

Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину II азилсартана медоксомила в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическими нарушениями

Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова

Отдел гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Резюме

Одним из ключевых патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) у больных с метаболическим синдромом является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В связи с этим преимуществом для лечения АГ у такой категории больных используются препараты, влияющие на РААС. В данной статье приведены сведения о возможностях применения нового блокатора рецепторов к ангиотензину II – азилсартана у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями. Уже есть результаты исследований, показавшие его высокую антигипертензивную эффективность, превышающую другие классы препаратов, у больных с ожирением и метаболическими нарушениями. По данным экспериментальных исследований, азилсартан обладает дополнительными позитивными метаболическими эффектами: повышает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает массу жировой ткани.

Ключевые слова: метаболический синдром, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, артериальная гипертензия, азилсартан.

The treatment options of the new angiotensin II receptor blocker – azilsartan medoxomil in the therapy of hypertension in patients with metabolic disorders

Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova

Summary

One of the key pathogenic mechanisms of the arterial hypertension (AH) development in patients with metabolic syndrome is the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). According to these advantages we need to use drugs inhibiting the RAAS in the treatment of AH patients. This article demonstrates the information about the new Angiotensin II receptor blocker (azilsartan) application in AH patients with metabolic disorders. There are several studies showing the high antihypertensive efficiency of azilsartan as compared with other antihypertensive drug classes in patients with obesity and metabolic disorders. According to the pilot studies, azilsartan has additional positive metabolic effects: increases tissue sensitivity to insulin and reduces body fat mass.

Key words: metabolic syndrome, renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension, azilsartan.

Сведения об авторах

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК.

E-mail: juli001@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: c34b@yandex.ru

Высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД), которые по-прежнему остаются ведущими причинами смертности населения как в нашей стране, так и за рубежом, обусловлена широкой распространенностью факторов риска (ФР). Способствующие развитию указанных патологий, ФР во многом сходны и приводят как к заболеваниям системы кровообращения, так и к СД типа 2 – это ожирение, инсулинорезистентность, сопутствующая ей системная гиперинсулинемия, дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ). Почти 80% больных АГ имеют сочетание повышенного артериального давления (АД) с ожирением и метаболическими нарушениями [1].

Результаты эпидемиологических исследований NHANES III и EUROASPIRE III свидетельствуют, что в экономически развитых странах, включая Россию, около 30% людей, т.е. каждый третий житель, имеют массу тела, превосходящую максимально допустимую [2]. Ежегодно число лиц, страдающих ожирением, увеличивается в популяции как минимум на 1% [3].

По последним данным Международной федерации диабета, в 2013 г. распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) в мире составила 6,5% среди взрослого населения, прогнозируется, что в будущем эти цифры будут только увеличиваться [3].

Известно, что наличие метаболических нарушений и СД многократно увеличивает суммарный сердечно-сосудистый риск у пациентов с ССЗ, так, риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациента с ишемической болезнью сердца и СД равен риску пациента с ишемической болезнью сердца и перенесенным инфарктом миокарда [4].

Основной проблемой в предотвращении ССЗ у больных СД является тот факт, что отсутствует уникальный биологический маркер, являющийся диагностическим критерием СД, – в настоящее время для диагностики СД и разграничения таких состояний, как нарушение гликемии натощак, НТГ и СД, применяется уровень глюкозы плазмы крови. СД типа 2 развивается после длительного периода инсулинорезистентности, которая вначале протекает с эугликемией, в дальнейшем при нарастании дефицита β-клеток поджелудочной железы развиваются нарушение гликемии натощак, НТГ, и, наконец, гипергликемия достигает значений, при которых диагностируют СД. К сожалению, в этот момент у большинства пациентов уже имеются макроваскулярные осложнения [5], поэтому для предотвращения развития ССЗ и их осложнений у пациентов с СД необходимо фокусировать внимание на них еще на этапе формирования ФР и объединения их в так называемый метаболический синдром (МС).

