

САРТАНЫ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ: РАСШИРЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

С.В. Недогода*

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Сартаны второго поколения: расширение терапевтических возможностей

С.В. Недогода*

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Проанализированы особенности применения блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана с учетом его клинико-фармакологических характеристик. Особое внимание уделено преимуществам телмисартана перед другими сартанами. Подробно рассмотрены особенности взаимодействия телмисартана с рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR). Характер взаимодействия с этими рецепторами лежит в основе фармакодинамических эффектов представителей различных групп лекарственных препаратов. С учетом представленных данных сделан вывод о существенных преимуществах антигипертензивной терапии с применением телмисартана.

Ключевые слова: телмисартан, рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск.

РФК 2011;7(4):477-482

Sartans of the second generation: therapeutic potential extension

S.V. Nedogoda*

Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

Peculiarities of the treatment with angiotensin II receptor blocker telmisartan are analyzed taking into account its clinical and pharmacological characteristics. Special attention is paid to the telmisartan benefits in comparison with other sartans. Key details of telmisartan interaction with peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) are discussed. Mode of this interaction distinguishes pharmacodynamic effects of different medicines. On the basis of presented data author concludes that antihypertensive therapy with telmisartan provides significant benefits.

Key words: telmisartan, peroxisome proliferator-activated receptors, hypertension, cardiovascular risk.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):477-482

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

Введение

Последние годы ознаменовались активным сравнением достоинств и недостатков ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и сартанов при лечении артериальной гипертензии (АГ). Эта перманентная дискуссия отодвинула на второй план вопрос о класс-специфических эффектах антигипертензивных средств и поиске препаратов-лидеров в своих классах, что имеет несомненное практическое значение. Дополнительную актуальность эта проблема приобретает в связи с тем, что в настоящее время от 20% до 30% пациентов получают монотерапию (естественно, что у них имеет смысл использовать наиболее эффективный препарат и максимально индивидуализировать фармакотерапию, решающую также проблемы коморбидной патологии). Также доказано, что имеются существенные различия между фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов, причем не только по силе их гипотензивного эффекта, но и по выраженности органопротекции и метаболической нейтральности. При этом принципиальное значение имеют составляющие данных комбинаций.

Еще одним важным требованием к современной антигипертензивной терапии является ожидание её позитивного влияния на компоненты метаболического син-

дрома (избыточный вес, объем жировой ткани, повышенный уровень холестерина и триглицеридов, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность) и ожирения, которые в популяции в целом и среди пациентов с АГ приобретают характер «неинфекционной эпидемии» [1]. Если рассматривать спектр современных антигипертензивных препаратов с этой позиции, то становится совершенно очевидным, что между представителями одного и того же класса и практически в каждом из них можно выделить как минимум два поколения (генерации). Причем представители новых поколений имеют ряд важных клинически значимых отличий, и можно говорить о том, что многие из них являются бифункциональными антигипертензивными средствами, которые помимо снижения АД оказывают положительное влияние на патогенетические механизмы нарушения обмена углеводов, липидов, ожирения и неинфекционного воспаления [2]. Такая ситуация особенно ярко проявляется при сравнении сартанов первого и второго поколений.

Сартаны

Прежде всего, необходимо озвучить следующую позицию [3]: принципиальных различий между сартанами по силе антигипертензивного действия нет, максимальная разница составляет около 2 мм рт.ст. по систолическому (САД) и диастолическому АД (ДАД), хотя ранее небольшие прямые сравнительные исследования указывали на возможность более существен-

Сведения об авторе:

Недогода Сергей Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ВолгГМУ

Таблица 1. Сартаны: клиническая фармакология [по 4-9] (Данная и последующие таблицы опубликованы с разрешения ООО «Берингер Ингельхайм»)

