалительным и кардиопротективным действием. Следует отметить существующий парадокс: при увеличении массы жировой ткани отмечается снижение концентрации адипонектина, циркулирующего в крови [13]. Адипонектин нивелирует такие негативные эффекты лептина, ИЛ-6, ФНО- α и ангиотензина II, как нарушение нормального функционирования эндотелия, снижение эластичности сосудов, стимуляцию атерогенеза, усиление агрегации тромбоцитов. Низкий уровень адипонектина рассматривается как важнейший фактор риска развития инсулинорезистентности, ожирения, МС, ССЗ [14]. В свою очередь, высокий уровень адипонектина ассоциирован с низким уровнем риска развития СД и нарушения толерантности к глюкозе, а также умеренным снижением риска ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин, страдающих СД; такая ассоциация может частично быть обусловлена положительным влиянием адипонектина на уровень липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [15]. Следует отметить, что адипонектин также обладает противовоспалительными свойствами, усиливая продукцию оксида азота (NO) путем активации эндотелиальной NO-синтазы и может действовать, как модулятор сосудистого ремоделирования путем подавления миграции клеток гладкой мускулатуры, что, вероятно, играет определенную роль в регуляции атерогенеза [16]. Экспрессия и секреция адипонектина стимулируется селективными модуляторами рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR) подтипа γ , в основном, их высокомолекулярными формами [17].

PPAR — это белковые структуры, относящиеся к суперсемейству рецепторов стероидных гормо-

нов; такие рецепторы объединены с ретиноидными рецепторами X, формируя гетеродимеры, которые регулируют экспрессию генов, отвечающих за метаболизм липидов, глюкозы, дифференциацию адипоцитов, транспорт жирных кислот, канцерогенез и воспаление. Рецепторы PPAR существуют в виде трех различных форм: PPAR-альфа (PPAR α), PPAR-бета/дельта (PPAR β/δ) и PPAR-гамма (PPAR γ). Подвиды PPAR α и PPAR β/δ в основном расположены в печени и тканях с высокой способностью к окислению жирных кислот, таких как, например, скелетные мышцы, миокард, почки. В свою очередь, рецептор PPAR γ активен преимущественно в жировых клетках, влияя на их дифференциацию и рост [18].

Коактиватор рецептора PPAR γ 1-альфа (PGC1 α), взаимодействуя с рецептором, оказывает влияние на утилизацию глюкозы, окисление жирных кислот, термогенез, глюконеогенез и инсулиновый сигналинг [19]. В свою очередь при связывании рецептора PPAR γ с коактиватором 1-бета (PGC1 β), при помощи ядерного фактора транскрипции регулируется адипогенез (синтез жировых клеток под влиянием агонистов рецепторов), липолиз и ангиогенез, и, также глюконеогенез (агонисты рецептора ингибируют процесс) и инсулиновый сигналинг [20]. Следует также отметить, что эффекты, обусловленные частичными и полными агонистами рецепторов PPAR γ , особенно связанные с метаболизмом жиров, значительно различаются. Частичные агонисты PPAR γ усиливают продукцию адипонектина (их собственная активность также зависит от уровня секреции адипонектина), снижают уровень триглицеридов, повышают чувствительность клеток к инсулину; такой эффект продемонстрирован на животных моделях и культуре мезангиальных клеток почек человека. Стимуляция рецепторов частичными агонистами приводит к замедлению пролиферации, и улучшает функцию эндотелия, в т.ч. у пациентов с СД и поражением почек [21].

В свою очередь, полные агонисты рецепторов PPAR γ (самым мощным на сегодня является противодиабетический препарат розиглитазон) повышают концентрацию триглицеридов и ЛНП [22]. Эти различия можно объяснить тем фактом, что при взаимодействии частичных и полных агонистов с рецепторами экспрессируются разные гены, в результате чего синтезируются белковые продукты, обладающие кардинально противоположными свойствами.

