

Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипoadипонектинемии. Вопросы коррекции

В.Н. Шишкова

ГУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

Резюме

Согласно современным представлениям первичная инсулинорезистентность играет важную роль в развитии не только сахарного диабета, но и его сердечно-сосудистых осложнений, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий. Защитный механизм, противостоящий развитию данных заболеваний, включает секрецию адипонектина клетками жировой ткани. Возможности современного антигипертензивного препарата из группы блокаторов рецептора ангиотензина – телмисартана в противодействии прогрессии инсулинорезистентности и значимом увеличении секреции адипонектина делают его применение патогенетически обоснованным у большинства пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, адипонектин, телмисартан.

The mechanisms of development cardiovascular disease and type 2 diabetes: the role of insulin resistance, hyperinsulinemia and hypoadiponectinemia. Treatment and management

V.N. Shishkova

Summary

In the current paradigm, the primary insulin resistance plays a central role in the development of not only diabetes but also associated with cardiovascular complications, such as arterial hypertension, arteriosclerosis, heart failure, atrial fibrillation. Defense mechanism involves the secretion of adiponectin from adipocytes and thus helps to block the development of these diseases. Modern antihypertensive treatment options of angiotensin-receptor blocker telmisartan show that telmisartan can be used in patients with arterial hypertension because of improving insulin resistance and increasing adiponectin levels.

Key words: insulin resistance, adiponectin, telmisartan.

Сведения об авторе

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГУЗ ЦПРиН

В последние десятилетия ученые стали рассматривать разные метаболические нарушения или заболевания, ассоциированные с избыточной массой тела, в комплексе и высказывать предположения об общности этих процессов. В 1960-е годы делались попытки объединения взаимосвязанных метаболических нарушений, ускоряющих развитие артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротических заболеваний и сахарного диабета типа 2 (СД 2). В 1988 г. американский ученый G.Reaven, объединив нарушения углеводного обмена, АГ и дислипидемию понятием «синдром X», впервые высказал предположение о том, что объединяющей основой этих нарушений могут быть инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). В конце прошлого века метаболические нарушения и заболевания, развивающиеся у лиц с ожирением, объединили в понятие «метаболический синдром» (МС). Таким образом, МС – это сочетание метаболических нарушений, в патогенезе которых важную роль играет ИР, потенцирующая ранее развитие атеросклероза и его осложнений [1].

В настоящий момент существует пять групп диагностических критериев МС. Отечественными учеными, экспертами Всероссийского научного общества кардиологов,

также были разработаны и опубликованы критерии МС. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования МС (см. таблицу).

ИР – патогенез атеросклероза, АГ и СД

Согласно современным представлениям ключевым звеном патогенеза МС является первичная ИР и компенсаторная ГИ.

ИР – это нарушение инсулиноопосредованной утилизации глюкозы клетками, которые сопровождает целый ряд физиологических и патологических процессов. Физиологическая ИР выявляется в пубертатном периоде, при беременности, в климактерическом периоде, во время ночного сна, после приема богатой жиром пищи.

Метаболическая ИР характерна для МС, СД 2, декомпенсированного СД типа 1, диабетического кетоацидоза, ожирения, выраженной недостаточности питания, гиперурикемии, гипогликемии, индуцированной инсулином, злоупотреблением алкоголем. Эндокринная ИР отмечается при таких заболеваниях, как гипотиреоз, синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы.

Неэндокринная ИР типична для гипертонической болезни, хронической почечной недостаточности, цирроза печени, сердечной недостаточности, ревматоидного артрита, черного акантоза, миотонической дистрофии, травм, ожогов, сепсиса, состояния после хирургических вмешательств, раковой кахексии [2].

Наибольшее клиническое значение при ИР имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканью. Предполагают, что причиной ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов у больных СД 2 также могут быть ИР и сопутствующая ей ГИ. У пациентов с ИР имеются дефекты генов, ответственных за передачу сигнала после соединения инсулина со своим рецепто-

Критерии МС	
Абдоминальное ожирение	Объем талии >94 см, мужчины >80 см, женщины
Гликемия натощак	>5,6 ммоль/л
АД	≥130/85 мм рт. ст.
ЛПВП	<1,03 ммоль/л, мужчины <1,29 ммоль/л, женщины
Триглицериды	>1,69 ммоль/л
Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности.	