Сартан	Пик действия, час	T _{1/2}	Кратность приема в сут	Суточная доза, мг	Биодоступность, %	Объем распределения, л	Коэффициент липофильности	Взаимодействие с пищей
Лозартан	1-4	6-9	1-2	50-100	33	34	-2,45 (активные метаболиты)	Минимально
Валсартан	2-4	6-9	1	80-320	25	17	-0,95	↓ на 40-50%
Ирбесартан	1,5-2	11-15	1	150-300	60-80	50-53	1,48	Нет
Кандесартан	3-4	3-11	1-2	8-32	15	9	-0,96	Нет
Эпросартан	1-2	5-9	2	400-600	13	308	-	↓ на 25%
Телмисартан	0,5-1	>20	1	40-160	42-58	500	3,20	↓ на 6%

ных различий между препаратами. Большинство из сартанов (лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, эпросартан, олмесартан), используемых в России, являются представителями первого поколения. Безусловно, между ними имеются существенные фармакокинетические различия (табл. 1), но с позиции фармакодинамических эффектов, пожалуй, особняком стоит лозартан, который имеет наибольшую доказательную базу применения при гиперурикемии и неалкогольной жировой болезни печени [10].

В России единственным доступным блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА II) второго поколения является телмисартан (Микардис). В отличие от всех других сартанов Микардис оказывает выраженное влияние на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor, PPAR), подтипа гамма (γ) и обеспечивает синергизм влияния на ключевые факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений (рис. 1) [11]. Кроме этого, по ряду своих фармакокинетических и фармакологических свойств телмисартан существенно (в разы!) превосходит сартаны первого поколения – валсартан, кандесартан, лозартан, олмесартан, эпросартан, ирбесартан (рис. 2; табл. 1) [6-12].

Для лучшего понимания терапевтических возможностей, которые отрываются у Микардиса за счет его влияния на PPAR-рецепторы, необходимо представлять физиологические эффекты, регулируемые ими:

- клеточная дифференцировка;
- метаболизм липидов;
- метаболизм углеводов;
- чувствительность жировой ткани к инсулину;
- дифференцировка адипоцитов;
- окисление жирных кислот.

Интерес к PPAR-рецепторам в последнее десятилетие существенно вырос, поскольку стало ясно, что в основе фармакодинамических эффектов представителей различных групп лекарственных препаратов [гиполипидемических (фибраты), гипотензивных (телмисартан), инсулиносенситайзеров (тиазолидиндионы)] лежит их влияние на PPARα и PPARγ –рецепторы [13].

В настоящее время идентифицированы три подтипа PPAR рецепторов: PPARα, PPARβ/δ и PPARγ. PPARδ присутствуют в большинстве тканей [14]. PPARα находятся преимущественно в тканях с высоким уровнем метаболизма жирных кислот (печень, мозг, бурый жир, почки, сердце, скелетные мышцы). PPARγ преобладают в белой и бурой жировой ткани, в меньшей степени –

в сердце и скелетных мышцах. Два последних подтипа рецепторов также экспрессируются сосудистым эндотелием, гладкомышечными клетками сосудов и макрофагальными пенящимися клетками.

На генном уровне PPARγ-рецепторы в адипоцитах регулируют транспорт свободных жирных кислот (СЖК) из внеклеточного пространства; адипоцит-специфичный-СЖК-связывающий транспортный белок aP2 (FABP4), который транспортирует СЖК в ядро клетки; синтез белков LXRα и инсулин-индуци-