Одним из самых частых компонентов МС является АГ: у лиц с ожирением АГ развивается в 2 раза чаще по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Известно, что механизмы формирования АГ у пациентов с абдоминальным ожирением имеют свои особенности в сравнении с гипертониками, имеющими нормальную массу тела, и даже по сравнению с пациентами с ожирением другой локализации. Ключевыми механизмами в генезе АГ при МС являются гиперинсулинемия и гиперлептинемия. Гиперинсулинемия, воздействуя на почки, гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к повышению активности симпатической нервной системы (СНС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также общего периферического сосудистого сопротивления, что и вызывает повышение уровня АД.

Инсулин также способен повышать реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, задерживая жидкость и способствуя развитию гиперволемии, а также повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов и их спазму.

Существуют также сообщения о способности неэстерифицированных жирных кислот, вырабатываемых адипоцитами висцерального жира, вызывать гиперсимпатикотонию, повышать активность α -адренорецепторов сосудистой стенки и таким образом провоцировать рост АД и частоты сердечных сокращений. Способность повышать активность СНС обнаружена и у лептина, секретлируемого теми же адипоцитами.

Предположительно, РААС также играет роль в прогрессировании ожирения и причастна к формированию СД у лиц с ожирением. Ангиотензин II (АТ II) может участвовать в системе контроля за ростом жировой ткани и стимулировать дифференциацию предшественника жировой ткани в адипоцит. АТ II увеличивает содержание триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот, а также увеличивает скорость образования лептина. Прямое влияние АТ II на β -клетки поджелудочной железы из локальных островковых РААС может привести к потере их функции. Показано, что активация РААС ассоциируется с фиброзом островковых клеток поджелудочной железы у экспериментальных животных с СД типа 2 [6].

АГ у больных с МС имеет и свои особенности течения. Клинической особенностью АГ при сопутствующих метаболических нарушениях является частое формирование рефрактерной АГ, установлено, что тяжесть АГ у этих пациентов напрямую связана с количеством метаболических ФР, ей сопутствующих [7].

По данным суточного мониторинга АД для АГ у больных с МС характерны более высокие средние значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), более выраженные нарушения суточного ритма АД, высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенная вариабельность АД [8]. Недостаточное ночное снижение АД или отсутствие такого снижения может быть единственным признаком нарушения суточного профиля АД, выявляемым даже при его нормальных среднесуточных значениях. Между тем отсутствие снижения АД в ночное время является дополнительным ФР развития мозгового инсульта и инфаркта миокарда [9]. У таких пациентов рано развиваются поражения органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка, быстро приводящая к дисфункции миокарда, снижение фильтрационной функции почек с развитием микроальбуминурии, повышение жесткости артерий. У этих больных по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений вероятность поражения сердца и мозга увеличивается почти в 5, почек – в 3 и сосудов – в 2 раза [8]. Вместе с тем поражение органов-мишеней у больных с МС также имеет свои особенности. Для больных АГ с МС характерна концентрическая гипертрофия левого желудочка, которая является более неблагоприятным видом ремоделирования левого желудочка, чем эксцентрическая, – этот вид ремоделирования чаще диагностируется у лиц с андронидным типом ожирения. Предполагается, что гиперинсулинемия непосредственно и через стимуляцию медиаторов симпатической активности, гормонов РААС приводит к усилению клеточного роста и перестройке коллагенового матрикса в миокарде.

Для этой категории пациентов характерен феномен ранней стойкой гиперфильтрации; в последнее время стало очевидно, что решающая роль в поражении почек у больных с МС принадлежит медиаторам, секретлируемым адипоцитами, оказывающими повреждающее действие на клубочковый эндотелий и ткань почки. Кроме того, избыток в крови инсулина, наблюдающийся у больных с МС, непосредственно стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных клеток и фибробластов почечного тубулоинтерстиция, тем самым индуцируя процессы локального почечного фиброгенеза.

