



УДК 615.036

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-1-124-134

ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.М. Кочергина, Н.А. Кочергин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- В обзоре систематизированы результаты клинических исследований группы лекарственных препаратов сартанов. Актуальность материала обусловлена наличием у сартанов не только антигипертензивного, но метаболических и органопротективных эффектов, которые могут положительно влиять на течение коронарного атеросклероза.

Резюме

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (сартаны) – группа средств, широко применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Препараты этой группы демонстрируют не только антигипертензивное действие, но и ряд органопротективных и метаболических эффектов. В настоящее время отмечен интерес к данной группе препаратов с позиции их плеiotропного эффекта: улучшения липидного обмена, антидиабетогенного действия, нефропротекции и, как следствие, снижения суммарного кардиоваскулярного риска. Статья представляет собой обзор данных о результатах использования сартанов у пациентов с ишемической болезнью сердца, механизмах органопротективного влияния и перспективах применения этой группы препаратов с целью воздействия на риск сердечно-сосудистых заболеваний. При подготовке статьи использованы ресурсы eLIBRARY.ru, ClinicalTrials.gov, PubMed, trialbulletin.com, smartpatients.com, BioPortfolio.com.

Ключевые слова

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II • Сартаны • Нефропротекция • Ишемическая болезнь сердца

Поступила в редакцию: 05.10.2021; поступила после доработки: 11.11.2021; принята к печати: 23.12.2021

EFFECTS OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS ON THE COURSE OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE

A.M. Kochergina, N.A. Kochergin

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The review synthesizes the results of clinical studies on the use of sartans. This topic is highly relevant due to the antihypertensive, metabolic and organ-protective effect of sartans, which can positively affect the course of coronary atherosclerosis.

Abstract

Angiotensin II receptor blockers (sartans) are widely used to treat cardiovascular diseases. This class of drugs has antihypertensive and metabolic effects and organ-protective capabilities. Currently, sartans are of high interest due to their pleiotropic effect: improved lipid metabolism, antidiabetogenic action, nephroprotection, and, as a result, reduced total cardiovascular risk. The article presents an overview of clinical data on the use of sartans in patients with ischemic heart disease, the mechanisms of organ-protective effects and prospects of using this class of drugs for total cardiovascular risk reduction. The following data sources were used: e-Library, ClinicalTrials.gov, PubMed, trialbulletin.com, smartpatients.com, BioPortfolio.com.

Для корреспонденции: Анастасия Михайловна Кочергина, noony88@mail.ru; адрес: Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Anastasia M. Kochergina, noony88@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russia, 650002

Keywords

Angiotensin II receptor blockers • Sartans • Nephroprotection • Ischemic heart disease

*Received: 05.10.2021; received in revised form: 11.11.2021; accepted: 23.12.2021***Список сокращений**

АГ	– артериальная гипертензия	ИБС	– ишемическая болезнь сердца
АД	– артериальное давление	ИМ	– инфаркт миокарда
БРА	– блокаторы рецепторов к ангиотензину	МАУ	– микроальбуминурия
ДИ	– доверительный интервал	ОР	– относительный риск
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	СД	– сахарный диабет

Введение

Условной датой начала эры блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) можно считать 1995 год, когда был синтезирован первый полноценный БРА для перорального применения – лозартан. БРА являются группой лекарственных средств, широко применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Созданные как антигипертензивные препараты, представители этой группы демонстрируют ряд органопротективных и метаболических эффектов. По результатам различных исследований сделаны выводы о наличии у БРА дополнительных органопротективных эффектов: кардиопротективного (LIFE, LIKEI-HEART), нефропротективного (IRMA II, IDNT, MARVAL, RENAAL, DETAIL), нейропротективного (MOSES, ACCESS) и метаболического (VALUE, LIFE, ALPINE, NAVIGATOR). В связи с этим сартаны применяют для лечения не только артериальной гипертензии (АГ), но и сердечной недостаточности и нефропатии. БРА демонстрируют хорошую переносимость как при монотерапии, так и комбинированном лечении, обеспечивая тем самым высокую комплаентность пациентов [1].

Результаты клинических исследований сартанов у больных, находящихся на разных этапах сердечно-сосудистого и ренального континуумов, определили различия показаний для применения препаратов этой группы. Олмесартан, эпросартан и азилсартан имеют лишь одно показание – лечение АГ. Это связано с тем, что их эффективность в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и нефропатии отдельно от антигипертензивного действия не оценивали. Ирбесартан и лозартан применяют для профилактики прогрессирования поражения почек у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и диабетической нефропатией. Лозартан, кандесартан и валсартан показаны больным хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Лозартан также используют для профилактики инсульта у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка, телмисартан – для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у широкого круга

лиц высокого риска с АГ или без нее, в том числе с атеротромботическими сердечно-сосудистыми состояниями (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт или заболевание периферических артерий в анамнезе) или с СД 2-го типа и сосудистыми осложнениями [2].

Пилотным проектом, демонстрирующим возможности данного класса препаратов, стало исследование LIFE [3]. В нем приняли участие 9 193 пациента в возрасте от 55 до 80 лет с диастолическим артериальным давлением (АД) 95–115 мм рт. ст. и/или систолическим АД 160–200 мм рт. ст., а также гипертрофией миокарда левого желудочка. Больные рандомизированы в две группы: принимающие 50 мг лозартана и 50 мг атенолола. На протяжении 5 лет наблюдения у пациентов, принимавших лозартан, наблюдалось снижение основных сердечно-сосудистых событий на 13% без различий в риске развития инфаркта миокарда (ИМ), но с 25% различием в частоте инсультов. Также на фоне терапии лозартаном отмечена более значимая регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка.

Механизм действия БРА свидетельствует не только об антигипертензивном действии, но и органопротекции. Данная гипотеза лежит в основе ряда клинических исследований.

Сартаны у пациентов с ишемической болезнью сердца

Согласно рекомендациям по ведению пациентов при стабильной ИБС, больным показан прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (I A), при плохой переносимости которых допустима замена на сартаны [4]. Несмотря на доказанную связь прогноза при ИБС и качества контроля АГ, интересными представляются результаты исследований, посвященных непосредственно влиянию сартанов на течение атеросклероза [5]. Истоком понимания механизмов АД-независимых положительных эффектов сартанов у пациентов с атеросклерозом следует считать исследования, посвященные их предшественникам – иАПФ.