ром (пострецепторные дефекты), и прежде всего у них нарушаются транслокация и синтез внутриклеточного транспортера глюкозы GLUT-4. Но могут быть и генетические дефекты на уровне субстрата рецептора инсулина типа 1 и/или фосфатидилинозитол-3-киназы. Также были обнаружены нарушения экспрессии других генов, обеспечивающих метаболизм глюкозы и липидов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глюкокиназы, липопротеин-липазы, синтазы жирных кислот и др. Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться и не проявиться клинически (в виде МС и/или СД 2) при отсутствии необходимых для этого внешних факторов: избыточного калорийного питания (особенно жирной пищи) и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и, следовательно, усилению имеющейся ИР.

Развивающаяся при ИР компенсаторная ГИ, с одной стороны, позволяет в начале поддерживать углеводный обмен в норме, с другой – способствует развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 [3].

ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных тканях. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилипидолитическому действию инсулина, приводящему к накоплению СЖК и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процесса распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и синтеза глюкозы de novo из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), в результате чего кислота из печени поступает в кровотоки.

В целом ИР – это эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивало накопление энергии в виде отложенного жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. В современных условиях в странах с высоким экономическим развитием, постоянно сопутствующим изобилием и склонностью к малоподвижному образу жизни сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают «работать» на накопление энергии, что способствует развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, раннему атеросклерозу, АГ и СД 2 [1].

К настоящему времени опубликованы результаты более 10 клинических исследований с участием не менее 15 тыс. человек. Результаты позволяют утверждать, что ИР и сопутствующая ей ГИ являются факторами риска ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ИБС. Также достаточно клинических доказательств тому, что ГИ является независимым фактором риска развития ИБС у лиц без СД 2 [4]. В последние годы это подтверждено и у больных СД 2. Этим данным есть экспериментальное обоснование. Работы R.Stout свидетельствуют о том, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в них и пролиферацию фибробластов. Таким образом, ИР и ГИ вносят весомый вклад в прогрессирование атеросклероза, как у лиц без СД, так и у больных СД 2 [5].

Существенную роль играет ИР в развитии АГ. Взаимосвязь ГИ (маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы у больного можно прогнозировать развитие у него в скором времени АГ. Причем эта связь прослеживается как у больных с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела. Существует несколько механизмов, объясняющих повышение артериального давления (АД) при ГИ.

Инсулин способствует активации симпатической нервной системы (СНС), повышению АД при ГИ; повыше-

нию реабсорбции Na и воды в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению Na и Ca. Инсулин как митогенный фактор активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению стенки сосудов. Механизм влияния инсулина на СНС до конца неясен. Предполагают, что инсулин может активировать СНС путем прямого воздействия на центральную нервную систему, проникая через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и, напротив, активирует СНС. G.Reaven, основоположник синдрома ИР, предположил, что причиной гиперактивации СНС в условиях гипергликемии может быть повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга.

Стимуляция СНС при ГИ сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением общего периферического сосудистого сопротивления, что неизбежно приводит к повышению АД. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванной ГИ, увеличивает частоту сердечных сокращений. Повышение реабсорбции Na и воды происходит также под влиянием ГИ. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные канальцы нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости. Помимо антинатрийуреза инсулин вызывает антикалийурез и антиурикозурию. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости, что приводит к повышению сердечного выброса [6].