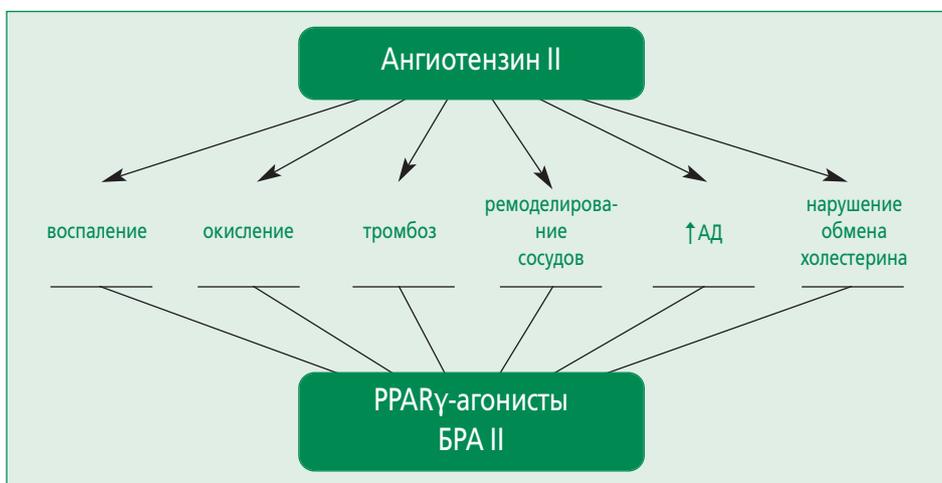


Рис. 1. PPARγ-агонисты являются синергистами БРА II (Данный и последующие рисунки опубликованы с разрешения ООО «Берингер Ингельхайм»)

Рис. 2. Сартаны: активация PPAR γ -рецепторов [5]

рующего протеина INSIG-1, регуляторов экспрессии и созревания транскрипционного фактора SREBP-1c, фосфоенолпируват-карбоксилазы (PEPCK-C), ключевого фермента глицеронеогенеза в адипоцитах [15].

Экспериментальные и клинические исследования показали ключевую роль PPAR γ -рецепторов в регуляции дифференцировки и нормального функционирования адипоцитов, процессе накопления липидов жировой ткани [16]. PPAR γ -рецепторы также способствуют превращению макрофагов в пенистые клетки путем увеличения захвата окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что является одним из важнейших механизмов атерогенеза. Кроме этого, они подавляют продукцию воспалительных цитокинов и повышают чувствительность к инсулину [17].

Таким образом, за счет влияния на PPAR γ -рецепторы возможно наличие у классического гипотензивного препарата дополнительных важных клинических свойств.

• *Антиатерогенный и противовоспалительный эффект*

Стимуляция PPAR γ -рецепторов сопровождается подавлением экспрессии CD36, что приводит к уменьшению захвата окисленных липопротеидов, снижению образования провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-2) за счет блокады транскрипции фактора NF- κ B и усиления выработки синтазы оксида азота. Кроме этого, активация PPAR γ -рецепторов приводит к подавлению экспрессии молекул адгезии, транскрипции гена тромбосансинтазы, тромбоцитозависимого и базального факторов роста фибробластов [18, 19].

• *Нормализация липогенеза и уменьшение инсулинорезистентности*

PPAR γ рецепторы преимущественно находятся в белой жировой ткани, в которой регулируют ее массу, дифференцировку преадипоцитов и чувствительность к инсулину [20]. Стимуляция PPAR γ 2-рецепторов в преадипоцитах увеличивает число малых жировых клеток и переводят в состояние апоптоза более крупные адипоциты в подкожной и висцеральной жировой тканях [21]. Это повышает чувствительность тканей к инсулину, так как именно более крупные адипоциты наименее чувствительны к инсулину и способны к продукции ли-

попротеинлипазы. Все это приводит к тому, что вторично уменьшается продукция резистина, лептина, IL-6, ФНО- α , ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) и протеина хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1) [22].

Благоприятное влияние на экспрессию адипонектина является наиболее важным фактором в коррекции инсулинорезистентности благодаря тому, что улучшает чувствительность печени к инсулину [17], нормализует содержание липидов (в том числе триглицеридов) в ней, в том числе у больных сахарным диабетом 2 типа.

Принципиально важно, что телмисартан оказывает значительно более выраженное положительное влияние в сравнении с сартанами первого поколения (рис. 3-6).

