

Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами

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

Цель. Оценка возможности азилсартана медоксомила в достижении целевого артериального давления (АД) (менее 130/80 мм рт.ст.), ангиопротективного действия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), а также снижения уровня адипокинов и маркеров воспаления при переводе пациентов с терапии лозартаном или валсартаном или телмисартаном.

Материал и методы. В открытое наблюдательное исследование длительностью 24 нед. было включено 60 пациентов, получавших ранее терапию оригинальными сартанами: лозартаном или валсартаном или телмисартаном.

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

Результаты. После перевода пациентов с терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном на азилсартан медоксомил снижение систолического АД составило 29,05%, 22,5% и 8,9%, диастолического АД — 18,82%, 20,46% и 8,54% ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение центрального систолического АД на 25,95%, 8,78%, 11,94%; центрального пульсового давления на 40%, 18,38% и 19,6%; индекса аугментации на 28,87%, 20,69% и 14,29%; СПВ на 21,57%, 24,56% и 24,92% ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение уровня лептина на 13,96%, 9,39%, 16,19%; вСРБ на 20,93%, 22,22%, 11,25%; ИЛ-6 на 6,15%, 28,92%, 14,81%; повышение адипонектина на 8,1%, 6,9, 4,7% в группах исходной терапии лоза-, вал- и телмисартаном ($p < 0,05$).

Заключение. Азилсартан медоксомил обладает преимуществами перед другими сартанами в достижении контроля АД, улучшении эластичности сосудов, способствует снижению инсулинорезистентности и неинфекционного воспаления.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):70–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-70-79>

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

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Недогода С. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей (ФУВ), ORCID: 0000-0001-5981-1754, Чумачек Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, ORCID: 0000-0002-6740-8321, Цома В. В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, ORCID: 0000-0002-5652-2540, Саласюк А. С. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Смирнова В. О. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, ORCID: 0000-0002-8300-6074, Попова Е. А. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ORCID: 0000-0002-3498-7718.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ИЛ-6 — интерлейкин-6, МС — метаболический синдром, ПД — пульсовое давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, САМД — суточное мониторирование артериального давления, СПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, цПД — центральное пульсовое артериальное давление, цСАД — центральное (аортальное) АД.

Рукопись получена 08.12.2018

Рецензия получена 17.12.2018

Принята к публикации 24.12.2018



Effectiveness of in insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs

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

Aim. To assess the possibility of azilsartan medoxomil to achieve target blood pressure (BP) (less than 130/80 mm Hg), to study angioprotective features and reduction of adipokines levels and inflammatory markers in patients with hypertension and previous therapy with other ARBs.

Material and methods. In open observational study with 24 weeks follow-up were included 60 patients with previous therapy (losartan or valsartan or telmisartan).

All patients underwent ambulatory BP monitoring, applanation tonometry (determination of the augmentation index and central BP), measurement of the pulse wave velocity, laboratory tests (lipid profile, uric acid, fasting glucose, Homeostasis Model Assessment, homocysteine, leptin, adiponectin, highly sensitive C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6).

Results. Azilsartan provided the systolic BP (29,05%, 22,5% and 8,9%) and diastolic BP reduction 18,82%, 20,46% and 8,54% ($p < 0,05$) in patients previously treated with losartan, valsartan or telmisartan, respectively. Central systolic BP (by 25,95%, 8,78%, 11,94%), central pulse BP (by 40%, 18,38% and 19,6%), augmentation index (by 28,87%, 20,69% and 14,29%) and pulse wave velocity (by 21,57%, 24,56% and 24,92%) were decreased ($p < 0,05$). There were positive changes in leptin, C-reactive protein, IL-6, adiponectin levels in all patients with losartan, valsartan or telmisartan initial therapy ($p < 0,05$).

Conclusion. Azilsartan medoxomil has advantages in BP control, the arterial elasticity improving, reducing of insulin-resistance and inflammation.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):70–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-70-79>

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

Conflicts of interest: nothing to declare.