В исследовании HOPE [6], проведенном более 20 лет назад, оценены эффекты токоферола и иАПФ, рамиприла, по отдельности и в сочетании у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий. Всего в HOPE вошло 9 297 пациентов с выявленным сердечно-сосудистым заболеванием или СД в сочетании с минимум еще одним фактором кардиоваскулярного риска. Первичной конечной точкой было развитие ИМ, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых событий. Показано, что прием рамиприла позволял снизить риск ИМ, инсульта или кардиоваскулярной смерти на 22% (14% событий в группе рамиприла, 17,8% в группе плацебо; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70–0,86; $p < 0,001$) [6].

Следующий крупный протокол – исследование EUROPA (European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease) [7], набор участников проходил с октября 1997 г. по июнь 2000 г. В общей сложности обследовано 13 655 больных с предшествовавшим ИМ (64%), ангиографическими признаками ИБС (61%), ранее перенесших реваскуляризацию миокарда (55%) или демонстрировавших положительный результат нагрузочного теста (5%). Исследуемым препаратом был периндоприл, который показал достоверное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, частоты нефатального ИМ или внезапной сердечной смерти с успешной реанимацией. Среди лиц, получавших периндоприл, таких событий за время наблюдения было 488 (8%), в группе плацебо – 603 (10%) ($p = 0,0003$). Снижение относительного риска составило 20% (95% ДИ 9–29; $p < 0,001$).

Плейотропные эффекты влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) дополнительно изучены в подисследованиях EUROPA. Так, в PERFECT [8] проанализировано влияние периндоприла на функциональное состояние эндотелия брахиальной артерии по результатам ультразвукового исследования и пробы с реактивной гиперемией. В группе пациентов, получавших периндоприл, отмечено статистически не значимое увеличение поток-опосредованной вазодилатации: с 2,6 до 3,3% в течение 36 мес., в группе плацебо – с 2,8 до 3,0%; после 36 мес. лечения разница показателя составила 0,55% (95% ДИ –0,36–1,47; $p = 0,23$).

Результаты и методология HOPE и EUROPA послужили основой для планирования последующих протоколов, направленных на оценку эффектов БРА.

Исследование ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End-point Trial) [9] – наиболее крупный протокол, посвященный оценке эффективности сартанов у пациентов с атеросклерозом, в том числе коронарным. Изучено влияние телмисартана в сравнении с рамиприлом, а также комбинации двух препара-

тов на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Включали больных с клиническими проявлениями поражения коронарных, периферических и церебральных артерий, СД, с рандомизацией в течение 56 месяцев, в течение которых 8 576 больных получали рамиприл в дозе 10 мг; 8 542 – телмисартан в дозе 80 мг; 8 502 – комбинацию препаратов в указанных дозах дополнительно к ранее назначенному лечению. Первичными конечными точками явились смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью. Указанные события задокументированы у 1 412 больных в группе рамиприла (16,5%) и у 1 423 пациентов в группе телмисартана (16,7%), без значимых различий между группами. Частота побочных эффектов (кашель, ангионевротический отек) была выше в группе приема рамиприла. Таким образом, сартаны оказались сопоставимыми по эффективности с иАПФ у этой когорты больных при лучшей переносимости.

Антиатеросклеротическое действие БРА оценено в исследовании с кандесартаном [10]. С помощью компьютерной томографии определяли общую площадь поражения сосудистой стенки и площадь поражения стенки ствола левой коронарной артерии, проксимальной части правой коронарной артерии и нисходящего отдела грудной аорты у пациентов с ИБС до и после двухлетней терапии комбинацией аторвастатина и кандесартана ($n = 20$) или монотерапии аторвастатином ($n = 16$). Через 24 мес. наблюдения общая площадь поражения ствола левой коронарной артерии, проксимальной части правой коронарной артерии и нисходящего отдела грудной аорты достоверно увеличилась в группе монотерапии аторвастатином в отличие от группы пациентов, получавших комбинированную терапию. Таким образом, показано, что для предотвращения прогрессирования атеросклероза коронарных артерий и аорты у больных ИБС более эффективна комбинированная терапия кандесартаном и статином, нежели монотерапия статином [11].

В целом методология проведенных исследований эффективности сартанов основана на их сравнении с близкими по механизму действия препаратами группы иАПФ. Тем не менее полученные результаты позволяют рассматривать сартаны как самостоятельную группу антигипертензивных препаратов, а не только как альтернативу при непереносимости иАПФ.

Органопротективные эффекты сартанов **Влияние сартанов на функциональное состояние почек**

ИБС в сочетании с дисфункцией почек характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом [12]. Микроальбуминурия (МАУ) служит независимым фактором риска сердечно-сосудистых

заболеваний, а также ранним маркером гипертонической нефропатии [13]. Ключевой этап в развитии и прогрессировании поражения почек – активация РААС. Принцип действия сартанов оправдывает гипотезу о возможном нефропротективном эффекте препаратов, механизмом которого является противовоспалительное (снижение маркеров воспаления – высокочувствительного С-реактивного белка, мочевой фракции $\text{PGF}2\alpha$) и антипролиферативное действие, снижение проницаемости ренальных артерий для белков (МАУ и β -микроглобулинурии), а также их резистивности. Кроме этого, сартаны способствуют дилатации сосудов, подверженных спазму при АГ и диабетической нефропатии, восстановлению оттока выносящих артериол почечного клубочка, уменьшению внутриклубочковой гипертензии [14].

Нефропротективные свойства БРА можно считать класс-эффектом, обусловленным вазопротективным действием, что подтверждено в ряде работ. В метаанализе R. Kunz и соавт. (49 клинических исследований, 6 181 пациент) убедительно продемонстрирован достоверный антипротеинурический эффект БРА у лиц с АГ и СД в сравнении с плацебо (относительный риск (ОР) 0,57; 95% ДИ 0,47–0,68) и антагонистами кальция (ОР 0,69, 95% ДИ 0,62–0,77) в исследованиях продолжительностью менее 4 мес.; такой же эффект – в исследованиях продолжительностью до года (ОР 0,66; 95% ДИ 0,63–0,69 и ОР 0,62; 95% ДИ 0,55–0,70 соответственно) [15]. Влияние БРА на функцию почек в отдаленном периоде при диабетической нефропатии показано в метаанализе P. Sarafidis и коллег (24 рандомизированных клинических исследования): отмечено достоверное снижение частоты терминальной хронической почечной недостаточности (ОР 0,78; 95% ДИ 0,67–0,91) и удвоения креатинина (ОР 0,79; 95% ДИ 0,68–0,91) [16].