• *Нормализация углеводного обмена*

PPAR γ -рецепторы в последние годы стали рассматриваться как одно из ключевых звеньев патогенеза инсулинорезистентности и метаболического синдрома [24], поскольку они обеспечивают регуляцию образования глюкозы в печени, влияя на окисление жирных кислот. При активации PPAR γ -рецепторов скелетных мышц повышается поглощение глюкозы тканями и уменьшается уровень глюкозы в крови. Благодаря снижению уровня СЖК и глюкозы в крови подавляются липо- и глюкотоксичность и восстанавливается секреторная активность β -клеток поджелудочной железы [25].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что телмисартан — единственный из всех сартанов, которому свойственно комплексное влияние на показатели углеводного, липидного обмена и основные патогенетические факторы развития метаболического синдрома и ожирения. Так, в исследовании [26] у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа после перевода пациентов с 6-месячной терапии валсартаном (80 мг/сут) или кандесартаном (8 мг/сут) на телмисартан (40 мг/сут) через 12 нед наблюдалось достоверное улучшение метаболических показателей (рис. 7, 8).

Кроме этого, прямые сравнительные исследования телмисартана с другими представителями этого класса антигипертензивных препаратов однозначно указывают на его более выраженное положительное влияние на показатели углеводного и липидного обмена (рис. 9, 10).

Идея использования одновременной блокады ре-

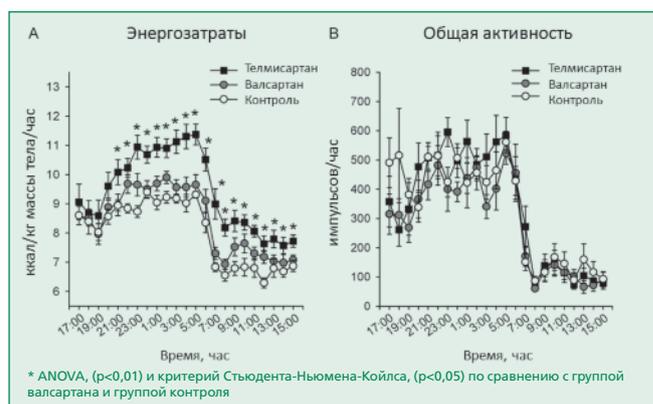
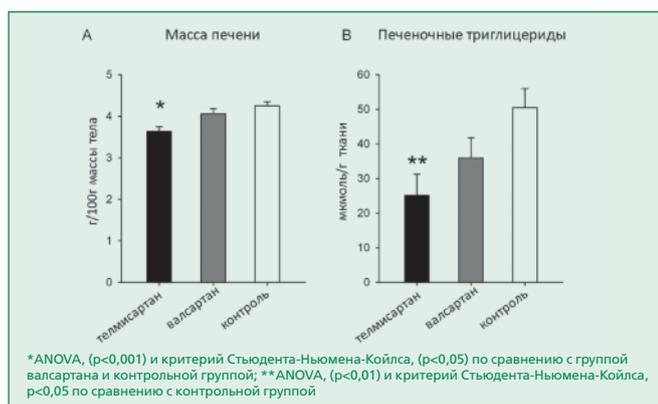
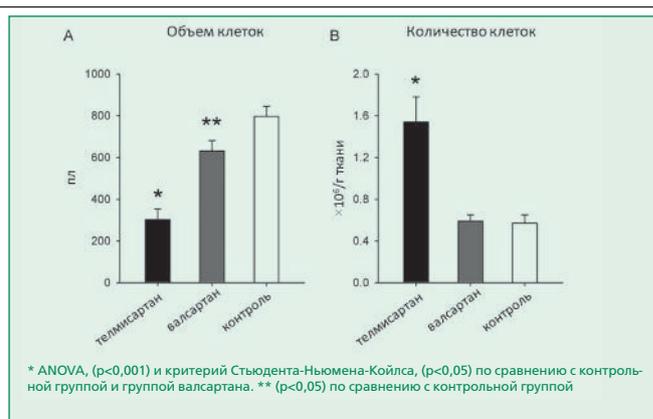
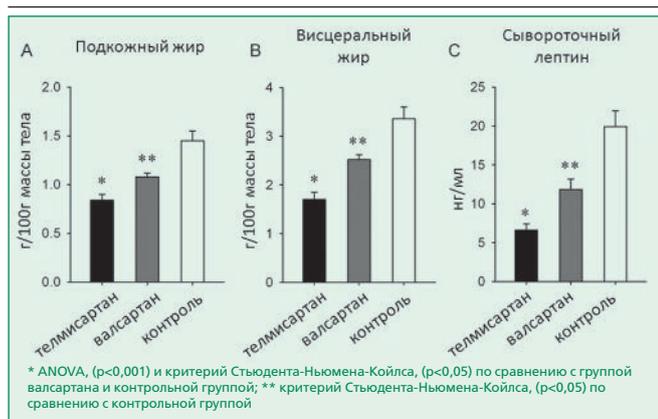