У больных с висцеральным ожирением эффективное лечение АГ часто представляет собой сложную задачу, поскольку резистентность к антигипертензивной терапии (АГТ) имеет сложные патогенетические предпосылки, основанные на нарушении метаболических процессов в жировой ткани. Известно, что для достижения целевого АД, такие

пациенты в среднем принимают четыре антигипертензивных препарата [23]. Также у больных с МС нередко имеет место нарушение циркадных ритмов АД, например, недостаточное снижение АД в ночные часы, значительное увеличение скорости и величины утреннего подъема АД; подобные нарушения ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых катастроф по сравнению с общей популяцией гипертоников. При подборе АГТ у таких пациентов необходимо стремиться к строгому 24-часовому контролю АД [24].

В настоящее время одними из самых эффективных и безопасных антигипертензивных средств являются блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Данные препараты хорошо переносятся большинством пациентов, этим объясняется их высокая популярность, в частности, среди больных, страдающих СД и хронической болезнью почек [25].

В настоящий момент в клинической практике доступны восемь БРА; эти препараты различаются по способности связываться с рецепторами, по фармакокинетическим характеристикам и химической структуре: так, лозартан, ирбесартан и кандесартан относятся к бифениловым производным тетразола; валсартан — нециклическое соединение; телмисартан — небифениловое производное тетразола. БРА различаются по степени эффективности контроля АД, т.е. интенсивности и продолжительности снижения АД и плеiotропным эффектам, которые также имеют немаловажное значение для клиницистов [26].

Телмисартан — первый представитель БРА второго поколения, его молекула является наиболее липофильной, и проявляет самую сильную среди сартанов способность к связыванию с рецепторами ангиотензина II I типа, а также имеет наибольшую продолжительность полураспада в плазме [27].

В 2014г ученые из Университетской школы медицинских наук Кумамато, Япония, провели исследование на крысах с генетически смоделированным МС (со спонтанной нонсенс-мутацией гена, кодирующего лептиновый рецептор), в котором сравнивали продолжительность контроля и вариабельность АД, влияние на автономную нервную систему, окислительный стресс и воспалительный процесс телмисартана и валсартана при назначении на протяжении 5 нед. в различных дозировках. Результаты исследования показали, что телмисартан обеспечивал более продолжительный контроль АД и снижение его вариабельности по сравнению с валсартаном, увеличивал спонтанную барорефлекторную активность как в темный, так и в светлый период сут. и снижал суточную экскрецию норадреналина с мочой. Телмисартан превосходил валсартан по устойчивости контроля и снижению АД, что достигалось путем более значимого уменьшения симпатической активности,

что частично было обусловлено интенсивным снижением окислительного стресса [28].

В другом небольшом, но очень показательном исследовании, выполненном в 2011г в Японии, была показана высокая эффективность сочетанного приема телмисартана и амлодипина у пожилых пациентов с плохо контролируемым АД, ранее принимавших амлодипин в комбинации с валсартаном или кандесартаном. В исследование были включены 17 пациентов >65 лет, страдающих эссенциальной АГ, которым не удалось достичь целевых значений домашнего АД в течение 2 мес. двойной терапии, представляющей собой комбинацию амлодипина в дозировке 5 мг и валсартана в дозировке 80 мг, либо кандесартана 8 мг/сут. Всем участникам была изменена схема лечения: ранее принимаемый БРА был отменен, вместо него дополнительно к амлодипину был назначен телмисартан в дозировке 40 мг. Замена кандесартана и валсартана на телмисартан в составе двухкомпонентной терапии с амлодипином у пожилых пациентов через 12 нед. привела к значительному снижению утреннего домашнего систолического АД и вечернего систолического и диастолического АД. Также на фоне терапии телмисартаном было отмечено повышение концентрации адипонектина [29].

Следует отметить, что кроме основного действия в качестве высокоэффективного антигипертензивного агента, телмисартан также обладает уникальными плеiotропными эффектами, благотворно влияя на углеводный и жировой обмены. Эти эффекты могут быть достигнуты при назначении препарата *per os* в дозировках, рекомендуемых для лечения АГ и обусловлены воздействием на PPAR γ -рецепторы. Действуя как селективный модулятор рецепторов PPAR γ , телмисартан способен повышать концентрацию адипонектина в сыворотке крови [30].