Ренопротективные эффекты иАПФ и БРА у больных с диабетическим поражением почек описаны в метаанализе 127 рандомизированных исследований с включением суммарно 73 514 участников. Убедительно продемонстрировано нефропротективное влияние сартанов, однако связано авторами с антигипертензивным действием БРА. В одном из первых исследований MARVAL (the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) [17] у 332 больных СД 2-го типа и МАУ оценивали влияние валсартана в дозе 80 мг в сравнении с амлодипином в дозе 5 мг на экскрецию альбумина с мочой. Через 24 нед. наблюдения на фоне приема валсартана достоверно выше – на 44% – снизилась экскреция альбумина с мочой по сравнению с амлодипином, на фоне которого уменьшение по сравнению с исходным уровнем составило только 8%. Повышенная экскреция альбумина с мочой через 24 нед. отмечена у 56% (95% ДИ 49,6–63,0) пациентов от исходного уровня в группе

с валсартаном и у 92% (95% ДИ, 81,7–103,7) пациентов от исходного уровня в группе с амлодипином ($p < 0,001$). Поскольку снижение АД было одинаковым в обеих группах, антипротеинурический эффект валсартана признан АД-независимым.

Исследование RENAAL (Altering the Course of Renal Disease in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy with the A II Antagonist Losartan) демонстрирует, что терапия лозартаном у больных АГ, СД 2-го типа и протеинурией снижает риск удвоения уровня сывороточного креатинина на 25% (95% ДИ 8–39; $p = 0,006$), а риск развития терминальной почечной недостаточности на 28% (95% ДИ 11–42; $p = 0,002$), тем самым позволяя добиться выраженного нефропротективного эффекта у пациентов с СД 2-го типа и нефропатией, что, в свою очередь, профилактирует терминальную стадию заболевания почек [18].

Антипротеинурический эффект валсартана при АГ и СД 2-го типа подтвержден и в японском открытом сравнительном исследовании SMART [19]. Количество пациентов, у которых достигнута ремиссия нефропатии от МАУ до нормоальбуминурии либо ее регрессия (снижение соотношения альбумина и креатинина от исходного уровня на 50%), было выше в группе валсартана, чем в группе амлодипина (ремиссия 23 против 11%, $p = 0,011$; регрессия 34 против 16%, $p = 0,008$). Доля пациентов с ремиссией или регрессией МАУ была достоверно выше в группе валсартана в сравнении с группой амлодипина. Результаты SMART показали, что антипротеинурический эффект кандесартана дозозависим и достигает максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную [20].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование IRMA-2 (The Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria), проведенное в 2006 г., включало 590 участников и было посвящено изучению ренопротективного эффекта ирбесартана у пациентов с СД 2-го типа и МАУ. Конечная точка исследования – диабетическая нефропатия, определяемая как стойкая альбуминурия более 200 нг в минуту, но не менее 30% от исходных значений. По сравнению с исходным уровнем экскреция альбумина с мочой увеличилась на 14% (от –17 до 54) в группе плацебо и на 11% (от –26 до 65) в группе приема 150 мг ирбесартана, но постоянно снижалась на 47% (24–73) в группе больных, получавших ирбесартан в дозе 300 мг ($p < 0,05$) [21].

Завершенное в 2009 г. 28-недельное исследование IV фазы ARIA (Atacand Renoprotection In NephropAthy) включало 128 пациентов с АГ и протеинурией у лиц без СД и продемонстрировало наличие нефропротективного эффекта в группе пациентов, принимавших препарат [14].

Еще одним исследованием по изучению нефропротективного влияния сартанов стало ROADMAP

(Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention), задачей которого была оценка возможности БРА увеличивать период до появления МАУ у пациентов с СД 2-го типа. Первичной конечной точкой исследования была длительность периода, предшествовавшего появлению МАУ (по соотношению альбумин/креатинин мочи). Нефропротективный эффект ольмесартана не ассоциирован с исходным уровнем АД, степенью компенсации СД 2-го типа, исходным состоянием почек. Время до выявления МАУ в группе ольмесартана по сравнению с группой плацебо увеличивалось на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,63–0,94; $p = 0,01$) [22].

Результаты исследований демонстрируют достоверный положительный эффект приема сартанов пациентами с поражением почек как при изолированной АГ, так и в сочетании с СД 2-го типа. Влияние на уровень экскреции белка и способность замедлить прогрессирование протеинурии позволяют считать эти препараты перспективными для применения широкой категории больных с целью снижения суммарного кардиоваскулярного риска.

Ангиопротективные эффекты сартанов Неоангиогенез и ангиопротективное влияние сартанов

Ангиогенез представляет собой сложный процесс, включающий деградацию внеклеточного матрикса, эндотелиальную миграцию, пролиферацию, дифференцировку и в конечном счете образование сосудистой трубки [23]. Основным регулятором образования и функции кровеносных сосудов служит фактор роста эндотелия сосудов – VEGF-A. В исследовании с использованием экспериментальной модели животного с ишемической ретинопатией лечение кандесартаном (10 мг/кг/день) способствовало усилению репаративного ангиогенеза сетчатки на 45% в сравнении с контрольной группой, не получавшей препарат [24].

Один из возможных молекулярных путей усиления образования капилляров – активация эндотелиальной синтазы оксида азота и высвобождение оксида азота [25]. Доказано, что БРА стимулируют фосфорилирование эндотелиальной синтазы оксида азота и его высвобождение [26]. В совокупности эти наблюдения подтверждают представление о том, что стимулируемая сартанами продукция оксида азота может быть ассоциирована с образованием прогениторных клеток и, таким образом, положительно влиять на репаративную ангиогенную реакцию. После начальной фазы прорастания эндотелия система ангиопоэтина в перicyтах играет решающую роль в стабилизации сосудов путем активации рецептора Tie-2. В то время как ангиопоэтин-1 увеличивает выживаемость перicyтов, ангиопоэтин-2 может усиливать апоптоз. Известно, что сартаны восстанавливают ангиопоэтин-1 [27],

который, в свою очередь, способен активировать и набирать перicyты через экспрессию рецептора Tie-2. В экспериментальной модели ишемического инсульта проангиогенная реакция кандесартана была связана с защитой сосудов и пониженной проницаемостью гематоэнцефалического барьера – это позволяет предполагать, что кандесартан опосредует репаративный ангиогенез, приводящий к улучшению исхода. Это сохранение барьерной функции, несмотря на активацию фактора проницаемости сосудов, связано с одновременным повышением уровня ангиопоэтина-1, который опосредует созревание кровеносных сосудов посредством пролиферации перicyтов [28]. В серии работ также показана повышенная плотность сосудов *in vivo* при предварительной обработке лозартаном и валсартаном. Таким образом, вероятно, описанное является класс-эффектом сартанов. Другие исследования показали защитное действие кандесартана и лозартана в предотвращении гибели клеток перicyта и, следовательно, возможную роль сартанов в регулировании потери перicyтов в ишемизированной сетчатке [29].