Рис. 5. Уровень триглицеридов и массы печени при терапии телмисартаном и валсартаном [23]

Рис. 6. 24-часовые энергозатраты и активность при терапии телмисартаном и валсартаном [23]

цепторов ангиотензина II и активации PPAR γ -рецепторов не нова. Так предпринимались попытки сочетанного применения сартанов и тиазолидиндионов. Было показано, что при сравнении эффекта пиоглиитазона (1 мг/кг/день) в сочетании с кандесартаном и высокой дозы пиоглиитазона (2 мг/кг/день) в виде монотерапии сочетание пиоглиитазона с кандесартаном имеет очевидные преимущества [29].

Микардис сочетает в себе два механизма воздействия на систему рецепторов PPAR γ . С одной стороны, БРА II селективно блокируют рецепторы AT1, что приводит к стимуляции рецепторов AT2 и PPAR γ . С другой стороны, БРА II могут проникать через мембрану клетки и ядра и связываться непосредственно с рецепторами PPAR γ , активируя продукцию инсулиночувствительного протеина [30]. При этом важно подчеркнуть, что Микардис является частичным агонистом PPAR γ рецепторов, а значит лишен тех нежелательных эффектов влияния на сердечно-сосудистую систему (табл. 2), которые имеются у тиазолидиндионов, что обусловлено частичной, а не полной активацией PPAR γ -рецепторов. При этом блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы Микардисом препятствует увеличению реабсорбции

натрия и воды почками в ответ на периферическую вазодилатацию [21].

По сравнению с другими сартанами Микардис обладает максимальной эффективностью в отношении активации PPAR γ рецепторов. Структура молекулы телмисартана имеет сходство с тиазолидиндионами и обеспечивает два механизмами действия: блокирование AT1-рецепторов и частичную активацию PPAR γ -рецепторов, которая составляет приблизительно 25–30% от максимального уровня, достигаемого при приеме пиоглиитазона или розиглиитазона (табл. 3) [31].

Наличие у телмисартана дополнительных свойств, определяемых его влиянием на PPAR γ -рецепторы, в значительной мере решает проблему комбинации с тиазидными диуретиками. Эффекты телмисартана, опосредуемые PPAR γ -рецепторами, в наибольшей степени нивелируют возможные побочные эффекты при использовании в комбинированной терапии тиазидных диуретиков. Так, в ряде исследований (ALLHAT, INSIGHT, ALPINE, ASCOT, PHYLLIS, CROSS, MEDICA) было показано, что у проблемных пациентов с АГ использование тиазидных диуретиков повышает уровень глюкозы крови, мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов и уси-

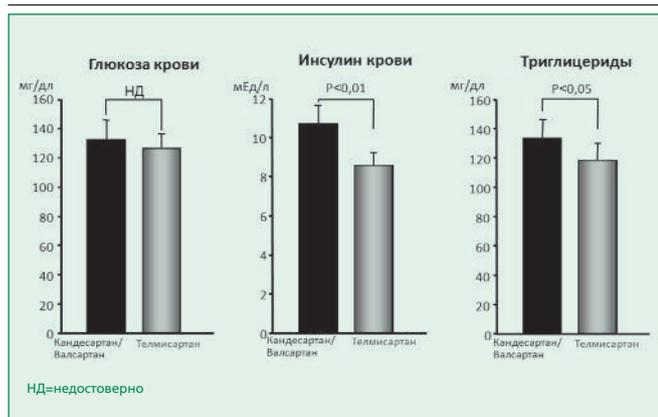


Рис. 7. Метаболические эффекты: последствия замены валсартана и кандесартана на телмисартан (1) [26]