В 2011-2012гг был проведен мета-анализ 11 рандомизированных исследований, в которые в общей сложности включены 1088 пациентов. Этот анализ показал, что у пациентов, принимающих телмисартан, уровень адипонектина увеличился на 16% по сравнению с группами, принимавшими другие БРА (статистический метод — модель панельных данных со случайными эффектами, 95% доверительный интервал (ДИ), 4,95% —26,52% ($p=0,04$). В том же мета-анализе показано, что телмисартан способствует снижению уровня глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина и уменьшает синтез провоспалительных цитокинов, оказывая тем самым положительное влияние на функциональное состояние эндотелия [31].

При оценке влияния на метаболизм комбинированной терапии статинами и БРА у пациентов с МС, доказано, что телмисартан улучшает чувствительность тканей к инсулину. Учитывая известное

негативное влияние статинов на метаболизм глюкозы, сопутствующее назначение телмисартана в качестве компонента АГТ пациентам с МС, дислипидемией и нарушением толерантности к глюкозе может оказаться весьма выгодным [32]. В 2014г проведено исследование, в котором была показана высокая эффективность комбинации аторвастатина и телмисартана у пациентов с АГ, страдающих ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. Лечение такой комбинацией привело к значительному снижению уровня общего холестерина ($p<0,01$), ЛНП ($p<0,05$) и триглицеридов ($p<0,01$), а также привело к снижению систолического АД со $159,75\pm 3,00$ до $137,5\pm 1,38$ мм рт.ст. ($p<0,01$) и диастолического АД с $93,75\pm 1,57$ до $79,25\pm 0,90$ мм рт.ст. ($p<0,001$), что улучшило таким образом состояние здоровья пациентов и снизило риск развития сердечно-сосудистых катастроф [33].

В феврале 2013г в журнале Американского общества по изучению АГ были представлены результаты мета-анализа 10 рандомизированных, контролируемых исследований, посвященных метаболическим эффектам телмисартана. Всего в исследования включены 546 пациентов, страдающих МС. Суммарный анализ показал, что в группах пациентов с МС, принимавших телмисартан, по сравнению с группами, получавшими плацебо, отмечалось статистически значимое снижение гликемии натощак — стандартизованная разность средних $-0,51$; 95% ДИ, $-0,96-0,06$ ($p=0,03$), снижение концентрации инсулина — $-0,23$; 95% ДИ, $-0,40-0,06$ ($p=0,008$), гликозилированного гемоглобина — стандартизованная разность средних $-0,26$; 95% ДИ, $0,44-0,08$ ($p=0,005$) и значительное увеличение концентрации адипонектина при измерении в процентах — $0,75$; 95% ДИ, $0,40-1,09$ ($p<0,0001$) [34].

У пациентов, страдающих МС, достаточно часто развивается сопутствующая патология почек. У пациентов с МС патогенез нефропатии связан не только с такими распространенными факторами риска, как АГ и гипергликемия, но и с действием адипоцитокинов, продуцируемых периренальной жировой тканью.

В 2016г были продемонстрированы ренопротективные свойства телмисартана при лечении крыс, страдающих МС, развившимся вследствие потребления большого количества жиров. Было отмечено, что у таких крыс увеличен синтез лептина в периренальной жировой клетчатке (ПРЖК), также отмечалось нарушение функционирования рецепторов к ангиотензину II первого типа и рецепторов АПФ-2-Mas (ангиотензин-превращающий фермент-2/Mas рецептор(ы)) в ПРЖК. Лептин, выделяемый ПРЖК у крыс с МС, стимулирует пролиферацию клеток эндотелия в клубочках путем активации метаболического пути митоген-активируемой протеинкиназы (p38 MAPK), внося, таким