Сартаны и воспаление

Результаты нескольких исследований подтверждают гипотезу относительно способности сартанов ингибировать экспрессию синтазы оксида азота и усиленное фосфорилирование эндотелиальной синтазы оксида азота, тем самым восстанавливая ее соотношение в сосудах. Эти эффекты лежат в основе сосудистого противовоспалительного действия [26, 30].

Гемоксигеназа представляет собой клеточный антиоксидантный фермент, который катализирует разложение железосодержащих молекул на биливердин, свободное железо и монооксид углерода. Предлагаемые механизмы, с помощью которых гемоксигеназа оказывает цитопротекторное действие, включают ее способность высвобождать биливердин и в последствии превращать его в билирубин, оба из которых обладают антиоксидантными свойствами; кроме того, генерировать монооксид углерода, который обладает антипролиферативными и противовоспалительными, а также сосудорасширяющими свойствами. Усиление экспрессии гемоксигеназы защищает миокард от постишемического повреждения. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что прием сартанов способствует повышению уровня гемоксигеназы и, соответственно, протективного эффекта [31, 32].

По некоторым данным, атеросклеротическая бляшка представляет собой источник воспаления и активно синтезирует цитокины α -ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, тем самым усиливая атерогенез, а циркулирующие в крови интерлейкины и СРБ выступают в роли индукторов воспаления в раннее

стабильной бляшке, приводя к ее дестабилизации и прогрессированию атеросклеротического процесса [33]. Несмотря на то что РААС классически считается системой контроля сосудистого сопротивления и баланса электролитов и жидкости, она также влияет на сосудистое воспаление, которое способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Транскрипцию многих молекул адгезии регулирует ядерный фактор транскрипции (NF-κB). Ангиотензин II активирует NF-κB посредством стимуляции AT1- и AT2-рецепторов. В эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клетках ангиотензин II восстанавливает молекулу адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), которая способствует адгезии лимфо- и моноцитов, а также эозино- и базофилов. В сосудистых гладкомышечных клетках ангиотензин II индуцирует экспрессию хемотаксического белка моноцитов хемокина, который в основном действует локально в стенках сосудов и способствует миграции моно- и Т-лимфоцитов. Влияние блокады РААС на сосудистые воспалительные маркеры оценено в нескольких клинических исследованиях. Противовоспалительные эффекты описаны для олмесартана [34], кандесартана [35], азилсартана [36] и телмисартана [37, 38].

Таким образом, противовоспалительный эффект сартанов может быть дополнительным компонентом в профилактике прогрессирования атеросклероза и снижении риска острых коронарных событий.

Метаболические эффекты сартанов

Протективный прогностический эффект эугликемии и достижения целевого уровня липидов у пациентов со стабильной ИБС не вызывает сомнений [39]. Контроль гликемии и коррекция гиперхолестеринемии служат эффективными мерами профилактики прогрессирования атеросклероза, а также острых

коронарных событий. В этом аспекте еще одним важным свойством сартанов при применении у больных ИБС является описанный для них метаболический эффект.

В нескольких исследованиях выявлен сниженный риск развития СД 2-го типа у пациентов, получавших сартаны. Эти эффекты сартанов, по крайней мере частично, обусловлены изменениями в экспрессии адипокинов. Из известных адипокинов адипонектин представляется наиболее важным в развитии метаболического синдрома. В отношении воздействия на адипокины в ряде работ определено, что сартаны повышают их уровень. Так, по данным S. Nomura с соавт., валсартан увеличивает уровень адипонектина у пациентов с АГ и СД. В другом исследовании описана роль кандесартана в росте уровня адипонектина у больных АГ [40]. Y. Mori и коллеги показали, что телмисартан улучшает выработку адипонектина у японских пациентов с АГ и СД 2-го типа. С другой стороны, результаты нескольких работ продемонстрировали, что действие экспрессии рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR), более важно, чем блокада РААС, для увеличения уровня адипонектина и/или резистентности к инсулину. Известно, что в активации PPAR сартаны имеют наибольшее значение [41, 42]. В работах A. Negro и G. Derosa с соавт. показано, что телмисартан и ирбесартан повышают уровни адипонектина. Поскольку ирбесартан также известен как PPAR-активирующий сартан, в настоящее время нет данных о том, является ли воздействие на адипонектин классовым эффектом сартанов или специфическим результатом активации PPAR. Исследование H. Yamada – первое рандомизированное клиническое испытание, целью которого было сравнение влияния PPAR-активирующих БРА и других препаратов

этого класса на уровни адипонектина у пациентов с АГ в сочетании с СД 2. C. Delles с соавт. сообщили, что телмисартан эффективнее повышал уровень адипонектина у пациентов с СД 2 в сравнении с рамиприлом.

В отношении резистентности к инсулину в трех рандомизированных исследованиях показано улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину при приеме телмисартана. C. Vitale и коллеги продемонстрировали, что телмисартан повышает толерантность к глюкозе у пациентов с метаболическим синдромом, в то время как лозартан нет, однако в исследовании не изучали концентрацию адипонектина [43].

Снижение частоты СД у больных, получавших сартаны для лечения АГ



или хронической сердечной недостаточности, зарегистрировано в исследовании VALUE. Прием валсартана улучшал чувствительность периферических тканей к глюкозе у больных АГ. Убедительные свидетельства антидиабетогенного действия БРА также представлены в исследованиях ALPINE, SCOPE, в которых оценивали длительные эффекты кандесартана. Доказано, что препарат способен предотвращать развитие СД (и, возможно, его прогрессирование) [42]. Авторы исследования CROSS также пришли к выводу, что прием кандесартана повышает чувствительность периферических тканей к инсулину.

Существуют данные о том, что терапия азилсартаном также способна улучшить метаболические показатели, обеспечить противовоспалительное действие у пациентов с АГ и инсулинорезистентностью, несмотря на предшествующую терапию другими БРА [36].

Возможность телмисартана повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, а также благоприятно влиять на уровень липидов у больных АГ доказана в ряде клинических исследований [44], а метаболические основы этого эффекта изучены на биологических моделях в эксперименте [45]. Продемонстрировано, что телмисартан сохраняет поглощение лептина мозгом при условии избыточного питания, и тем самым предотвращает резистентность к лептину [46].