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: 0000-0002-5652-2540, Salasyuk A.S. ORCID: 0000-0002-6611-9165, Smirnova V.O. ORCID: 0000-0002-8300-6074, Popova E.A. ORCID: 0000-0002-3498-7718.

Received: 08.12.2018 Revision Received: 17.12.2018 Accepted: 24.12.2018

Особенностями 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 сосудистой стенки. Адипоциты периваскулярной жировой ткани способны секретировать непосредственно в кровотоки 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 протромбогенное состояние. С другой стороны, секреция адипоцитами адипонектина способствует активации калиевых каналов гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к вазодилатации и нивелированию действия таких вазоконстрикторов, как фенилэфрин, серотонин, ангиотензин-II [2, 3]. Однако при артериальной гипертензии (АГ) и метаболическом синдроме (МС) этот баланс нарушается.

В условиях коморбидности с ожирением, МС и АГ помимо основной задачи антигипертензивной терапии — достижения целевого артериального давления (АД), очень важными становятся такие эффекты терапии, как органопротекция, способность уменьшать инсулинорезистентность и проявления метаболического синдрома, антиатеросклеротическое и противовоспалительное действие. Предпочтительны антигипертензивные препараты с высокой липофильностью, способные уменьшить продукцию адипокинов 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, в т.ч. блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [4]. БРА не только не оказывают неблагоприятного влияния на метаболический профиль больных, но и увеличивают чувствительность периферических тканей к инсулину, снижают концентрацию атерогенных липидов, т.е. обеспечивают позитивное влияние на углеводный и липидный обмены [1, 4]. В целом ряде исследований доказано снижение уровня провоспалительных и протромбогенных адипокинов при назначении валсартана [5, 6], телмисартана [7], олмесартана [8].

Вместе с тем, недостаточно данных о возможности влияния одного из новых представителей класса

БРА — азилсартана медоксомил — на показатели инсулинорезистентности, воспаления, сосудистой ригидности у пациентов с АГ. Пробел в этих знаниях не позволяет в полной мере реализовать его возможные преимущества, обусловленные способностью влиять на гамма-PPAR рецепторы [9]. Ранее было показано, что наличие этой способности у телмисартана обеспечивает более выраженное положительное влияние на воспаление и адипокиновый статус у пациентов с АГ [7].

В связи с этим, представляется практически важным оценить возможные преимущества перевода пациентов с АГ с предшествующей терапии представителями класса БРА на азилсартан медоксомил с точки зрения потенцирования органопротективного, противовоспалительного и гипотензивного эффектов.

Целью проведенного исследования стала оценка возможности азилсартана медоксомила в достижении дополнительного гипотензивного, ангиопротективного действия у пациентов с АГ, не достигших целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) на фоне предшествующей терапии лозартаном или валсартаном или телмисартаном. Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (скорость пульсовой волны (СПВ), индекс отраженной волны (аугментации), центральное систолическое АД (САД) и пульсовое давление (ПД)), метаболических параметров углеводного и липидного обмена, адипокинов, маркеров воспаления при переводе пациентов с терапии лозартаном или валсартаном или телмисартаном на азилсартан медоксомил. 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 оригинальными БРА (лозартаном 100 мг/сут. или валсартаном 160-320 мг/сут. или телмисартаном 80 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 БРА.
- Нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 1 мес., клинически значимый аортальный стеноз.
- Сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- АГ 3 степени (АД \geq 180/110 мм рт.ст.), требующая комбинированной терапии.



Рис. 1. Дизайн исследования.

- Тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе и психические.
- 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 БРА (лозартан 10 мг/сут. или валсартан 160-320 мг/сут. или телмисартан 80 мг/сут.) назначался азилсартан медоксомил 80 мг/сут. Продолжительность лечения азилсартаном для каждого пациента составила 24 нед.