Внутриклеточное накопление Na и Ca – эффект действия инсулина. Инсулин блокирует активность Na/K- и Ca/Mg-аденозинтрифосфатазы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na и Ca. Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов повышается чувствительность сосудистых рецепторов к действию сосудосуживающих факторов. Под влиянием инсулина происходит утолщение стенки сосудов. Митогенные свойства инсулина обнаружены достаточно давно в серии экспериментальных работ, где было показано, что он стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к утолщению их стенки. В норме инсулин, связываясь с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, может действовать двумя разными путями. Первый путь – это активация секреции оксида азота (NO) через субстраты инсулиновых рецепторов и фосфатидилинозитол-3-киназу. Этот механизм обеспечивает сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина, участвует в инсулинзависимом транспорте глюкозы в клетки. Второй путь – реализация митогенных свойств инсулина через каскад посредников, повышающих активность митогенактивированной протеинкиназы (МАРК), что завершается пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, активацией синтеза сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и повышением АД. Оказалось, что в условиях ИР первый механизм не работает – именно это путь резистентен к действию инсулина, следовательно, молекула NO не синтезируется. В то же время второй механизм сохраняет свою высокую активность. Поэтому ГИ, развивающаяся вследствие ИР (при МС, СД 2, висцеральном ожирении), не только не снижает АД, а, напротив, оказывает прогипертензивное и атерогенное действие.

Существует взаимосвязь между активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), уровнем АД и чувствительностью тканей к инсулину. Хорошо известно, что гиперактивность РАС стойко поддерживает высокое АД. Однако лишь недавно, в экспериментальных условиях, получены убедительные данные о том, что ангиотензин II (АТ II) дозозависимо ингибирует пострецепторную сигнальную систему инсулина, реализующую транспорт глюкозы в клетки и продукцию NO [7]. Одновременно АТ II стимули-

рует МАРК, задействованную в осуществлении митогенной и пролиферативной активности инсулина.

Таким образом, гиперактивность PАС и АТ II вызывает резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, что приводит к развитию АГ, прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, а также блокирует транспорт глюкозы в клетки, что способствует развитию предиабета, который затем может прогрессировать в СД 2.

Адипонектин: механизмы защиты

В последние годы были получены доказательства того, что адипонектин (АДН) также играет значительную роль в патогенезе АГ, атеросклероза и СД 2.

АДН представляет собой выделенный из адипоцитов коллагеноподобный белок. Экспрессия мРНК АДН встречается исключительно в жировой ткани. АДН является ключевой молекулой, препятствующей развитию МС в связи с наличием антиатерогенных и инсулиномиметических свойств и его влиянием на окисление липидов. АДН повышает чувствительность тканей к инсулину и обладает противовоспалительным и антиатерогенным свойствами, а высвобождаясь в системную циркуляцию, он накапливается в сосудистой стенке в ответ на повреждение эндотелия и участвует в антиатерогенном процессе путем подавления связывания моноцитов с клетками эндотелия и снижения экспрессии молекул адгезии [8].

Показано, что концентрации АДН в плазме снижены у тучных пациентов, особенно у лиц с висцеральным ожирением, пациентов с СД 2 и ИБС [8].

У больных АГ уровни АДН в плазме ниже по сравнению с нормотензивными пациентами. Гипоадипонектинемия, так же как и ГИ, является независимым предиктором развития АГ, а уровни АДН в плазме обратно коррелируют с АД. В экспериментальных исследованиях было показано, что у мышей с отсутствием или низкими уровнями АДН при кормлении пищей с высоким содержанием жиров, сахарозы и соли развиваются ожирение, ИР и АГ, при этом восполнение АДН сопровождается нормализацией АД. Такое действие АДН связано с его влиянием на эндотелиальную функцию, СНС и ренин-ангиотезин-альдостероновую систему.

АДН участвует в разных клеточных механизмах антиатерогенной защиты, проявляя антиатерогенные свойства в сосудистой стенке, подавляя связывание моноцитов с клетками эндотелия путем ингибирования экспрессии молекул адгезии. АДН также уменьшает индуцированную факторами роста пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудистой стенки ингибирования процессинга МАРК.