ТЕЛСАРТАН АМ

телмисартан 40/80 мг + амлодипин 5/10 мг

УВЕРЕННОСТЬ В ЗАВТРАШНЕМ ДНЕ

**ПЕРВАЯ ДОСТУПНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ
ТЕЛМИСАРТАНА И АМЛОДИПИНА В РОССИИ ^{4,5}**



**МОЩНАЯ ЗАЩИТА* ПАЦИЕНТОВ
ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА¹**

* обусловленная эффектами телмисартана по данным исследования ONTARGET



ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ^{2,3}



УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АГ



1. The ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events N Engl J Med 2008;358:1547–1559 2. Benson S.C. et al. Hypertension 2004;43:993–1002 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТЕЛСАРТАН® АМ. ЛП-004550 4. <http://grls.rosminzdrav.ru> дата обращения 20.06.2018 5. <http://pharmindex.ru> дата обращения 20.06.2018

Регистрационное удостоверение № ЛП-004550. Информация для медицинских и фармацевтических работников. Реклама.

При возникновении вопросов обращаться: ООО «Др. Редди'с Лабораторис»,
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1, тел: +7(495)783-29-01

Dr.Reddy's

образом, вклад в развитие нефропатии. Длительное лечение телмисартаном приводило к улучшению функции почек путем уменьшения количества ПРЖК, восстановления баланса между рецепторами к ангиотензину II 1 типа и рецепторами АПФ-2-Mas и уменьшения секреции лептина в ПРЖК. Таким образом, телмисартан можно рассматривать как потенциальный препарат для лечения нефропатии, ассоциированной с МС [35].

В 2015г предпринята попытка выяснить, оказывает ли медикаментозное лечение высокого нормального давления влияние на обмен веществ, особенно у пациентов с абдоминальным ожирением. Лица с высоким нормальным АД были случайным образом распределены в группы, в которых проводилось лечение телмисартаном, индапамидом или плацебо на протяжении трех лет. Все участники получили рекомендации по изменению образа жизни с целью снижения уровня АД. В группу принимающих телмисартан вошел 221 пациент, в группу принимающих индапамид — 213 участников и в группу плацебо — 230 человек. После 3-летнего периода лечения АД было достоверно ниже в группах телмисартана и индапамида по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$), однако уровень гликемии натощак был значительно ниже только в группе принимавших телмисартан, причем только у лиц, страдающих абдоминальным ожирением ($p < 0,05$) [36].

Анализируя результаты множества работ, можно предположить, что телмисартан как частичный агонист рецепторов PPAR γ оказывает влияние на перераспределение жировой ткани. Такой процесс заключается в дифференцировке преадипоцитов в мелкие жировые клетки в подкожно-жировой клетчатке и стимуляции апоптоза дифференцированных крупных адипоцитов в депо висцеральной жировой ткани. В исследованиях на животных моделях телмисартан, по сравнению с валсартаном, уменьшал размеры жировых клеток и предотвращал развитие ожирения и стеатогепатита [37]. Кроме того, препарат продемонстрировал кардиопротективное действие у крыс с гипертрофией левого желудочка, развившейся на фоне АГ. Предполагали, что именно перераспределение жировой ткани лежит в основе других благоприятных эффектов телмисартана, как, например, уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) и повышение уровня адипонектина [37].

Доказано, что телмисартан стимулирует экспрессию гена, кодирующего ацетил-коэнзим-А-карбоксилазу- α , ответственную за регуляцию метаболизма жирных кислот в мышечной ткани [38]. Однако точный механизм перераспределения жировой ткани, обусловленный действием телмисартана, еще не изучен, в будущих работах предстоит исследовать сердечно-сосудистые конечные точки (исходы), обусловленные уменьшением

количества висцерального жира и воспалительных цитокинов.

В 2016г представлены результаты крупного мета-анализа рандомизированных, контролируемых исследований, целью которого была оценка влияния телмисартана на массу тела, распределение жировой ткани и количество висцерального жира.

Предварительно был выполнен поиск и анализ литературы за период с января 1966 по ноябрь 2013гг с использованием таких источников, как Embase, MEDLINE и Cochrane Library. В мета-анализ были включены рандомизированные контролируемые исследования с произвольным распределением участников группы назначения телмисартана или в группу контроля. Участники исследований страдали АГ и лишним весом/ожирением, МС или нарушением толерантности к глюкозе.