Материал и методы

В исследование было включено 60 пациентов (20 человек из них получали ранее валсартан 160-320 мг/сут., 20 — лозартан 100 мг/сут., 20 — телмисартан 80 мг/сут.). На 1 визите пациентам проводилась замена исходной гипотензивной терапии на азилсартан 80 мг/сут.

Всем пациентам исходно и через 6 мес. терапии проводилось физикальное обследование с определе-

нием содержания жировой ткани (импедансный метод), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), исследование сосудистой эластичности (СПВ; аппланационная тонометрия с определением центрального САД и ПД, индекса аугментации), 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). Индекс аугментации и центральное давление в аорте 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 BCM Diagnostics Адипонектин. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования в течение 10 мин при 1000 оборотов отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровней лептина и адипонектина образцы хранили при температуре -20° С. Инсулин плазмы определен с помощью иммуноферментного анализа (Insulin ELISA (Merckodia AB, Швеция). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5. СРБ определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELISA (Biomerica, США). Для определения уровня гомоци-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа валсартан → азилсартан [*]	Группа лозартан → азилсартан ^{**}	Группа телмисартан → азилсартан ^{***}
Число пациентов	20	20	20
Средний возраст пациентов	66±1,0	63,3±4,04	64±3,17
Мужчины/женщины	6/14	7/13	5/15
Рост, см	162,33±13,79	167±14,11	165±17,3
Вес, кг	93,35±7,91	85,43±8,81	90,3±6,63
ИМТ, кг/м ²	31,16±5,56	30,33±3,39	29,67±4,77
ОТ, см	98,3±8,12	95,5±3,34	95±12,35
ОБ, см	112,5±10,22	103,0±10,7	100±11,39
% жировой ткани	41,6±8,1	39,9±7,39	41,2±7,37
% висцеральной жировой ткани	14±3,06	13,67±4,62	11±3,73
ТИМ сонных артерий, мм	1,1±0,12	1,03±0,06	1,1±0,28
ИММЛЖ, г/м ²	93,67±5,95	97,3±7,62	94±14,04
ЗСЛЖ, мм	11±0,08	10,67±0,58	11±1,41
МЖП, мм	12,67±2,89	10,67±0,58	11±1,53
ФВ ЛЖ, %	55,5±14,8	55±12,12	52±13,6

Примечание: ^{*} — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{**} — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{***} — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

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

Таблица 2

Динамика офисного АД через 24 нед. терапии азилсартаном

Показатель	Группа валсартан → азилсартан [*]		Группа лозартан → азилсартан ^{**}		Группа телмисартан → азилсартан ^{***}	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
САД офисное, мм рт.ст.	152,33±4,62	118±6,36	172,67±10,11	122,5±8,31	146±15,52	133±16,94
	-22,5%*		-29,05%*		-8,9%*	
ДАД офисное, мм рт.ст.	93,67±0,58	74,5±2,12	93±15,13	75,5±13,44	82±11,83	75±11,02
	-20,46%*		-18,82%*		-8,54%*	

Примечание: * — p<0,05, ^{*} — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{**} — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{***} — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

стеина использован иммуноферментный метод (Axis-Shield). Сывороточный уровень фактор некроза опухоли-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±m, где M — среднее, m — стандартная

ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента.

Результаты

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

Терапия азилсартаном обладает явным преимуществом перед другими БРА по выраженности гипотензивного эффекта. Замена предшествующей терапии на азилсартан позволила снизить на 22,5% САД и 20,46% диастолического АД (ДАД) в группе исходной терапии валсартаном; на 8,9% САД и 8,54% ДАД в группе исходной терапии телмисартаном, везде p<0,05. Особенно значимые изменения отмечены при переводе с лозартана на азилсартан (-29,05% САД