Фактор некроза опухоли α (ФНО- α), образующийся в жировой ткани, также может влиять на чувствительность периферических тканей к инсулину. Исследования, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов, позволили высказать предположение об определенной роли воспаления в патогенезе ИР. Считается, что хроническое субклиническое воспаление является частью синдрома ИР, а цитокины – предикторами сосудистых осложнений диабета [9]. ФНО- α является цитокином, и его ген экспрессируется как в иммунных, так и неиммунных клетках, включая эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты. Установлено, что высвобождение ФНО- α из клеток жировой ткани такое же, как и его высвобождение из моноцитов или макрофагов [9]. Повышение экспрессии гена ФНО- α в адипоцитах животных и при ожирении у человека сопровождается повышением степени выраженности ИР, что позволило считать, что этот цитокин является одним из ключевых медиаторов ее развития.

Гипоадипонектинемия вместе с повышенным уровнем ФНО- α , также связанным с висцеральным ожирением, могут являться основными факторами развития сосудистых нарушений, а также метаболических расстройств, включая ИР и ГИ, которые входят в состав МС [8–10]. Эти

данные указывают на то, что гипоадипонектинемия – ключевой фактор МС.

Таким образом, АДН является важнейшим адипокином, который обладает выраженным кардиопротективным действием. Повышение концентрации АДН в крови больных АГ, МС, атеросклерозом, ИБС, СД 2 может существенно снижать риск развития осложнений у этих больных. Повышение же концентрации АДН в крови у лиц с факторами риска указанных заболеваний может рассматриваться как один из важнейших методов их профилактики. Трудность состоит в том, что уровень АДН в плазме крови у здорового человека должен быть достаточно высоким, а поддерживать высокий уровень путем прямого введения при его недостаточной продукции в организме на сегодняшний день достаточно сложно. Кроме того, было показано, что наиболее активна высокомолекулярная форма АДН, недостаток которой обнаруживается при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Поэтому наиболее перспективным направлением исследований представляется поиск активаторов синтеза эндогенного АДН.

Возможность коррекции гипоадипонектинемии

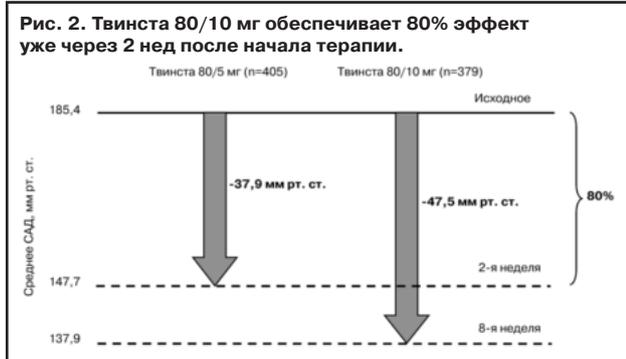
Одним из перспективных методов повышения уровня АДН в крови у больных с МС может быть использование лигандов рецепторов γ , активируемых пролифератором пероксисом – PPAR γ (рис. 1).

Сегодня существуют доказательства того, что блокаторы рецепторов АТ II (БРА), в частности телмисартан, повышают уровни АДН в плазме независимо от АТ₁-блокирующего действия [11, 12]. Телмисартан стимулирует экспрессию белка АДН в адипоцитах и преадипоцитах предположительно посредством активации PPAR γ , однако точные механизмы этого явления еще предстоит выяснить. В ряде исследований было установлено, что телмисартан может также повышать выработку АДН независимо от PPAR γ , что делает его применение особенно актуальным у подавляющего числа пациентов с АГ [13, 14].

При проведении ретроспективного анализа исследования TRENDI, которое явилось частью масштабной программы клинических исследований PROTECTION, было выявлено достоверное повышение уровня АДН у всех больных АГ и СД 2, которые на протяжении 9 нед получали рамиприл и телмисартан. Однако при изучении результатов исследований по каждому антигипертензивному препарату в отдельности было выявлено, что только терапия телмисартаном способствовала достоверному повышению уровня АДН. У больных, получавших рамиприл, повышение АДН было несущественным и не носило достоверного характера [15]. Проведенное исследование показало, что у больных АГ и СД 2 лечение телмисартаном сопровождалось стимуляцией продукции АДН, что может способствовать реализации антигипертензивной активности препарата. У пациентов с низкими уровнями АДН повышение синтеза этого гормона может показать дополнительный клинический эффект замедления прогрессии АГ, атеросклероза, снижения риска развития СД 2. В таких клинических ситуациях, как МС, висцеральное ожирение, СД, атеросклероз, ИБС, телмисартан может превосходить по эффективности другие антигипертензивные препараты [16].