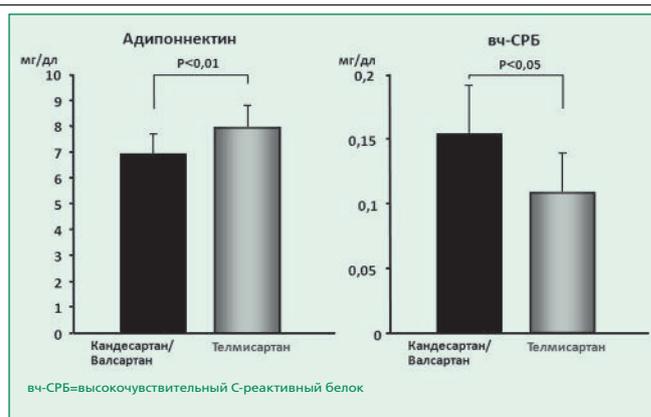


Рис. 8. Метаболические эффекты: последствия замены валсартана и кандесартана на телмисартан (2) [26]

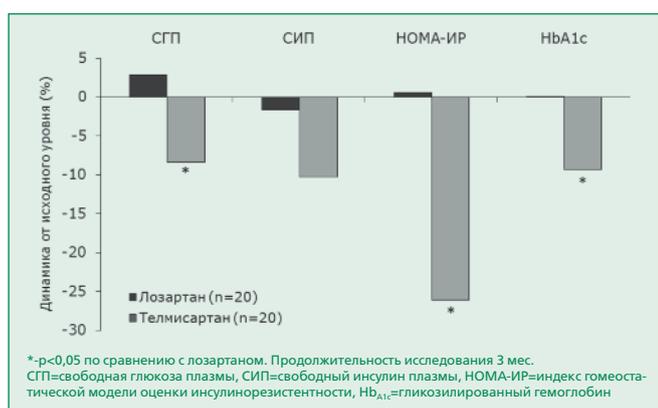


Рис. 9. Влияние телмисартана на показатели углеводного и липидного обмена [27]

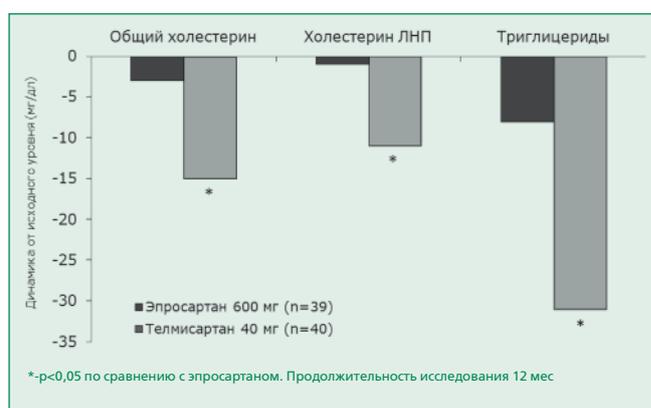


Рис. 10. Влияние телмисартана на показатели липидного обмена [28]

лирует инсулинорезистентность. В свете изложенного становится очевидным, что в ряду комбинаций БРА II и гидрохлортиазида (ГХТЗ) сочетание телмисартана 80 мг и ГХТЗ 12,5 мг (МикардисПлюс) является наиболее безопасным с точки зрения снижения риска возможных побочных метаболических эффектов в сравнении с другими комбинациями «БРА II и ГХТЗ». Кроме этого, риск развития гипокалиемии (основной причины повышения уровня глюкозы) при увеличении дозы телмисартана до 80 мг существенно снижается (рис. 11).