Таблица 3

Динамика данных СМАД через 24 нед. терапии азилсартаном

Показатель	Группа валсартан → азилсартан [#]		Группа лозартан → азилсартан ^{##}		Группа телмисартан → азилсартан ^{###}	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
САД среднесут, мм рт.ст.	137,3±7,51	113±4,24	154±11,03	103,0±18,11	147±16,52	123,5±12,02
	-17,7%		-33,12%		-15,99%	
ДАД среднесут, мм рт.ст.	76,33±8,1	64,5±0,71	92±8,38	67±9,51	84,67±6,66	76±1,41
	-17,72%*		-27,17%*		-10,24%*	
САД среднедневн, мм рт.ст.	137,33±7,51	113±4,24	162±13,35	115±12,96	149,67±18,72	124,5±12,02
	-17,72%*		-29%*		-16,82%*	
ДАД среднедневн, мм рт.ст.	77,67±11,5	65±1,41	98±10,56	69±10,63	86,67±7,57	77,5±0,71
	-16,31%*		-29,59%*		-10,58%*	
САД средненочн, мм рт.ст.	134,33±10,21	112,5±2,12	135±13,62	107±3,19	136±12	120±11,31
	-16,25%*		-20,74%*		-11,76%*	
ДАД средненочн, мм рт.ст.	71,3±3,06	63,5±0,71	78±5,79	57±8,67	75±2,65	70±1,41
	-10,98%*		-26,92%*		-6,67%*	

Примечание: * — $p < 0,05$, [#] — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{##} — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{###} — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, среднесут — среднесуточный показатель, среднедневн — средний показатель в дневные часы, средненочн — средний показатель в ночные часы.

Таблица 4

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

Показатель	Группа валсартан → азилсартан [#]		Группа лозартан → азилсартан ^{##}		Группа телмисартан → азилсартан ^{###}	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
Вариабельность САД сут, мм рт.ст.	14,3±2,52	10,5±2,12	29±6,02	15±3,17	18±2,65	15,5±0,71
	-26,73%*		-48,28%*		-13,89%*	
Вариабельность ДАД сут, мм рт.ст.	9,67±3,00	8,5±2,12	17±3,75	11±7,96	12±1,73	11±1,41
	-12,1%*		-35,29%*		-8,33%*	

Примечание: * — $p < 0,05$, [#] — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{##} — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{###} — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

Сокращения: вариабельность САД сут — среднесуточная вариабельность систолического артериального давления, вариабельность ДАД сут — среднесуточная вариабельность диастолического артериального давления.

и -18,82% ДАД везде $p < 0,05$) (табл. 2). У 92%, 86% и 64% в группах исходной терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном достигнут целевой уровень АД $< 130/80$ мм рт.ст.

Замена предшествующей гипотензивной терапии другими БРА на азилсартан обеспечивает положительную динамику показателей СМАД. Наибольшее снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных САД и ДАД достигнуто у пациентов, ранее принимавших лозартан 100 мг/сут. (-33,12% и -27,17%; -29% и -29,59%; -20,74% и -26,92%, соответственно, $p < 0,05$). В группе предшествующей терапии валсартаном и телмисартаном изменения также положительны: снижение среднесуточных САД/ДАД составило 17,7% и 15,5% ($p < 0,05$); 15,99% и 10,24% ($p < 0,05$), соответственно; снижение среднедневных САД и ДАД — 17,72% и 16,31% ($p < 0,05$); 16,82% и 10,58% ($p < 0,05$). Средненочные показатели САД и ДАД уменьшились на 16,25% и 10,98%

в группе валсартана ($p < 0,05$), на 11,76% и 6,67% в группе телмисартана ($p < 0,05$) (табл. 3).