К антигипертензивным препаратам (АГП), применяемым для лечения пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, предъявляются особые требования: они должны эффективно снижать АД на протяжении суток, не оказывать неблагоприятное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмен, обладать органопротективным действием, снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Учитывая большое значение активации РААС в патогенезе АГ у больных с ожирением, а также причастность РААС к прогрессированию ожирения и формированию СД, становится понятно, почему лекарственные препараты, влияющие на эту систему (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – ИАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II – БРА), являются препаратами выбора для лечения АГ у данной категории пациентов. Представители указанных групп лекарственных средств снижают активность РААС как в плазме, так и в тканях, уменьшают активность СНС. Несомненное достоинство препаратов этих групп – отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Кроме того, имеются работы, в том числе выполненные в отделе системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова, указывающие на то, что ИАПФ и БРА повышают чувствительность тканей к инсулину и улучшают углеводный обмен. В метаанализе, включающем данные 22 рандомизированных клинических исследований с участием 143 тыс. 153 пациентов без СД, проведена оценка возможностей разных классов АГП предотвращать развитие СД. Лечение, начатое с применения БРА, ИАПФ, блокаторов кальциевых каналов или плацебо, было связано с более низким риском развития диабета по сравнению с лечением, начатым с мочегонных средств. При этом лечение БРА сопровождалось наименьшим риском развития СД в сравнении со всеми препаратами; отношения шансов были: 0,57 ($p=0,0001$) для БРА; 0,67 ($p=0,0001$) для ИАПФ; 0,75 ($p=0,002$) для блокаторов кальциевых каналов; 0,77 ($p=0,009$) для плацебо и 0,90 ($p=0,30$) для β -адреноблокаторов [10]. Кроме того, длительное применение БРА и ИАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных (VAL-HeFT, VALIANT, MICRO-HOPE, EUCLID, BRILLIANT).

Однако, несмотря на достижения в лечении АГ, доля пациентов, у которых удается достичь целевых цифр АД, остается недостаточной, особенно среди больных с МС и СД. Вместе с тем у них контроль АД особенно важен, так как неконтролируемая АГ у таких больных приводит к дополнительно повышению уже и так высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, данной категории пациентов все еще требуются более эффективные препараты для лечения АГ.

На российском фармацевтическом рынке АГП будет представлен новый БРА – азилсартана медоксомил (Эдарби®). Эдарби® (азилсартана медоксомил) – пролекарство, которое быстро гидролизуется в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высокоселективного БРА, подавляющего эффекты вазопрессорного гормона АТ II [11]. Азилсартан более прочно связывается с рецепторами подтипа AT_1 (как было показано в одном из исследований *in vitro*) и отличается более медленной диссоциацией от них по сравнению с другими БРА, что приводит к мощному и продолжительному антигипертензивному эффекту. Расчетная абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила после приема внутрь составляет приблизительно 60%, период полувыведения – 11 ч [11]. Таблетки содержат 40 или 80 мг азилсартана медоксомила.

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании продолжительностью 24 нед в параллельных группах проводили сравнение антигипертензивной эффективности и переносимости азилсартана

медоксомила с ИАПФ рамиприлом у 884 больных АГ 1 и 2-й степени [12]. Через 2 нед пилотного периода с приемом плацебо (простой слепой метод) пациентов рандомизировали по группам с применением следующих схем лечения: азилсартана медоксомил 20 мг с повышением дозы до 40 мг через 2 нед; азилсартана медоксомил 20 мг с повышением дозы до 80 мг через 2 нед; рамиприл 2,5 мг с повышением дозы до 10 мг через 2 нед. Первичным показателем антигипертензивного эффекта было изменение клинического САД в положении сидя на плато активности препарата через 24 нед. Основным вторичным показателем эффективности было изменение клинического ДАД в положении сидя на плато активности препарата через 24 нед. Другие вторичные конечные точки включали изменение средних 24-часовых уровней САД и ДАД по данным суточного мониторирования АД через 24 нед и число лиц, ответивших на лечение в соответствии с критериями по САД, ДАД и САД/ДАД (ответ определяли как клиническое САД ≤ 140 мм рт. ст. и/или его уменьшение на 20 мм рт. ст. и более от исходного значения; клиническое ДАД < 90 мм рт. ст. и/или его уменьшение на 10 мм рт. ст. и более от исходного значения, а также соответствие двум критериям – по САД и ДАД). Конечные точки для оценки безопасности включали регистрацию нежелательных явлений и оценку результатов лабораторных исследований. В группах лечения у пациентов были похожие демографические характеристики, одинаковыми были средний возраст, масса тела, индекс массы тела и распределение на этнические группы. Исходные уровни клинического САД и ДАД у пациентов также были в целом похожими.