Важными представляются результаты исследования SMOOTH (A comparison of Telmisartan plus HCTZ with amlodipine plus HCTZ in Older patients with predominantly Systolic hypertension) [33], в котором МикардисПлюс

80/12,5 мг оказался эффективнее, чем валсартан/ГХТЗ (160/12,5 мг/), у 840 пациентов с ожирением (ИМТ>27 кг/м²) и АГ, в большей степени снижая САД и ДАД, соответственно, на 3,9 и 2,0 мм рт.ст. (<0,001). Интересен и тот факт, что телмисартан высокоэффективен при АГ, индуцированной высококалорийным питанием [34].

Логично и то, что сочетание у телмисартана двух свойств приводит к существенному снижению риска развития сахарного диабета 2 типа. Так, в исследованиях TRANSCEND [35] и PROfESS [36] была доказана способность препарата снижать риск развития сахарного диабета 2 типа на 16% (p<0,05) у пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 2. Эффекты агонистов PPAR γ -рецепторов

Эффект	Неселективные PPAR γ активаторы (глитазоны)	Селективные PPAR γ активаторы (телмисартан)
Улучшение метаболизма глюкозы и липидов	ДА	ДА
Гипертрофия адипоцитов	ДА	НЕТ
Задержка жидкости	ДА	НЕТ
Прибавка в весе	ДА	НЕТ

Таблица 3. Биологические эффекты PPAR γ -агонистов и БРА II — синергизм в снижении риска развития СД

Эффект	PPAR γ	БРА II
Утилизация глюкозы скелетными мышцами	↑↑↑	↑
Образование глюкозы печенью	↓	?
Предотвращение апоптоза β -клеток	↑↑	↑
Продукция адипонектина		
• Воспаление	↓↓	?
• Адипонектин	↑↑↑	↑
Циркулирующие биомаркеры		
• С-реактивный белок	↓↓↓	↓
• Тканевый активатор плазминогена	↓↓	↓↓

Заключение

Будущее класса сартанов тесно связано с развитием бифункциональных препаратов. Микардис — первый и единственный зарегистрированный в России сартан второго поколения, имеющий два механизма действия и влияющий на несколько терапевтических ми-

Литература

- Kjeldsen S., Naditch-Brule L., Perlini S. et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardio-metabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens* 2008; 26: 2064–70.
- Ram C. Angiotensin receptor blockers: current status and future prospects. *Am J Med* 2008; 121: 656–63.
- Nixon R.M., Muller E., Lowy A., Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (5): 766–775.
- Song J.C., White C.M. Olmesartan medoxomil (CS-866). An angiotensin II receptor blocker for treatment of hypertension. *Formulary* 2001; 36: 487–499.
- Sharpe M., Jarvis B., Goa K.L. Telmisartan: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2001;61(10):1501–29.
- Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355(9204):637–45.
- Brunner H.R. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens* 2002;16 Suppl 2:S13–6.
- Differences Among Angiotensin II Receptor Blockers. *US Pharm* 2004;10:HS19–HS25.
- Kakuta H et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25: 41–51.
- Nedogoda S.V. Hyperuricaemia and kidney damage in patients with hypertension and metabolic syndrome. Quality of life. *Kachestvo zhizni. Meditsina* 2008; 3: 16–27. Russian (Недогода С.В. Гиперурикемия и поражение почек у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Качество жизни. Медицина 2008; 3: 16–27).
- Benson S, Pershad Singh H, Ho C et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ modulating activity. *Hypertension* 2004; 43 (5): 993–1002.
- Schupp M., Janke J., Clasen R. et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004; 109: 2054–7.
- Babaev V., Ishiguro H., Ding L. et al. Macrophage expression of peroxisome proliferator-activated receptor α reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor deficient mice. *Circulation* 2007; 116: 1404–1412.
- Cresci S. PPAR genomics and pharmacogenomics: implications for cardiovascular disease. *PPAR Res* 2008;2008:374549.
- Duan S.Z., Ivashchenko C.Y., Russell M.W. et al. Cardiomyocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator- α Voltingated receptor- γ both induce cardiac hypertrophy in mice. *Circulation Res* 2005; 97(4): 372–379.
- Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens* 2006; 5:789–801.
- Fogo A.B. Potential for peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists in progression: beyond metabolism. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008; 17(3):282–285.
- Kurtz T.W. Beyond the classic angiotensin-receptor blocker profile. *Nature Reviews Cardiology* 2008;5:S19–S26.
- Kurtz T., Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertens Res* 2009; 32 (10): 826–34.
- Bagry H.S., Raghavendram S., Carli F. Metabolic syndrome and insulin resistance. *Anesthesiology* 2008;108(3):506–523.