Терапия азилсартаном выигрывает по степени контроля над среднесуточной вариабельностью САД и ДАД, особенно в группе исходной терапии лозартаном (-42,28% и -35,29%, 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 азилсартаном позволил снизить СПВ на 24,56% в группе валсартана ($p < 0,05$), на 21,57% в группе лозартана ($p < 0,05$) и на 24,92% в группе телмисартана ($p < 0,05$); снижение индекса аугментации составило 20,69%, 28,87% и 14,29% ($p < 0,05$), соответственно. На терапии азилсартаном достоверно уменьшились и показатели центральной гемодинамики: центральное

Таблица 5

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

Показатель	Группа валсартан → азилсартан [#]		Группа лозартан → азилсартан ^{##}		Группа телмисартан → азилсартан ^{###}	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
цСАД, мм рт.ст.	123,33±19,6	112,5±0,71	158±33,6	117±2,83	134±12,71	118±41,4
	-8,78%*		-25,95%*		-11,94%*	
цПД, мм рт.ст.	45,33±15,82	37±2,83	61,67±14,68	37±4,7	51±12,83	41±9,5
	-18,38%*		-40%*		-19,6%*	
ИА, %	29±7	23±2,83	32,33±10,69	23±9,9	28±2,83	24±4,58
	-20,69%*		-28,87%*		-14,29%*	
СПВ на каротидно-фemorальном участке, м/с	11,33±2,97	8,55±1,77	10,2±1,51	8±2,14	9,19±1,77	6,9±2,65
	-24,56%*		-21,57%*		-24,92%*	

Примечание: * — $p < 0,05$, # — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ## — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ### — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

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

Таблица 6

Динамика уровня адипокинов через 24 нед. терапии азилсартаном

Показатель	Группа валсартан → азилсартан [#]		Группа лозартан → азилсартан ^{##}		Группа телмисартан → азилсартан ^{###}	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
Лептин, нг/мл	21,3±4,88	19,3±3,8	10,6±4,67	9,12±1,13	10,5±3,81	8,8±0,85
	-9,39%*		-13,96%*		-16,19%*	
вчСРБ, мг/л	1,8±0,79	1,4±0,42	4,3±0,74	3,4±0,97	0,8±0,12	0,71±0,76
	-22,22%*		-20,93%*		-11,25%*	
Интерлейкин-6, пг/мл	8,93±1,2	6,35±0,9	6,23±0,91	5,85±1,02	2,7±0,2	2,3±0,89
	-28,92%*		-6,15%*		-14,81%*	
ФНО-α, пг/мл	6,8±1,96	6,47±0,54	7,97±1,99	7,05±0,64	9,3±3,54	6,3±1,2
	-4,85%*		-11,51%*		-32,26%*	
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,79±3,43	9,05±2,54	11,57±3,4	11,15±0,28	17,02±2,54	16,36±1,58
	-16,13%*		-3,7%*		3,88%*	
Адипонектин, мкг/мл	3,8±1,21	4,06±0,22	3,1±0,87	3,4±0,11	4,2±0,35	4,39±0,12
	+6,9%*		+8,1%*		+4,7%*	

Примечание: * — $p < 0,05$, # — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ## — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ### — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

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

САД (цСАД) на 8,78%, 25,95% и 11,94%, центральное АД (цПД) на 18,38%, 40% и 19,6% ($p < 0,05$) в группах исходной терапии валсартаном, лозартаном и телмисартаном.

Терапия азилсартаном имеет преимущества перед другими сартанами с позиции влияния на уровень адипокинов и интенсивность неинфекционного воспаления. В ходе исследования в группах исходной терапии валсартаном, лозартаном и телмисартаном выявлено снижение уровня лептина на 9,39%, 13,96%, 16,19% ($p < 0,05$); высокочувствительного СРБ (вчСРБ) на 22,22%, 20,93%, 11,25% ($p < 0,05$); ИЛ-6 на 28,92%, 6,15%, 14,81% ($p < 0,05$); ФНО-α на 4,85%, 11,51%, 32,26% ($p < 0,05$); гомоцистеина на 16,13%, 3,7%, 3,88% ($p < 0,05$). Повышение уровня адипонектина составило 6,9%, 8,1% и 4,7%, соответственно ($p < 0,05$) (табл. 6).