Действие БРА на уровень липидов связывают со стимуляцией PPAR-рецепторов и синергизмом со статинами. Доказано, что у пациентов с дислипидемией БРА, назначенные дополнительно к статинам, снижают риск сердечно-сосудистых событий почти вдвое [47]. В плацебо-контролируемом исследовании 159 больных АГ с атеросклерозом сонных артерий изучена комбинация телмисартана с розувастатином. Результаты свидетельствуют о наличии синергетического эффекта препаратов, проявляющимся снижением воспаления, ассоциированного с атеросклерозом [48, 49].

В ранее упомянутом однолетнем рандомизированном исследовании ALPINE целевой уровень

АД достигнут у 65% пациентов с дислипидемией при монотерапии кандесартаном, при этом частота возникновения СД была в 8 раз ниже в сравнении с группой больных, получавших низкие дозы гидрохлоротиазида [50].

Таким образом, положительное влияние на углеводный и липидный обмен, а также синергизм эффекта сартанов и статинов позволяет считать их перспективными препаратами для коморбидных пациентов.

Заключение

Эффективность сартанов в снижении повышенного АД не вызывает сомнений. Благоприятный профиль безопасности и переносимости препаратов способствует формированию высокой комплаентности пациентов и положительно сказывается на результатах лечения. Несмотря на то что крупные клинические исследования по оценке непосредственного антигипертензивного эффекта сартанов выполнены более 10 лет назад, в настоящее время отмечен интерес к этой группе препаратов с позиции их плеiotропных эффектов: улучшения липидного обмена, антидиабетогенного действия, нефропротекции и, как следствие, снижения суммарного сердечно-сосудистого риска. Актуальные данные об органопротективном, противовоспалительном и метаболическом эффектах этой группы препаратов позволяют рассматривать их не как альтернативу иАПФ при непереносимости, но как препараты выбора в определенных клинических ситуациях с учетом основных и плеiotропных эффектов и хорошей переносимости.

Конфликт интересов

А.М. Кочергина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Кочергин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Статья подготовлена по результатам выполнения ПНИ 12 «Управление рисками у пациентов с нарушениями углеводного обмена при плановых чрескожных коронарных вмешательствах».

Информация об авторах

Кочергина Анастасия Михайловна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3998-7028

Кочергин Никита Александрович, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории рентгеноваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Author Information Form

Kochergina Anastasia M., M.D., Ph.D., Researcher at the Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3998-7028

Kochergin Nikita A., MD, PhD, Researcher at the Laboratory of Interventional and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Вклад авторов в статью

КАМ – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КНА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

КАМ – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

КНА – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карева Е.Н. Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы? Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25(3): 11-21.
2. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Роль блокатора рецепторов ангиотензина телмисартана в лечении артериальной гипертонии. Кардиологический вестник. 2017; (3): 76-82.
3. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359(9311): 995-1003. doi:10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
4. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Особенности клинической фармакологии сартанов. Русский медицинский журнал. 2012; 20(28): 1427-1432.
6. Schwalm J.D., McCready T., Lopez-Jaramillo P., Yusoff K., Attaran A., Lamelas P, Camacho PA, Majid F, Bangdiwala SI, Thabane L, Islam S, McKee M, Yusuf S. A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10205): 1231-1242. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31949-X.
7. Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362(9386): 782-788. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9.
8. Bots M.L., Remme W.J., Lüscher T.F., Fox K.M., Bertrand M., Ferrari R., Simoons M.L., Grobbee D.E.; EUROPA-PERFECT Investigators. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21(4): 269-279. doi:10.1007/s10557-007-6041-3.
9. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., Dyal L., Copland I., Schumacher H., Dagenais G., Sleight P., Anderson C. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358(15): 1547-1559. doi: 10.1056/NEJMoa0801317.
10. Suzuki T., Nozawa T., Fujii N., Sobajima M., Ohori T., Shida T., Matsuki A., Kameyama T., Inoue H. Combination therapy of candesartan with statin inhibits progression of atherosclerosis more than statin alone in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2011; 22(5): 352-355. doi: 10.1097/MCA.0b013e328328346b8a2.
11. Джаиани Н.А. Применение кандесартана в кардиологической практике. Медицинский совет. 2017; (7): 12-16. doi: 10.21518/2079-701X-2017-7-12-16.
12. Белялов Ф.И. Ишемическая болезнь сердца и нарушение функции почек. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13(3): 409-415. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-409-415.
13. Нурматов Ш.И., Зокиров Ф.К., Курбанов Б.В., Гамаюнова К.С., Белоус А.А. Микроальбуминурия как ранний диагностический, клинический и прогностический маркер при артериальной гипертензии. *Colloquium-journal*. 2019; 16-5 (40): 36-40.
14. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. Медицинский совет. 2014; 17: 66-71.
15. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F.E. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008, 148(1): 30-48. doi:10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00190.
16. Sarafidis P.A., Stafylas P.C., Kanaki A.I., Lasaridis A.N. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008; 21(8): 922-929. doi: 10.1038/ajh.2008.206.
17. Viberti G., Wheeldon N.M. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106(6): 672-678. doi:10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a.
18. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H., Remuzzi G., Snapinn S.M., Zhang Z., Shahinfar S.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345(12): 861-869. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
19. Uzu T., Sawaguchi M., Maegawa H., Kashiwagi A. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(6): 1581-1583. doi:10.2337/dc06-2493.
20. Кириченко А.А. Сартаны и проблема коморбидности. Русский медицинский журнал. 2018; 26(1-2): 110-114.
21. Andersen S., Bröchner-Mortensen J., Parving H.H. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2003; 26(12): 3296-302. doi:10.2337/diacare.26.12.3296.
22. Haller H., Ito S., Izzo J.L., Januszewicz A., Katayama S., Menne J., Mimran A., Rabelink T.J., Ritz E., Ruilope L.M., Rump L.C., Viberti G.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; 364(10): 907-917. doi: 10.1056/NEJMoa1007994.
23. Artham S., Fouda A.Y., El-Remessy A.B., Fagan S.C. Vascular protective effects of angiotensin receptor blockers: beyond blood pressure. *Receptors Clin Investig*. 2015; 2(3): e774. doi:10.14800/rci.774.
24. Bosch A.J., Harazny J.M., Kistner I., Friedrich S., Wojtkiewicz J., Schmieder R.E. Retinal capillary rarefaction in patients with untreated mild-moderate hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17(1): 300. doi: 10.1186/s12872-017-0732-x.
25. Priya M.K., Sahu G., Soto-Pantoja D.R., Goldy N., Sundaresan A.M., Jadhav V., Barathkumar T.R., Saran U., Jaffar Ali B.M., Roberts D.D., Bera A.K., Chatterjee S. Tipping off endothelial tubes: nitric oxide drives tip cells. *Angiogenesis*. 2015; 18(2): 175-189. doi: 10.1007/s10456-014-9455-0.
26. Matsumoto S., Shimabukuro M., Fukuda D., Soeki T., Yamakawa K., Masuzaki H., Sata M. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, restores endothelial function by reducing vascular inflammation and by increasing the phosphorylation ratio Ser(1177)/Thr(497) of endothelial nitric oxide synthase in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13: 30. doi: 10.1186/1475-2840-13-30.