Из 651 потенциально актуальных исследований только 15 удовлетворяло критериям включения. По результатам мета-анализа у пациентов, длительно принимавших телмисартан, площадь висцерального жира значительно уменьшилась по сравнению с группой контроля — взвешенная средняя разница — 18,05 см²; ДИ 95%; с 27,16 до 9,11 см², $P_{\chi(2)}=0,19$, $I(2)=41\%$, площадь подкожно-жировой клетчатки оставалась одинаковой в обеих группах (взвешенная средняя разница — 2,94 см², ДИ 95%; с 13,01 до 18,89, $P_{\chi(2)}=0,30$, $I(2)=17\%$ [39].

Этот мета-анализ продемонстрировал, что телмисартан, влияя на перераспределение жира, приводит к уменьшению количества висцеральной жировой ткани, однако не влияет на массу тела, объем талии и депо подкожно-жировой клетчатки. Эти изменения могут объяснять такие эффекты телмисартана, как снижение концентрации провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 и ФНО- α и повышение уровня адипонектина. Также было доказано, что у пациентов, страдающих АГ и ожирением и имеющих нарушение толерантности к глюкозе, телмисартан достоверно улучшал липидный профиль и снижал уровень общего холестерина по сравнению с другими БРА, блокаторами кальциевых каналов и плацебо.

Таким образом, телмисартан в сравнении с другими сартанами обладает преимуществом для контроля АГ у пациентов с ожирением [40]. Хорошо известно, что лекарственное обеспечение составляет существенную часть расходов системы здравоохранения, которая имеет тенденцию к постоянному росту за счет выхода на рынок современных дорогостоящих лекарственных препаратов. Между тем, определяющими характеристиками для лекарственных средств признаны эффективность и низкая стоимость [41]. Сбалансировать бюджет помогает выход воспроизведенных лекарственных препаратов — дженериков [42]. В последнее время в арсенале российских врачей появился дженериче-

ский телмисартан. Одним из таких препаратов является Телсартан® компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd. (Индия), он имеет доказанную биоэквивалентность оригинальному телмисартану. Телсартан® выпускается не только в моноформе, но также в виде фиксированных комбинаций с гидрохлоротиазидом (Телсартан® Н) и с амлодипином (Телсартан® АМ). Появление качественных, эффективных, безопасных и более доступных генерических сартанов, в частности, препарата Телсартан®, значительно расширяет возможности их применения в практическом здравоохранении и делает БРА доступными для большинства пациентов.

При этом важно исследовать эффективность и безопасность воспроизведенных лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики. Поэтому в 2017–2018гг было предпринято кли-

ническое исследование эффективности и безопасности применения Телсартана® для лечения АГ у мультиморбидных пациентов, в т.ч. с ожирением и МС. В настоящее время производится статистическая обработка полученных данных. В 2019г будут представлены результаты исследования.

Описанные плейотропные эффекты телмисартана могут быть особенно полезны для пациентов с множественными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с МС, т.е. с АГ, лишним весом/ожирением и нарушением углеводного обмена.

Финансирование. Публикация выполнена при поддержке компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Конфликт интересов: авторы заявляют о возможном наличии конфликта интересов.