Помимо положительного влияния на уровень адипокинов и воспалительных маркеров, азилсартан обладает таким преимуществом перед другими представителями БРА, как снижение инсулинорезистентности, улучшение углеводного и липидного обмена. Перевод пациентов с терапии валсартаном, лозартаном и телмисартаном на азилсартан ассоциирован со снижением уровня гликемии натощак и индекса НОМА на 5,23% и 22,53%, 7,5% и 11,63%, 7,2% и 8,7% ($p < 0,05$), соответственно. После перевода пациентов на азилсартан отмечено снижение уровня триглицеридов на 4,73%, 6,19% и 5,1% ($p < 0,05$) в группах исходной терапии вал-, ло- и телмисартаном, уровня

Помимо положительного влияния на уровень адипокинов и воспалительных маркеров, азилсартан обладает таким преимуществом перед другими представителями БРА, как снижение инсулинорезистентности, улучшение углеводного и липидного обмена. Перевод пациентов с терапии валсартаном, лозартаном и телмисартаном на азилсартан ассоциирован со снижением уровня гликемии натощак и индекса НОМА на 5,23% и 22,53%, 7,5% и 11,63%, 7,2% и 8,7% ($p < 0,05$), соответственно. После перевода пациентов на азилсартан отмечено снижение уровня триглицеридов на 4,73%, 6,19% и 5,1% ($p < 0,05$) в группах исходной терапии вал-, ло- и телмисартаном, уровня

Таблица 7

Динамика “метаболических” показателей через 24 нед. терапии азилсартаном

Показатель	Группа валсартан → азилсартан [#]		Группа лозартан → азилсартан ^{##}		Группа телмисартан → азилсартан ^{###}	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
Индекс НОМА	6,07±0,44	4,7±0,38	4,3±0,61	3,8±0,42	2,3±0,38	2,1±0,27
	-22,53%*		-11,63%*		-8,7%*	
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,12±0,7	5,8±0,57	5,95±0,29	5,5±0,11	6,9±1,57	6,4±0,69
	-5,23%*		-7,5%*		-7,2%*	
ОХС, ммоль/л	6,4±1,26	5,84±0,69	6,04±2,1	5,58±0,55	6,31±0,69	5,86±0,85
	-8,61%*		-7,48%*		-7,13%*	
ЛПНП, ммоль/л	4,39±0,96	4,13±0,51	4,82±0,71	4,51±1,53	4,1±0,51	3,89±0,21
	-5,94%*		-6,4%*		-5,12%*	
ЛПВП, ммоль/л	1,51±0,37	1,52±0,12	1,25±0,07	1,29±0,24	1,52±0,63	1,59±0,37
	+0,66%		+3,2%		+4,6%	
ТГ, ммоль/л	1,9±0,86	1,81±0,4	2,05±0,35	1,92±0,18	1,56±0,8	1,48±0,36
	-4,73%*		-6,19%*		-5,1%*	
МК, мкмоль/л	367±38,43	306,5±41,72	358±75,66	339±41,3	361±34,18	323±15,66
	-16,49%*		-5,31%*		-10,5%*	

Примечание: * — p<0,05, [#] — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{##} — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{###} — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, МК — моче-вая кислота.

Таблица 8

Динамика антропометрических показателей через 24 нед. терапии азилсартаном

Показатель	Группа валсартан → азилсартан [#]		Группа лозартан → азилсартан ^{##}		Группа телмисартан → азилсартан ^{###}	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
Вес, кг	93,35±17,91	85,65±13,65	85,43±12,81	73,5±10,57	90,3±13,63	88,7±19,66
	-8,25%*		-13,97%*		-1,68%	
ИМТ, кг/м ²	31,16±5,56	28,7±6,07	30,34±3,39	28,81±2,83	29,67±4,77	29,17±5,5
	-7,65%		-5,09%*		-1,69%	
ОТ, см	98,3±12,1	94,55±8,38	95,5±3,54	93,5±3,71	95±12,35	93±3,98
	-3,81%*		-2,09%		-2,11%	
ОБ, см	112,5±19,22	107,15±6,36	103,0±12,8	99,5±2,12	100±11,39	99±12,82
	-4,76%		-3,4%*		-0,99%	
% жировой ткани	41,6±8,1	40,72±4,53	39,9±7,39	37,4±6,9	41,2±7,37	38,6±8,51
	-2,11%*		-6,27%*		-6,31%*	
% висцеральной жировой ткани	14±3,06	12,67±2,83	13,67±4,62	12,74±1,41	11±3,73	11±8,61
	-9,5%		-6,83%		0%	