27. Ishrat T., Pillai B., Soliman S., Fouda A.Y., Kozak A., Johnson M.H., Ergul A., Fagan S.C. et al. Low-dose candesartan enhances molecular mediators of neuroplasticity and subsequent functional recovery after ischemic stroke in rats. *Mol Neurobiol.* 2015; 51(3): 1542-1553. doi: 10.1007/s12035-014-8830-6.
28. Soliman S., Ishrat T., Pillai A., Somanath P.R., Ergul A., El-Remessy A.B., Fagan S.C. Candesartan induces a prolonged proangiogenic effect and augments endothelium-mediated neuroprotection after oxygen and glucose deprivation: role of vascular endothelial growth factors A and B. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 349(3): 444-457. doi: 10.1124/jpet.113.212613.
29. Miller A.G., Tan G., Binger K.J., Pickering R.J., Thomas M.C., Nagaraj R.H., Cooper M.E., Wilkinson-Berka J.L. Candesartan attenuates diabetic retinal vascular pathology by restoring glyoxalase-I function. *Diabetes.* 2010; 59(12): 3208-3215. doi: 10.2337/db10-0552.
30. Barauna V.G., Mantuan P.R., Magalhaes F.C., Campos L.C., Krieger J.E. AT1 receptor blocker potentiates shear-stress induced nitric oxide production via modulation of eNOS phosphorylation of residues Thr(495) and Ser(1177). *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 441(4): 713-719. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.108.
31. Koike A., Minamiguchi I., Fujimori K., Amano F. Nitric oxide is an important regulator of heme oxygenase-1 expression in the lipopolysaccharide and interferon-gamma-treated murine macrophage-like cell line J774.1/JA-4. *Biol Pharm Bull.* 2015; 38(1): 7-16. doi: 10.1248/bpb.b14-00405.
32. Shanab A.Y., Elshaer S.L., El-Azab M.F., Soliman S., Sabbineni H., Matragoon S., Fagan S.C., El-Remessy A.B. Candesartan stimulates reparative angiogenesis in ischemic retinopathy model: role of hemeoxygenase-1 (HO-1). *Angiogenesis.* 2015; 18(2): 137-150. doi: 10.1007/s10456-014-9451-4.
33. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Кашталап В.В., Коломыцева И.С., Сизова И.Н., Волькова М.А., Шибанова И.А. Роль субклинического воспаления в прогрессировании мультифокального атеросклероза в течение года после инфаркта миокарда. *Кардиология.* 2014; 54(8): 19-25. doi: 10.18565/cardio.2014.8.19-25
34. Derosa G., Cicero A.F., Carbone A., Querci F., Fogari E., D'Angelo A., Maffioli P. Different aspects of sartan + calcium antagonist association compared to the single therapy on inflammation and metabolic parameters in hypertensive patients. *Inflammation.* 2014; 37(1): 154-162. doi: 10.1007/s10753-013-9724-x.
35. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. *Consilium Medicum.* 2016; 18(1): 54-59. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.1.54-59.
36. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Попова Е.А. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. *Российский кардиологический журнал.* 2019; 24(1): 70-79. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-70-79>.
37. Murakami K., Wada J., Ogawa D., Horiguchi C.S., Miyoshi T., Sasaki M., Uchida H.A., Nakamura Y., Makino H. 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): 93-96. doi: 10.1177/1479164112444640.
38. Подзолков В.И., Писарев М.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина с плейотропными свойствами: новый стандарт в управлении сердечно-сосудистыми рисками и лечении артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017; 13(3): 383-390. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-383-390.
39. Кочергина А.М., Хорлампенко А.А. Плановое чрескожное коронарное вмешательство у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: риски и новые способы управления. *Сахарный диабет.* 2019; 22(2): 151-158. doi: 10.14341/DM9827.
40. Nomura S., Shouzu A., Omoto S., Nishikawa M., Fukuhara S., Iwasaka T. Effect of valsartan on monocyte/endothelial cell activation markers and adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res.* 2006; 117(4): 385-392. doi:10.1016/j.thromres.2005.04.008.
41. Mori Y., Itho Y., Tajima N. Telmisartan improves lipid metabolism and adiponectin production but does not affect glycemic control in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Adv Ther.* 2007; 24(1): 146-153. doi:10.1007/bf02850002.
42. Карпов Ю.А., Мелехов А.В. Кандесартан: выход за пределы сердечно-сосудистого континуума. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2019; (2): 31-40.
43. Rizo C.V., Milionis H.J., Kostapanos M.S., Florentin M., Kostara C.E., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Effects of rosuvastatin combined with olmesartan, irbesartan, or telmisartan on indices of glucose metabolism in Greek adults with impaired fasting glucose, hypertension, and mixed hyperlipidemia: a 24-week, randomized, open-label, prospective study. *Clin Ther.* 2010; 32(3): 492-505. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.03.018.
44. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Антигипертензивные и органопротективные свойства фиксированной комбинации телмисартана и гидрохлоротиазида. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019; 15(4): 558-567. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-558-567.
45. Rawish E., Nickel L., Schuster F., Stoelting I., Frydrychowicz A., Saar K., Hübner N., Othman A., Kuerschner L., Raasch W. Telmisartan prevents development of obesity and normalizes hypothalamic lipid droplets. *J Endocrinol.* 2020; 244(1): 95-110. doi: 10.1530/JOE-19-0319.
46. Schuster F., Huber G., Stölting I., Wing E.E., Saar K., Hübner N., Banks W.A., Raasch W. Telmisartan prevents diet-induced obesity and preserves leptin transport across the blood-brain barrier in high-fat diet-fed mice. *Pflugers Arch.* 2018; 470(11): 1673-1689. doi: 10.1007/s00424-018-2178-0.
47. Dhiman N., Awasthi R., Jindal S., Khatri S., Dua K. Development of bilayer tablets with modified release of selected incompatible drugs. *Polim Med.* 2016; 46(1): 5-15. doi: 10.17219/pim/62511.
48. Liu Z., Zhao Y., Wei F., Ye L., Lu F., Zhang H., Diao Y., Song H., Qi Z. 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): 291-299. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.004.
49. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Дифференцированный подход к назначению сартанов при артериальной гипертензии и ассоциированных с ней заболеваниях. М.: Издательство РАМН; 2017. 72 с.
50. Трухан Д.И. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II в лечении артериальной гипертензии у пациентов с сопутствующей патологией: фокус внимания на кандесартан. *Системные гипертензии.* 2014; 11(3): 24-29. https://doi.org/10.26442/2075-082x_11.3.24-29.