Телмисартан: сочетание эффектов

В ряде крупных исследований было установлено, что телмисартан (Микардис®, МикардисПлюс®, Твинста®) уменьшает поражение органов-мишеней и эндотелиальную дисфункцию, артериальную ригидность, прогрессирование нарушений почечных функций у пациентов с СД 2, протеинурию и гипертрофию миокарда левого желудочка [14–19]. Результаты этих исследований свидетельствуют, что телмисартан может вызывать регресс микроальбуминурии, уменьшать прогрессирование альбуминурии и ухудшения почечных функций, предупреждая развитие почечной недостаточности.



Кроме дополнительных метаболических позитивных влияний, телмисартан – мощный селективный БРА, обеспечивающий устойчивый гипотензивный эффект на протяжении 24 ч при использовании 1 раз в сутки. Гипотензивная эффективность телмисартана показана в сравнении с другими представителями группы БРА как в монотерапии, так и в составе комбинаций: телмисартан в дозе 40 или 80 мг в комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в дозе 12,5 мг, по данным суточного мониторирования АД, достоверно эффективнее снижал АД по сравнению с лозартаном 50 мг в комбинации с ГХТ 12,5 мг. Разница в снижении АД между комбинированной терапией телмисартан 40/ГХТ 12,5 мг и лозартан 50/ГХТ 12,5 мг составила -1,7/-1,4 мм рт. ст. ($p=0,02$), а между дозами телмисартан 80/ГХТ 12,5 мг и лозартан 50/ГХТ 12,5 мг – -3,5/-3,0 мм рт. ст. ($p<0,0001$) в пользу телмисартана [20]. В двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании телмисартана и лозартана у пациентов с АГ, СД 2 и диабетической нефропатией – AMADEO телмисартан превзошел лозартан по нефропротективному эффекту [21]. Двойное слепое рандомизированное исследование MICADO показало, что телмисартан в виде монотерапии и в комбинации с ГХТ достоверно более эффективно снижает АД по сравнению с валсартаном или комбинацией валсартана с ГХТ. Таким образом, было доказано, что телмисартан обладает большей антигипертензивной эффективностью по сравнению с валсартаном [22]. В исследовании EVEREST телмисартан продемонстрировал большую антигипертензивную эффективность и меньшую частоту кашля по сравнению с периндоприлом [23]. Исследование ONTARGET показало, что терапия телмисартаном у пациентов с высоким риском приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности, сопоставимой с применением рамиприла, но при лучшей переносимости лечения [24]. В исследовании TRANSCEND были отмечены снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким риском; а также нефро- и кардиопротективное действие [25]. Дополнительно к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии телмисартаном значительно уменьшался риск развития новых случаев СД 2 на 16% ($p<0,05$) [26].

Новые возможности комбинированной терапии

В новой версии рекомендаций по лечению АГ не ставится под сомнение польза комбинированной терапии,

но даже обсуждаются вопросы, всегда ли ей должна предшествовать монотерапия. Так, из 6 рекомендованных Европейским обществом кардиологов комбинаций антигипертензивных препаратов [27] 4 – основаны на назначении блокаторов РАС – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или БРА. Традиционно используется комбинация этих препаратов с диуретиками, эффективность которой доказана. Однако следует помнить, что часто и широко используемые в клинической практике тиазидные диуретики в последние годы несколько сдали свои позиции в результате увеличения числа пациентов с МС и СД, для которых весьма нежелательно негативное влияние на параметры углеводного и липидного обмена. Поэтому все большее внимание привлекают комбинации средств, воздействующих на РАС, и блокаторов медленных кальциевых каналов. Совместное назначение антагониста кальция с ИАПФ или БРА рационально, поскольку это сочетание отвечает всем требованиям, предъявляемым к комбинированной терапии [27]:

- поскольку АГ – гетерогенное заболевание, комбинированная терапия увеличивает вероятность ответа у каждого конкретного пациента;
- при рациональной комбинации 2 препарата могут не только дополнять друг друга, но и проявлять синергизм;
- поскольку 2 препарата проявляют свое антигипертензивное действие за счет разных механизмов, возможно более мягкое начало действия и большая его длительность;
- так как при комбинированной терапии, как правило, применяются более низкие дозы, можно ожидать снижения частоты побочных эффектов;
- разные механизмы действия могут способствовать проявлению и потенцированию положительных эффектов, не связанных с антигипертензивным действием и обуславливающих дополнительную органопroteкцию;
- удобство назначения и применения (для врача и пациента);
- по-видимому, при назначении фиксированных комбинаций титрование и подбор дозы облегчаются, что способствует уменьшению частоты визитов к врачу; можно также ожидать более быстрого достижения эффекта;
- следствием всего перечисленного является повышение приверженности терапии как пациента, так и врача.

Этим постулатам полностью соответствует появившийся сравнительно недавно в России оригинальный комбинированный препарат Твинста®, содержащий телмисартан и амлодипин в различных дозах: 80/10, 80/5 и 40/5 мг соответственно.

Эффективность данной комбинации была оценена в разных группах пациентов с АГ. Так, в крупном рандомизированном исследовании комбинация телмисартана в дозе 80 мг и амлодипина 10 мг обеспечивала стойкое снижение АД вне зависимости от степени тяжести гипертензии [28]. В наблюдении J.Neutel данная комбинация обеспечивала 80% эффект уже через 2 нед после начала терапии, что весьма впечатляет (рис. 2) [29].

Также в обоих наблюдениях Твинста® обеспечивала высокую частоту достижения целевых значений АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у больных АГ, особенно у группы высокого риска.

До 99,7% больных тяжелой гипертензией (систолическое АД – САД ≥ 180 мм рт. ст. и диастолическое АД ≥ 95 мм рт. ст.) демонстрировали ответ на терапию (снижение САД < 140 мм рт. ст. или на 10 мм рт. ст. и более) после 8 нед приема фиксированной комбинации телмисартан 80 мг/амлодипин 10 мг [29, 30].

В условиях современного экономического состояния общества практикующий врач не может обойти вниманием и данные фармакоэкономических исследований.

Проведенная в 2013 г. клинико-экономическая экспертиза применения препарата Твинста® по сравнению с валсартаном или периндоприлом в комбинации с амлодипином у пациентов с АГ 1 и 2-й степени при неэффек-

тивности монотерапии амлодипином показала целесообразность использования именно комбинации телмисартан/амлодипин (Твинста®). В данной работе исследовали анализ эффективности затрат, а также учитывали прямые и непрямые затраты, что делает выводы достаточно определенными [31].

Таким образом, мощный антигипертензивный и органопротективный эффекты телмисартана (Микардис®) в монотерапии или комбинации с низкой дозой ГХТ (МикардисПлюс®) или амлодипином (Твинста®) могут быть связаны с его способностью не только блокировать PАС, но и значимо разными путями повышать уровни АДН в плазме.

Дальнейшее изучение патогенетической взаимосвязи метаболических, гемодинамических нарушений с ИР, ГИ и гиподактинемией, возможно, откроет серьезные перспективы в разработке новых алгоритмов лечения пациентов с такими распространенными заболеваниями, как СД 2 и сердечно-сосудистые. Однако уже сегодня существует выбор среди представителей антигипертензивных препаратов, возможности которых значительно превосходят по степени патогенетическое влияние на процессы эндотелиальной дисфункции, метаболические и гемодинамические нарушения.