Примечание: * — p<0,05, [#] — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{##} — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{###} — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

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

общего холестерина на 8,61%, 7,48% и 7,13% (p<0,05). Позитивно изменился и уровень моче-вой кислоты сыворотки крови (табл. 7).

Важным результатом перевода пациентов на терапию азилсартаном 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 полученных результатов

Достижение целевого АД — одна из важнейших задач гипотензивной терапии. Проведенное исследование показано, что применение азилсартана позволяет достичь целевого уровня АД у подавляющего большинства пациентов, ранее принимавших другие сартаны. Полученные в ходе проведенного исследования результаты о преимуществе азилсартана перед другими представителями блокаторами



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**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


эдарби[®]
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

*Валсартан, оломесартан.

**Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и оломесартан 40 мг^{3,4}.

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.

СОКРАЩЕННАЯ 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; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**
№ RU/EDA/0618/0018



РААС в снижении АД у пациентов с АГ 1-2 согласуются с данными ряда авторов. Мощный гипотензивный эффект азилсартана продемонстрирован ранее в сравнении с рамиприлом [10, 11], валсартаном [12], олмесартаном [13, 14], кандесартаном [15]. Основой такого успеха можно считать молекулярную особенность азилсартана — максимальное среди БРА II сродство к рецептору ангиотензина II подтипа 1 [16].

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

Из класса БРА только азилсартан и телмисартан обладают наибольшей липофильностью, что принципиально важно при использовании у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, поскольку реализуется блокада тканевой РААС, подавление синтеза адипоцитами ангиотензина-II.

Азилсартан обладает целым рядом эффектов, обеспечивающих его преимущество у пациентов с АГ, избыточной массой тела, ожирением. Во многих выполненных доклинических исследованиях получены убедительные данные о способности азилсартана улучшать эндотелиальную функцию, оказывать противовоспалительное и антифиброгенное действие, повышать чувствительность тканей к инсулину [17]. Клинически значимыми следует считать полученные в ходе обсуждаемого исследования данные о достоверном снижении на фоне применения азилсартана уровня провоспалительных адипокинов — вчСРБ, лептина, ФНО- α , ИЛ-6. Особо следует отметить прирост уровня адипонектина на фоне терапии азилсартаном, что является важным фактором преодоления эндотелиальной дисфункции и ангиопротекции. Причем подобное преимущество у азилсартана сохраняется даже перед телмисартаном. Возможность азилсартана подавлять воспаление, снижать уровень воспалительных цитокинов реализуется даже у пациентов с ревматоидным артритом. Добавление азилсартана к базисной терапии метотрексатом позволило достоверно снизить уровень СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , что привело к расширению повседневной активности пациентов [18]. Аналогично в исследовании с базисным препаратом этанерцептом при комбинации с азилсартаном наблюдали достоверное уменьшение сывороточного уровня СРБ, скорости оседания эритроцитов, снижение функционального дефицита пациентов с ревматоидным артритом [19].

Подавление воспаления на фоне азилсартана неразрывно связано с его способностью блокировать РААС (предотвращать провоспалительное действие ангиотензина-II), а также свойством γ PPAR-агонизма [20]. Многочисленными исследованиями показано, что PPAR γ экспрессированы в нейтрофилах и подавляют их воспалительную миграцию и инфильтрацию в зону воспаления [21]. 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 [22]. Азилсартан, являясь также агонистом PPAR γ , может нивелировать влияние активации PPAR γ на увеличение веса и параллельно с этим сохранять позитивный метаболический эффект [23]. Азилсартан 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 [24].