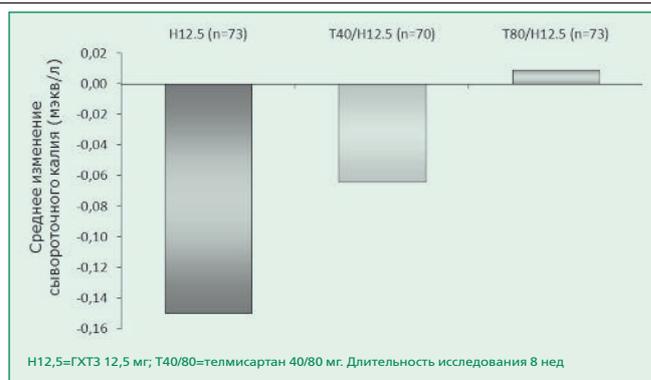


Рис. 11. Уменьшение гипокалиемического влияния гидрохлортиазида [32]

шеней. Уникальные фармакологические характеристики телмисартана и его способность уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений определяют необходимость самого широкого использования телмисартана в ежедневной клинической практике кардиолога и терапевта для достижения нашей конечной цели — снижения смертности пациентов.

- Leone T., Weinheimer C., Kelly D. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in the cellular fasting response: the PPAR α -null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7473–7478.
- Li X., Hansen P.A., Xi L. et al. Distinct mechanisms of glucose lowering by specific agonists for peroxisomal proliferator activated receptor gamma and retinoic acid X receptors. *J Biol Chem* 2005; 280(46): 38317–38327.
- Sugimoto K., Qi N.R., Kazdová L. et al. Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis. *Hypertension* 2006;47(5):1003–9.
- Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A. et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16–29.
- Quinn C.E., Hamilton P.K., Lockhart C.J. Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system. *British J Pharmacology* 2008; 153: 636–645.
- Miura Y., Yamamoto N., Tsunekawa S. et al. Metabolic Effects of Replacing Valsartan or Candesartan by Telmisartan. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 757–8.
- Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:6.
- Derosa G., Ragonesi P.D., Mugellini A. et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004;27(7):457–64.
- van Zwieten P.A. Angiotensin II receptor antagonists (AT1-blockers, ARBs, sartans): similarities and differences. *Neth Heart J* 2006; 14(11):381–387.
- Sugawara A., Takeuchi K., Uruno A. et al. Negative regulation of rat thromboxane receptor gene by 15- deoxy-D12, 14-PGJ2 and troglitazone by activating PPAR- γ in vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 358A.
- Ayuko Nakano, Yoshiyuki Hattori, Chie Aoki et al. Telmisartan inhibits cytokine-induced nuclear factor-kB activation independently of the peroxisomeproliferators-activated receptor- α . *Hypertension Research* 2009;32: 765–769.
- McGill J.B., Reilly P.A. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2001;23(6):833–50.
- Sharma A., Davidson J., Koval S., Lacourcière Y. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. *Cardiovascular Diabetology* 2007; 6:28–36.
- Hsueh W.A., Quinones M.J. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol* 2003;92:10J–17J.
- Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
- Yusuf S., Diener H., Sacco R. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225–37.

Поступила 24.08.2011
Принята в печать 29.08.2011