REFERENCES

1. Kareva E.N. The evolution of sartans, or are all sartans the same? *Klinicheskaja farmakologija i terapija.* 2016; 25(3): 11-21. (In Russian)
2. Martynyuk T.V., Chazova I.E. The role of the angiotensin receptors blocker telmisartan in the treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2017; (3): 76-82. (In Russian)
3. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H.; LIFE Study Group. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study

- (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359(9311): 995-1003. doi:10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
4. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
 5. Kosarev V.V., Babanov S.A. Features of the clinical pharmacology of sartans. *Russian Medical Journal*. 2012; 20(28): 1427-1432. (In Russian)
 6. Schwalm J.D., McCready T., Lopez-Jaramillo P., Yusoff K., Attaran A., Lamelas P., Camacho PA, Majid F, Bangdiwala SI, Thabane L, Islam S, McKee M, Yusuf S. A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10205): 1231-1242. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31949-X.
 7. Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362(9386): 782-788. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9.
 8. Bots M.L., Remme W.J., Lüscher T.F., Fox K.M., Bertrand M., Ferrari R., Simoons ML, Grobbee DE; EUROPA-PERFECT Investigators. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21(4): 269-279. doi:10.1007/s10557-007-6041-3.
 9. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., Dyal L., Copland I., Schumacher H., Dagenais G., Sleight P., Anderson C. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358(15): 1547-1559. doi: 10.1056/NEJMoa0801317.
 10. Suzuki T., Nozawa T., Fujii N., Sobajima M., Ohori T., Shida T., Matsuki A., Kameyama T., Inoue H.. Combination therapy of candesartan with statin inhibits progression of atherosclerosis more than statin alone in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2011; 22(5): 352-335. doi: 10.1097/MCA.0b013e328346b8a2.
 11. Dzhaiani N.A. Candesartan in cardiology practice. *Medical Council*. 2017; (7): 12-16. (In Russian). doi: 10.21518/2079-701X-2017-7-12-16.
 12. Belyalov F.I. Ischemic heart disease and renal dysfunction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; 13(3): 409-415. (In Russian). doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-409-415.
 13. Nurmatov Sh.I., Zokirov F.K., Kurbanov B.V., Gumanova K.S., Belous A.A. Microalbuminuria as an early diagnostic, clinical and prognostic marker in hypertension. *Colloquium-journal*. 2019; 16-5 (40): 36-40. (In Russian)
 14. Leonova M.V. Clinical pharmacology of angiotensin II receptor blockers: valsartan. *Medical Council*. 2014; 17: 66-71. (in Russian)
 15. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F.E. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008, 148(1): 30-48. doi:10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00190.
 16. Sarafidis P.A., Stafylas P.C., Kanaki A.I., Lasaridis A.N. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008; 21(8): 922-929. doi: 10.1038/ajh.2008.206.
 17. Viberti G., Wheeldon N.M. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106(6): 672-678. doi:10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a.
 18. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H., Remuzzi G., Snapinn S.M., Zhang Z., Shahinfar S.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345(12): 861-869. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
 19. Uzu T., Sawaguchi M., Maegawa H., Kashiwagi A. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(6): 1581-1583. doi:10.2337/dc06-2493.
 20. Kirichenko A.A. Sartans and the problem of comorbidity. *Russian Medical Journal*. 2018; 26(1-2): 110-114. (in Russian)
 21. Andersen S., Bröchner-Mortensen J., Parving H.H. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2003; 26(12): 3296-302. doi:10.2337/diacare.26.12.3296.
 22. Haller H., Ito S., Izzo J.L., Januszewicz A., Katayama S. Menne J., Mimran A., Rabelink T.J., Ritz E., Ruilope L.M., Rump L.C., Viberti G.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; 364(10): 907-917. doi: 10.1056/NEJMoa1007994.
 23. Artham S., Fouda A.Y., El-Remessy A.B., Fagan S.C. Vascular protective effects of angiotensin receptor blockers: beyond blood pressure. *Receptors Clin Investig*. 2015; 2(3): e774. doi:10.14800/rci.774.
 24. Bosch A.J., Harazny J.M., Kistner I., Friedrich S., Wojtkiewicz J., Schmieder R.E. Retinal capillary rarefaction in patients with untreated mild-moderate hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17(1): 300. doi: 10.1186/s12872-017-0732-x.
 25. Priya M.K., Sahu G., Soto-Pantoja D.R., Goldy N., Sundaresan A.M., Jadhav V., Barathkumar T.R., Saran U., Jaffar Ali B.M., Roberts D.D., Bera A.K., Chatterjee S. Tipping off endothelial tubes: nitric oxide drives tip cells. *Angiogenesis*. 2015; 18(2): 175-189. doi: 10.1007/s10456-014-9455-0.
 26. Matsumoto S., Shimabukuro M., Fukuda D., Soeki T., Yamakawa K., Masuzaki H., Sata M. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, restores endothelial function by reducing vascular inflammation and by increasing the phosphorylation ratio Ser(1177)/Thr(497) of endothelial nitric oxide synthase in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13: 30. doi: 10.1186/1475-2840-13-30.
 27. Ishrat T., Pillai B., Soliman S., Fouda A.Y., Kozak A., Johnson M.H., Ergul A., Fagan S.C. Low-dose candesartan enhances molecular mediators of neuroplasticity and subsequent functional recovery after ischemic stroke in rats. *Mol Neurobiol*. 2015; 51(3): 1542-1553. doi: 10.1007/s12035-014-8830-6.
 28. Soliman S., Ishrat T., Pillai A., Somanath P.R., Ergul A., El-Remessy A.B., Fagan S.C. Candesartan induces a prolonged proangiogenic effect and augments endothelium-mediated neuroprotection after oxygen and glucose deprivation: role of vascular endothelial growth factors A and B. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 349(3): 444-457. doi: 10.1124/jpet.113.212613.
 29. Miller A.G., Tan G., Binger K.J., Pickering R.J., Thomas M.C., Nagaraj R.H., Cooper M.E., Wilkinson-Berka J.L. Candesartan attenuates diabetic retinal vascular pathology by restoring glyoxalase-I function. *Diabetes*. 2010; 59(12): 3208-3215. doi: 10.2337/db10-0552.
 30. Barauna V.G., Mantuan P.R., Magalhaes F.C., Campos L.C., Krieger J.E. AT1 receptor blocker potentiates shear-stress induced nitric oxide production via modulation of eNOS phosphorylation of residues Thr(495) and Ser(1177). *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 441(4): 713-719. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.108.
 31. Koike A., Minamiguchi I., Fujimori K., Amano F. Nitric oxide is an important regulator of heme oxygenase-1 expression in the lipopolysaccharide and interferon-gamma-treated murine macrophage-like cell line J774.1/JA-4. *Biol Pharm Bull*. 2015; 38(1): 7-16. doi: 10.1248/bpb.b14-00405.
 32. Shanab A.Y., Elshaer S.L., El-Azab M.F., Soliman S., Sabbineni H., Matragoon S., Fagan S.C., El-Remessy A.B. Candesartan stimulates reparative angiogenesis in ischemic retinopathy model: role of hemeoxygenase-1 (HO-1). *Angiogenesis*. 2015; 18(2): 137-150. doi: 10.1007/s10456-014-9451-4.
 33. Barbarash O.L., Usoltseva E.N., Kashtalap V.V., Kolomytseva I.S., Sizova I.N., Volykova M.A., Shibanova I.A. The Role of subclinical inflammation in progression of multifocal atherosclerosis during one year after myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2014; 54(80): 19-25. (in Russian) doi: 10.18565/cardio.2014.8.19-25