По результатам исследования установлено, что азилсартана медоксомил в двух дозах приводил к достоверно более выраженному снижению клинического САД по сравнению с рамиприлом в максимально разрешенной дозе ($p < 0,001$). Различия между азилсартана медоксомилом и рамиприлом составили: 9,03 мм рт. ст. ($p < 0,001$) для азилсартана медоксомила в дозе 80 мг и 8,41 мм рт. ст. ($p < 0,001$) для азилсартана медоксомила в дозе 40 мг. В группе азилсартана медоксомила было достоверно больше пациентов, ответивших на лечение, чем в группе рамиприла. Число больных, ответивших на лечение в виде снижения клинического САД ≤ 140 мм рт. ст. и/или снижения САД ≥ 20 мм рт. ст. от исходного уровня, составило в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг 59,8 и 57,4% соответственно по сравнению с 39,0% в группе рамиприла ($p < 0,001$); в виде снижения клинического ДАД < 90 мм рт. ст. и/или снижения ДАД > 10 мм рт. ст. от исходного уровня в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг – 75,6 и 74,4% соответственно по сравнению с 54,8% в группе рамиприла ($p < 0,001$); одновременно по критериям САД и ДАД в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг – 54,0 и 53,6% соответственно по сравнению с 33,8% в группе рамиприла ($p < 0,001$).

Аналогичные результаты были получены в другом двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании, где в параллельных группах сравнивали антигипертензивную эффективность и безопасность азилсартана медоксомила с валсартаном и олмесартаном в максимально разрешенной дозе у 984 пациентов с первичной АГ [13]. Пациенты, подходившие для включения, прекращали прием ранее назначенных АГП за 3–4 нед до рандомизации и получали плацебо в течение 2 нед перед рандомизацией. Пациентов рандомизировали в следующие группы: азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 40 мг 1 раз в сутки через 2 нед; азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 80 мг 1 раз в сутки через 2 нед; валсартан 80 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 320 мг 1 раз в сутки через 2 нед; олмесартан 20 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 40 мг через 2 нед. Для включения подходили пациенты в возрасте 18 лет и старше, имевшие первичную АГ. Снижения клинического САД < 140 мм

рт. ст. и/или снижения САД ≥ 20 мм рт. ст. от исходного уровня достигли 56 и 59% пациентов в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг соответственно против 49% пациентов в группе валсартана 320 мг ($p = 0,016$ и $p = 0,002$ соответственно) и 49% пациентов в группе олмесартана ($p = 0,01$). Снижения ДАД < 90 мм рт. ст. и/или снижения ДАД ≥ 10 мм рт. ст. от исходного уровня достигли 72% пациентов в группе азилсартана медоксомила 40 мг и 74% пациентов в группе азилсартана медоксомила 80 мг по сравнению с 64% пациентов в группе валсартана ($p = 0,041$ и $p = 0,015$ соответственно) и 66% в группе олмесартана ($p = 0,01$). Доля пациентов с ответом на лечение по критериям как САД, так и ДАД, была достоверно больше в группах азилсартана медоксомила 40 мг (49%; $p = 0,018$) и 80 мг (53%; $p < 0,001$) по сравнению с группой валсартана (44%) и олмесартана (44,5%; $p = 0,03$).

В этом же исследовании был проведен субанализ антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила в сравнении с валсартаном и олмесартаном у пациентов с АГ и разными нарушениями углеводного обмена (предиабетом и СД типа 2). Предиабет определялся по показателю гликированного гемоглобина, равному 5,7% и выше и менее 6,5%, критерием СД типа 2 служил уровень гликированного гемоглобина 6,5% и выше. Данные субанализа свидетельствуют о том, что азилсартана медоксомил более эффективен в снижении АД у пациентов с предиабетом и СД типа 2, чем валсартан и олмесартан. Эти результаты были отмечены как для клинического, так и для среднесуточного САД. Так, преимущество азилсартана медоксомила 80 мг над валсартаном 320 мг по снижению клинического САД в группе пациентов с предиабетом в среднем составило 6 мм рт. ст. ($p < 0,05$), в группе пациентов с СД типа 2 – 7,7 мм рт. ст. ($p < 0,05$), над олмесартаном 40 мг – 6,6 мм рт. ст. ($p < 0,05$) для предиабета и 3,7 мм рт. ст. для СД типа 2.