Литература

- Romantsova TI. Obesity Epidemic: obvious and probable causes. Obesity and metabolism. 2014;1:5-19. (In Russ.). Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2014;1:5-19.
- Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, et al. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016. JAMA. 2018;319(16):1723-5. doi:10.1001/jama.2018.3060.
- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, et al. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. NCHS Data Brief. 2017;Oct(288):1-8.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(4):369-81. doi:10.1016/j.pcad.2013.10.016.
- Dombrovskiy VS, Khachatryan GR. Comparison of recommended screening programs in the United States, Canada, the Netherlands and Germany. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016;4:46-53 (In Russ.). Домбровский В.С., Хачатрян Г.Р. Сравнение рекомендуемых скрининговых программ в США, Канаде, Нидерландах и Германии. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016;9(4):46-53. doi:10.17749/2070-4909.2016.9.4.046-053.
- Hammarsten J, Damber JE, Hagsheno MA, et al. A stage-dependent link between metabolic syndrome components and incident prostate cancer. Nat Rev Urol. 2018 May;15(5):321-33. doi:10.1038/nrurol.2018.8.
- Han GM, Gonzalez S, DeVries D. Combined effect of hyperuricemia and overweight/obesity on the prevalence of hypertension among US adults: result from the National Health and Nutrition Examination Survey. J Hum Hypertens. 2014;28(10):579-86. doi:10.1038/jhh.2014.31.
- Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Diabetes Metab. 2000;26(4):282-6.
- Boronat M, Saavedra P, Varillas VF. Differences in traditional and emerging cardiovascular risk factors of subjects discordantly classified by metabolic syndrome definitions of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009;19(6):417-22. doi:10.1016/j.numecd.2008.07.010.
- Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014;43(1):1-23. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.009.
- Kelly AS, Dengel DR, Hodges J, et al. The relative contributions of the abdominal visceral and subcutaneous fat depots to cardiometabolic risk in youth. Clin Obes. 2014;4(2):101-7. doi:10.1111/cob.12044.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol. 2011;29:415-45. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
- Karbowska J, Kochan Z. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. J Physiol Pharmacol. 2006;57 Suppl 6:103-13.
- Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. Biomed Res Int. 2014;2014:658913. doi:10.1155/2014/658913.
- Matsuda M, Shimomura I. Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases. Rev Endocr Metab Disord. 2014;15(1):1-10. doi:10.1007/s11154-013-9271-7.
- Durrani S, Shah J, Khan MA, et al. Relationship of adiponectin level with lipid profile in type-2 diabetic men with coronary heart disease. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2015;27(1):32-5.
- Cai X, Li X, Li L, et al. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE-/- mice: roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase. Mol Med Rep. 2015;11(3):1715-21. doi:10.3892/mmr.2014.2947.
- Lefils-Lacourtablaie J, Socorro M, Geloën A, et al. The eicosapentaenoic acid metabolite 15-deoxy- δ (12,14)-prostaglandin J3 increases adiponectin secretion by adipocytes partly via a PPAR γ -dependent mechanism. PLoS One. 2013;8(5):e63997. doi:10.1371/journal.pone.0063997.
- Mansour M. The roles of peroxisome proliferator-activated receptors in the metabolic syndrome. Prog Mol Biol Transl Sci. 2014;121:217-66. doi:10.1016/B978-0-12-800101-1.00007-7.
- Kadlec AO, Chabowski DS, Ait-Aissa K, et al. Role of PGC-1 α in Vascular Regulation: Implications for Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(8):1467-74. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307123.
- Gali Ramamoorthy T, Laverny G, Schlagowski AI, et al. The transcriptional coregulator PGC-1 β controls mitochondrial function and anti-oxidant defence in skeletal muscles. Nat Commun. 2015;6:10210. doi:10.1038/ncomms10210.
- Chigurupati S, Dhanaraj SA, Balakumar P. A step ahead of PPAR γ full agonists to PPAR γ partial agonists: therapeutic perspectives in the management of diabetic insulin resistance. Eur J Pharmacol. 2015;755:50-7. doi:10.1016/j.ejphar.2015.02.043.
- Haakonsson AK, Stahl Madsen M, Nielsen R, et al. Acute genome-wide effects of rosiglitazone on PPAR γ transcriptional networks in adipocytes. Mol Endocrinol. 2013;27(9):1536-49. doi:10.1210/me.2013-1080.
- Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(1):14-33. doi:10.1111/jch.12049.
- Sueta D, Kataoka K, Koibuchi N, et al. Novel mechanism for disrupted circadian blood pressure rhythm in a rat model of metabolic syndrome-the critical role of angiotensin II. J Am Heart Assoc. 2013;2(3):e000035. doi:10.1161/JAHA.113.000035.
- Imaizumi S, Miura S, Yahiro E, et al. Class- and molecule-specific differential effects of angiotensin II type 1 receptor blockers. Curr Pharm Des. 2013;19(17):3002-8.
- Michel MC, Foster C, Brunner HR, et al. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. Pharmacol Rev. 2013;65(2):809-48. doi:10.1124/pr.112.007278.
- Takai S, Kirimura K, Jin D, et al. Significance of angiotensin II receptor blocker lipophilicities and their protective effect against vascular remodeling. Hypertens Res. 2005;28(7):593-600. doi:10.1291/hyres.28.593.
- Sueta D, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Telmisartan exerts sustained blood pressure control and reduces blood pressure variability in metabolic syndrome by inhibiting sympathetic activity. Am J Hypertens. 2014;27(12):1464-71. doi:10.1093/ajh/hpu076.
- Bekki H, Yamamoto K, Sone M, et al. Beneficial cardiometabolic actions of telmisartan plus amlodipine therapy in elderly patients with poorly controlled hypertension. Clin Cardiol. 2011;34(4):261-5. doi:10.1002/clc.20855.
- Taguchi I, Inoue T, Kikuchi M, et al. Pleiotropic effects of ARB on dyslipidemia. Curr Vasc Pharmacol. 2011;9(2):129-35.
- Takagi H, Umemoto T. Telmisartan increases adiponectin levels: a meta-analysis and meta-regression of randomized head-to-head trials. Int J Cardiol. 2012;155(3):448-51. doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.071.