34. Derosa G., Cicero A.F., Carbone A., Querci F., Fogari E., D'Angelo A., Maffioli P. Different aspects of sartan + calcium antagonist association compared to the single therapy on inflammation and metabolic parameters in hypertensive patients. *Inflammation*. 2014; 37(1): 154-162. doi: 10.1007/s10753-013-9724-x.
35. Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Key features of candesartan application in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2016; 18(1): 54-59. (in Russian). https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.1.54-59
36. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Smirnova V.O., Popova E.A. Effectiveness of insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBS. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24(1): 70-79. (in Russian). <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-70-79>.
37. Murakami K., Wada J., Ogawa D., Horiguchi C.S., Miyoshi T., Sasaki M., Uchida H.A., Nakamura Y., Makino H. 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): 93-96. doi: 10.1177/1479164112444640.
38. Podzolkov V.I., Pisarev M.V. Angiotensin receptor blockers with pleiotropic properties: a new standard in cardiovascular risk management and treatment of hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; 13(3): 383-390. (in Russian). doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-383-390.
39. Kochergina A.M., Khorlampenko A.A. Percutaneous coronary intervention for patients with type 2 diabetes mellitus: risks and novel way to manage. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(2): 151-158. (in Russian). doi: 10.14341/DM9827.
40. Nomura S., Shouzu A., Omoto S., Nishikawa M., Fukuhara S., Iwasaka T. Effect of valsartan on monocyte/endothelial cell activation markers and adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res*. 2006; 117(4): 385-392. doi:10.1016/j.thromres.2005.04.008.
41. Mori Y., Itho Y., Tajima N. Telmisartan improves lipid metabolism and adiponectin production but does not affect glycemic control in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2007; 24(1): 146-153. doi:10.1007/bf02850002.
42. Karpov Yu.A., Melekhov A.V. Candesartan: going beyond cardiovascular continuum. *Atmosphere. Cardiology News*. 2019; (2): 31-40. (in Russian)
43. Rizos C.V., Milionis H.J., Kostapanos M.S., Florentin M., Kostara C.E., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Effects of rosuvastatin combined with olmesartan, irbesartan, or telmisartan on indices of glucose metabolism in Greek adults with impaired fasting glucose, hypertension, and mixed hyperlipidemia: a 24-week, randomized, open-label, prospective study. *Clin Ther*. 2010; 32(3): 492-505. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.03.018.
44. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Antihypertensive and target-organ protective properties of telmisartan and hydrochlorothiazide single-pill combination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15(4): 558-567. (in Russian). doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-558-567.
45. Rawish E., Nickel L., Schuster F., Stoelting I., Frydrychowicz A., Saar K., Hübner N., Othman A., Kuerschner L., Raasch W. Telmisartan prevents development of obesity and normalizes hypothalamic lipid droplets. *J Endocrinol*. 2020; 244(1): 95-110. doi: 10.1530/JOE-19-0319.
46. Schuster F., Huber G., Stölting I., Wing E.E., Saar K., Hübner N., Banks W.A., Raasch W. Telmisartan prevents diet-induced obesity and preserves leptin transport across the blood-brain barrier in high-fat diet-fed mice. *Pflugers Arch*. 2018; 470(11): 1673-1689. doi: 10.1007/s00424-018-2178-0.
47. Dhiman N., Awasthi R., Jindal S., Khatri S., Dua K. Development of bilayer tablets with modified release of selected incompatible drugs. *Polim Med*. 2016; 46(1): 5-15. doi: 10.17219/pim/62511.
48. Liu Z., Zhao Y., Wei F., Ye L., Lu F., Zhang H., Diao Y., Song H., Qi Z. 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): 291-299. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.004.
49. Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Balashov D.V., Osadchuk M.M. A differentiated approach to the appointment of sartans for arterial hypertension and its associated diseases. Moscow: RAMN Publ.; 2017. 72 s. (In Russian)
50. Trukhan D.I. Angiotensin II receptor blockers in the treatment of arterial hypertension in patients with concomitant pathology: focus on candesartan. *Systemic Hypertension*. 2014; 11(3): 24-29. (In Russian). https://doi.org/10.26442/2075-082x_11.3.24-29.

Для цитирования: Кочергина А.М., Кочергин Н.А. Эффекты блокаторов рецепторов к ангиотензину II у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(1): 124-134. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-124-134

To cite: Kochergina A.M., Kochergin N.A. Effects of angiotensin II receptor blockers on the course of the disease in patients with stable ischemic heart disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1): 124-134. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-124-134