Известно, что у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями часто отсутствует или является недостаточным снижение АД в ночные часы. Так, по данным работ, проведенных в ИКК им. А.Л.Мясникова, доля так называемых нон-дипперов среди пациентов с МС уже при 1-й степени АГ составляла 45% против 24% среди больных АГ без метаболических нарушений, а при 3-й степени АГ число нон-дипперов среди больных АГ с МС было равным 84%, тогда как среди больных АГ без МС – 56%.

В двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность азилсартана и кандесартана в контроле АД у пациентов с АГ 1–2-й степени [14]. Отдельно анализировали влияние препаратов на суточный ритм АД у пациентов из группы дипперов и нон-дипперов. Дипперами считались пациенты, у которых снижение САД ночью составило 10% и более от исходного. В анализ вошли данные 548 пациентов, из которых 273 получали азилсартан в дозе 20–40 мг, 275 – кандесартан в дозе 8–12 мг. Результаты исследования показали, что в группе нон-дипперов происходило более выраженное снижение АД в ночные часы (по сравнению с дипперами) как на фоне лечения азилсартаном, так и на фоне лечения кандесартаном, однако на терапии азилсартаном АД снижалось значительно ($p = 0,02$).

Экспериментальные исследования показали дополнительные позитивные свойства азилсартана медоксомила по влиянию на метаболические показатели (чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе) и выраженность ожирения. Влияние азилсартана медоксомила на чувствительность к инсулину изучалось на модели спонтанно-гипертензивных крыс. Катетеризировались сонная артерия и две бедренные вены. Из сонной артерии осуществлялся забор крови для анализа, в одну из бедренных вен проводилась инфузия глюкозы, в другую – инсулина. Инфузия инсулина выполнялась с неизменной скоростью, при этом нормальный уровень глюкозы в крови поддерживался за счет инфузии глюкозы. Скорость инфузии глюкозы корректировалась в зависимости от результатов анализа крови. Таким образом, чем выше ско-

рость инфузии глюкозы, тем выше чувствительность тканей к инсулину. Лечение азилсартана медоксомилом в дозировке 0,3 и 1,0 мг/кг в течение 2 нед приводило к повышению скорости инфузии глюкозы, отражающей повышение чувствительности тканей к инсулину [15].

Влияние азилсартана на толерантность к глюкозе изучалось на мышцах линии KK-Ay, как модели развития СД. Животные получали лечение азилсартаном или кандесартаном в течение 2 нед. Тест на толерантность к глюкозе проводился после 16-часового голодания. Глюкоза вводилась *per os* в дозировке 2 г/кг. Образцы крови для анализа уровней глюкозы и инсулина забирались через 0, 30, 60 и 120 мин после нагрузки глюкозой. Лечение азилсартаном привело к достоверному повышению толерантности к глюкозе как по сравнению с контролем ($p < 0,05$), так и по сравнению с кандесартаном ($p < 0,05$). При этом не было отмечено существенного повышения секреции инсулина. Тест на чувствительность к инсулину проводился после 4-часового голодания. Инсулин вводился инъекционно в дозировке 1 ЕД/кг. Образцы крови для анализа уровней глюкозы и свободных жирных кислот забирались через 0, 30, 60 и 120 мин после нагрузки глюкозой. На фоне лечения азилсартаном введение инсулина приводило к более выраженному снижению концентрации глюкозы и свободных жирных кислот в крови, чем на терапии кандесартаном и в контрольной группе ($p < 0,05$) [16].

В экспериментальных работах также показано, что азилсартана медоксомил действует как частичный агонист γ -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR- γ). PPAR – семейство рецепторов, локализующихся в клеточных ядрах и регулирующих экспрессию генов. Семейство PPAR включает в себя несколько подтипов: α , β/δ , γ . Эти подтипы имеют разную локализацию: α наиболее распространены в печени, менее часто они встречаются в скелетных мышцах и кардиомиоцитах; β/δ распространены во всех тканях организма, γ наиболее распространены в белой и бурой жировой ткани, также встречаются в макрофагах и сосудистой стенке.