Литература

1. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14 (3): 173–94.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–5.
3. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3671–89.
4. Rosamond W, Chambless L, Heiss G et al. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in four US communities, 1987 to 2008. *Circulation* 2012; 125: 1848–57.
5. McNeill AM, Rosamond WD. The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385–90.
6. Brands JW. Obesity and Hypertension: Roles of Hyperinsulinemia, Sympathetic Nervous System and Intrarenal Mechanisms. *Nutr* 1995; p. 1725–31S.
7. Nigro J, Osman N, Dart A et al. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocr Rev* 2006; 27 (3): 242–59.
8. Kadowaki T1, Yamauchi T, Kubota N. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116 (7): 1784–92.
9. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214 (2): 149–60.
10. Шишкова В, Ременник А. Уровень адипонектина у пациентов с метаболическим синдромом, перенесших ОНМК. *Врач*. 2012; 4: 92–3.
11. Amirhossein Sabehkar. Metabolic improvement by telmisartan beyond angiotensin receptor blockade: role of adipokines. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 55 (5): 353–4.
12. Delles C, Raff U, Mimran A et al. Effects of telmisartan and ramipril on adiponectin and blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2008; 21 (12): 1330–6.
13. Zbixin Guo, Rong Zhang, Jiawei Li et al. Effect of telmisartan on the expression of adiponectin receptors and nicotinamide adenine

- dinucleotide phosphate oxidase in the heart and aorta in type 2 diabetic rats. *Cardiovascular Diabetol* 2011; 11: 94–101.
14. Rinaldi B, Di Filippo C, Capuano A et al. Adiponectin elevation by telmisartan ameliorates ischaemic myocardium in Zucker diabetic fatty rats with metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (4): 320–8.
15. Roland E, Schmieder, Christian Delles, Albert Mimran, Jean P. Fauvel. Impact of Telmisartan Versus Ramipril on Renal Endothelial Function in Patients With Hypertension and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1351–6.
16. Benndorf RA, Appel D, Maas R et al. Telmisartan improves endothelial function in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50 (4): 367–71.
17. Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2012; 37 (3): 319–27.
18. Takagi H, Mizuno Y, Yamamoto H et al. Effects of telmisartan therapy on interleukin-6 tumor necrosis factor- α levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res* 2013; 36 (4): 368–73.
19. Goyal SN, Bhatti S, Bhatia J et al. Telmisartan, a dual ARB/partial PPAR-g agonist, protects myocardium from ischaemic reperfusion injury in experimental diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (6): 533–41.
20. Neutel J, Littlejohn T, Chrysant S et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertension Res* 2005; 28: 555–63.
21. Bichu P, Nistala R, Khan A et al. Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study. *Vascular Health Risk Management* 2009; 5: 129–40.
22. White WB et al. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure. Impact on the early morning period. *Am J Hypertens* 2004; 17: 347–53.
23. Ragoi S, Ezzaber A, Meunier A et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (12): 865–73.
24. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1547–59.
25. TRANSCEND investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled study. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
26. Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 2004; 43 (5): 993–1002.
27. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
28. Littlejohn TW. Results of Treatment With Telmisartan-Amlodipine in Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11 (4): 207–13.
29. Neutel J et al. Single-pill combination of telmisartan 80 mg/amlodipine 10 mg provides superior blood-pressure reductions in patients with severe hypertension: TEAMSTA severe HTN study. *J Clin Hypertens* 2010; 12 (7): 537.
30. Littlejohn et al. Telmisartan plus amlodipine in patients with moderate or severe hypertension: results from a subgroup analysis of a randomized, placebo-controlled, parallel-group, 4 x 4 factorial study. *Postgrad Med* 2009; 121: 5–14.
31. Колбин А.С., Курьлев А.А., Проскурин М.А. Фармакоэкономический анализ применения телмисартана/амлодипина (Твинста®) у пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени при неэффективности монотерапии амлодипином. *Клинич. фармакология и терапия*. 2014; 1: 87–92.
32. White et al. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1–2 hypertension. *Blood Press Monit* 2010; 15 (4): 205–12.

— * —