33. Liu Z, Zhao Y, Wei F, et al. Treatment with telmisartan/rosuvastatin combination has a beneficial synergistic effect on ameliorating Th17/Treg functional imbalance in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):291-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.004.
34. Bochar OM. Combined effect of appointment telmisartan and atorvastatin on hemodynamic indicators and the indicators of lipid profile in patients with arterial hypertension combined with obesity and steatohepatitis. *Wiad Lek*. 2014;67(2 Pt 2):157-60.
35. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(3):229-35. doi:10.1016/j.jash.2013.02.006.
36. Li H, Li M, Liu P, et al. Telmisartan Ameliorates Nephropathy in Metabolic Syndrome by Reducing Leptin Release From Perirenal Adipose Tissue. *Hypertension*. 2016;68(2):478-90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07008.
37. Peng J, Zhao Y, Zhang H, et al. Prevention of metabolic disorders with telmisartan and indapamide in a Chinese population with high-normal blood pressure. *Hypertens Res*. 2015;38(2):123-31. doi:10.1038/hr.2014.148.
38. Murakami K, Wada J, Ogawa D, et al. The effects of telmisartan treatment on the abdominal fat depot in patients with metabolic syndrome and essential hypertension: Abdominal fat Depot Intervention Program of Okayama (ADIPO). *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(1):93-6. doi:10.1177/1479164112444640.
39. Ramírez-Espinosa JJ, González-Dávalos L, Shimada A, et al. Bovine (Bos taurus) Bone Marrow Mesenchymal Cell Differentiation to Adipogenic and Myogenic Lineages. *Cells Tissues Organs*. 2016;201(1):51-64. doi:10.1159/000440878.
40. Choi GJ, Kim HM, Kang H, et al. Effects of telmisartan on fat distribution: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(7):1303-9. doi:10.1185/03007995.2016.1171204.
41. Tolkacheva DG, Torgov AV, Margazova AS. International approaches to the government price control over generics and biosimilars: a review. *Farmakoeconomika. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2017;10(4):15-24. (In Russ.) Толкачева Д. Г., Торгов А. В., Магразова А. С. Обзор зарубежных подходов к государственному регулированию цен на воспроизведенные лекарственные препараты. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармако-эпидемиология*. 2017;10(4):15-24. doi:10.17749/2070-4909.2017.10.4.015-024.
42. Dremova NB, Yaroshenko NP, Afanaseva NI, et al. Monitoring of consumer attitudes to medicines. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016;9(3):49-52. (In Russ.). Дрёмова Н. Б., Ярошенко Н. П., Афанасьева Н. И. и др. Мониторинг потребительского отношения населения к лекарственным средствам. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016;9(3):49-52. doi:10.17749/2070-4909.2016.9.3.049-052.