PPAR- γ – наиболее активно изучаемая группа. Исследования показали, что эта подгруппа рецепторов может быть использована для лечения таких заболеваний, как атеросклероз, СД, онкологические заболевания. Натуральными лигандами PPAR- γ являются окисленные свободные жирные кислоты. PPAR- γ имеет 2 изоформы – PPAR- γ 1 и PPAR- γ 2. PPAR- γ 2 представлены почти исключительно в жировой ткани, тогда как PPAR- γ 1 – во всех остальных тканях. Основная физиологическая роль PPAR- γ заключается в контроле обмена жирных кислот. Также они играют существенную роль в регуляции липидного и углеводного обмена, чувствительности тканей к глюкозе, процессов воспаления, функции эндотелия. PPAR- γ перераспределяют свободные жирные кислоты из мышц и печени в периферическую жировую ткань, тем самым снижая липотоксичность и повышая чувствительность к инсулину. Также PPAR- γ способствуют дифференцировке адипоцитов, апоптозу крупных адипоцитов (наименее чувствительных к инсулину), повышению синтеза адипонектина (который также повышает чувствительность тканей к инсулину). Кроме того, активация PPAR- γ приводит к повышению поглощения глюкозы скелетными мышцами и печенью, подавлению гликолизогенеза. Противовоспалительные эффекты PPAR- γ заключаются в снижении продукции воспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, фактора роста фибробластов.

Влияние азилсартана на уровень экспрессии рецепторов PPAR и адипонектина также изучалось на мышцах линии KK-Ay, животные получали лечение азилсартаном в дозировках 0,66, 1,31 и 6,58 мг/кг/сут или кандесартаном в течение 2 нед [16]. Уровень экспрессии рецепторов PPAR и адипонектина оценивался по концентрации соответствующей РНК (измерялась с помощью полимеразной цепной реакции). Далее рассчитывалось

отношение концентрации РНК PPAR и адипонектина к концентрации РНК глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (использовалась в качестве контроля). Лечение азилсартаном привело к статистически значимому повышению экспрессии как рецепторов PPAR, так и адипонектина ($p < 0,05$).

В этом же исследовании проводилось изучение влияния азилсартана на массу жировой ткани и размеры адипоцитов. Анализировались образцы эпидидимальной жировой ткани. Размеры адипоцитов определялись по данным микроскопии. Определялись размеры 30 адипоцитов в 3 образцах ткани, затем рассчитывались средние значения. Лечение азилсартаном привело к статистически значимому снижению массы жировой ткани и размеров адипоцитов как по сравнению с контролем, так и по сравнению с кандесартаном ($p < 0,05$).

Таким образом, новый представитель БРА азилсартана медоксомил не только обладает высокой антигипертензивной эффективностью, превосходящей другие АГП, о чем свидетельствуют представленные в статье работы, но и, по данным экспериментальных исследований, имеет дополнительные позитивные эффекты в отношении чувствительности тканей к инсулину, лежащей в основе МС и СД, а также способен влиять на массу жировой ткани. Все это делает его препаратом выбора для пациентов с АГ и метаболическими нарушениями.

Литература

- Jordan J, Yumuk V, Schabalaich M et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (6): 1047–55.
- Kotseva K, Wood D, de Backer G et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16 (2): 121–37.
- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas Update 5-th ed*, 2012; www.idf.org/diabetesatlas
- Haffner SM et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
- Ryden L, Grant PG, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*; doi:10.1093/eurheartj/ehb108
- Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A, Castillo-Hernandez JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 128–39.
- Жерякова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления, состояние углеводного, липидного обмена и выраженность ожирения у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012.
- Шаритова Г.М. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
- Straessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282 (6): 539–46.
- Edarbi® (azilsartan medoxomil) prescribing information, Takeda Pharmaceuticals USA, Inc 2012. Takeda Pharmaceutical Company Limited.
- Bönnner G et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil with ramipril. *J Hypertens* 2010; 28: e283.
- White WB et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 413–20.
- Rakugi H et al. Effect of azilsartan versus candesartan on morning blood pressure surges in Japanese patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2012; 35: 552–8.
- Kusumoto K et al. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur J Pharmacol* 2011; 669: 84–93.
- Iwai M et al. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am J Hypertens*