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

Назначение азилсартана 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 центрального АД.

Заключение

1. Назначение азилсартана пациентам с АГ, не достигшим целевого АД на фоне терапии другими БРАII, обеспечивает дополнительное снижение АД до целевого уровня.

2. Азилсартан обеспечивает улучшение показателей эластичности сосудов.

3. Терапия азилсартаном способна улучшить метаболические показатели, обеспечить противовоспалительное действие у пациентов с АГ и инсулино-резистентностью, несмотря на предшествующую терапию другими БРА II.

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

Литература/References

- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol.* 2016;4(132):7-13. (In Russ.) Шлякто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал.* 2016;4(132):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
- Fernandez-Alfonso MS, et al. Mechanisms of perivascular adipose tissue dysfunction in obesity. *International Journal of Endocrinology.* 2013. Article ID 402053. doi:10.1155/2013/402053.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013;9(2):191-200. doi:10.5114/aoms.2013.33181.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol.* 2014;1(105):7-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал.* 2014;1(105):7-94. doi:10.1093/euroheartj/eh1151.
- 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.
- 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.
- Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care.* 2005;28:757-8. doi:10.2337/diacare.28.3.757.
- Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation.* 2004;110:1103-7. doi:10.1161/01.CIR.0000140265.21608.8E.
- Kajija T, Ho C, Wang J, et al. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. *J Hypertens.* 29:2476-83. doi:10.1097/HJH.0b013e32834c46fd.
- Bramlage P, Schmieder RE, Gitt AK. 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.
- Bonner G, Bakris GL, Sica D. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens.* 2013;27:479-86. doi:10.1038/jhh.2013.6
- Sica D, White WB, Weber MA. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:467-72. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x.
- Bakris G, Sica D, Weber M. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens.* 2011;13:81-88. doi:10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x.
- White W, Weber M, Sica D. Effects of the angiotensin receptor block azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension.* 2011;57:413-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402.
- Rakugi H, Enya K, Sugiura K. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res.* 2012;35:552-8. doi:10.1038/hr.2012.8.
- Ojima M, Igata H, Tanaka M. *In vitro* antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;336:801-8. doi:10.1124/jpet.110.176636.
- Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D. Azilsartan as a potent antihypertensive drug with possible pleiotropic cardiometabolic effects: a review study. *Front. Pharmacol.* 2016;7:235. doi:10.3389/fphar.2016.00235.
- Naza Mohammed Ali Mahmood, Saad Abdulrahman Hussain, Hawar Ali Ehsan Kaka Khan. Azilsartan as (add-on) treatment with methotrexate improves the disease activity of rheumatoid arthritis. *BioMed Research International.* 2018, article ID 7164291. doi:10.1155/2018/7164291.
- Naza Mohammed Ali Mahmood, Hussain SA, Mirza RR. Azilsartan improves the effects of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2018;14:1379-85. doi:10.2147/TCRM.S174693.
- Kurtz T W. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertension Research.* 2009;32:826-34. doi:10.1038/hr.2009.135
- Hirabara SM, Gorjão R, Vinolo MA. Molecular Targets Related to Inflammation and Insulin Resistance and Potential Interventions. *J Biomed Biotechnol.* 2012;379024. doi:10.1155/2012/379024.
- Janesick A. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Research (Part C).* 2011;93:34-50. doi:10.1002/bdrc.20197.
- Kusumoto K, Igata H, Ojima M. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur.J.Pharmacol.*2011;669:84-93. doi:10.1016/j.ejphar.2011.07.014.
- Volpe M. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. *Integrated Blood Pressure Control.* 2012;5:19-25. doi:10.2147/IBPC.S13784.