



Современные возможности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике

М. В. Ложкина, Е. В. Коваленко, Г. Г. Арабидзе

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Авторы

Ложкина Марина Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Коваленко Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Арабидзе Григорий Гурамович*, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является ключевым механизмом развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Антагонисты рецепторов ангиотензина II на сегодняшний день имеют достаточную доказательную базу как антигипертензивные препараты, обладающие органопротективными свойствами. В статье представлены и обоснованы с позиции доказательной медицины возможности использования представителя антагонистов рецепторов ангиотензина II телмисартана в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: антагонисты рецепторов ангиотензина II, телмисартан, органопротекция, кардиоваскулярный риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 20.11.2019 г.

Получена: 03.02.2020 г.

Modern possibilities of angiotensin II receptor antagonists in clinical practice

Lozhkina M.V., Kovalenko E. V., Arabidze G.G.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. +79104035964. E-mail: E-mail: arabidze@mail.ru

Authors

Marina V. Lozhkina, M.D., Ph.D., associate professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Elena V. Kovalenko, M.D., Ph.D., associate professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Grigory G. Arabidze, M.D., doctor of sciences, professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Renin-angiotensin aldosterone system hyperactivation is one of the main mechanisms of cardiovascular disease progression. Nowadays angiotensin II receptor antagonists have sufficient evidence base as antihypertensive drugs with organoprotective properties. This article presents and substantiates the possibilities of one of angiotensin II receptor antagonists — telmisartan, in various clinical cases from the perspective of evidence-based medicine.

Keywords: *angiotensin II receptor antagonists, telmisartan, organoprotective properties, cardiovascular risk.*

Conflict of interests: None declared.

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II

АТ II — ангиотензин II

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД — систолическое артериальное давление

СД — сахарный диабет

СД-2 — сахарный диабет 2 типа

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ФР — факторы риска

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время остаются ведущей причиной смертности во всем мире. Ежегодно смертность от ССЗ составляет 31,5% всех смертей населения планеты и 45% — от неинфекционных заболеваний [1]. В РФ по данным 2014 г. половина всех смертей (у мужчин — 44,9%, у женщин — 55,4%) произошла по причине ССЗ, при этом более 80% из них были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговыми инсультами [2].

Результаты крупных международных исследований INTERSTROKE и INTERHEART показали, что наиболее существенный вклад в смертность и инвалидизацию населения вносит такой фактор риска (ФР), как артериальная гипертензия (АГ). Распространенность АГ среди лиц трудоспособного возраста в последнее время в России выросла и составляет 43%, что в большой степени обусловлено распространением ожирения, особенно, среди мужчин [3].

При этом доказано, что стратегия высокого риска, подразумевающая выявление лиц высокого риска развития ССЗ и снижение уровней ФР за счёт профилактических и лечебных мероприятий, является эффективным методом профилактики ССЗ и их осложнений [4].

Согласно результатам ряда клинических исследований, ФР в изолированном виде встречаются только в 10–15% случаев. Так, среди пациентов, страдающих АГ, у 15% также наблюдалось нарушение липидного обмена или ожирение, тогда как сочетание трёх и более ФР встречалось у 64% пациентов [5]. Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что развитие или течение ССЗ оказывается значительно хуже при сочетании нескольких, даже умеренно выраженных ФР по сравнению с одним из высоких ФР. В частности, исследование PROCAM показало, что сочетание двух и более факторов ССЗ приводит к значительному увеличению числа случаев

внезапной смерти и инфаркта миокарда (ИМ) (200 среди 1000 больных в течение 8 лет) [6,7].

Сегодня эксперты сходятся во мнении, что борьба с ФР должна быть активной вплоть до полного их устранения [8]. Это особенно важно для лиц с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. По данным исследования ЭССЕ-РФ, это около 1/3 населения России [9]. Такие пациенты, как правило, нуждаются в проведении лекарственной терапии гиперлипидемии, АГ, нарушений углеводного обмена.

Основными требованиями, предъявляемыми к современным антигипертензивным препаратам, являются:

- доказательная база с достоверным изменением твёрдых конечных точек;
- достижение целевых уровней артериального давления (АД) при минимальном побочном действии;
- положительный или нейтральный метаболический эффект [10].

С этих позиций большой интерес представляют антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА). В настоящее время медикаментозное воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) можно считать устоявшейся терапевтической методикой, применяемой для лечения АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и профилактики ССЗ [1,10,11]. Гиперактивация РААС является ключевым механизмом развития и прогрессирования ССЗ согласно общепризнанной концепции сердечно-сосудистого континуума. Понятие сердечно-сосудистого континуума предполагает непрерывное развитие патологического процесса от ФР к поражению органов-мишеней, в том числе ремоделированию сердца и сосудов и формированию ХСН [12].

Основным медиатором РААС является ангиотензин II (АТ II). Функция АТ II осуществляется при его воздействии на мембраносвязанные рецепторы двух основных подтипов — АТ1 и АТ2. Основной интерес представляет активация АТ1-рецепторов, локализующихся в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, корковом веществе надпочечников, почках, легких, нервных волокнах и некоторых областях мозга.

К основным эффектам активации АТ1-рецепторов относят:

- повышение АД (вследствие прямого вазоконстрикторного действия и спазма артериол почечных клубочков с последующим высвобождением

ренина клетками юстагломерулярного аппарата);

- усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах;
- повышение секреции альдостерона, вазопрессина и эндотелин-1;
- усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний с активацией симпатoadреналовой системы;
- стимуляцию пролиферации эндотелиальных и гладких мышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов;
- провоспалительное и оксидативное действие [13].

Длительное повышение (даже не очень высоких) концентраций АТ II в организме в сочетании с хронической нагрузкой катехоламинами (активация симпатической нервной системы, стресс) и накоплением в тканях реактивных форм кислорода является ведущим механизмом развития ССЗ, ремоделирования сосудов и миокарда. Экспериментальные исследования показали, что АТ II вызывает гипертрофию миокарда даже при отсутствии повышенного АД [13].

При воздействии на рецепторы 2-го типа, наибольшая концентрация которых наблюдается в головном мозге и надпочечниках, происходит вазодилатация, ингибирование пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток, уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов, подавление апоптоза клеток, снижение концентрации ионов кальция внутри клетки.

Открытие специфических рецепторов АТ II предопределило создание препаратов, селективно блокирующих их работу. Первый представитель АРА лозартан был синтезирован в 1986 г. Позднее появились другие представители данной группы препаратов, обладающие классспецифическими свойствами и индивидуальными особенностями, что позволяет их использовать в ведении пациентов с коморбидными заболеваниями [13]. АРА зарекомендовали себя как эффективные средства для лечения и профилактики ССЗ, обладающие уникальными свойствами, в том числе, благоприятным метаболическим профилем [14]. Так называемая «плейотропная активность» этих препаратов частично обусловлена тем, что при селективной блокаде АТ1-рецепторов ангиотензин начинает в большей степени воздействовать на АТ2-рецепторы, что приводит к вазодилатации, угнетению пролиферации гладкомышечных клеток

и натрийуретическому эффекту, усилению антиоксидантной защиты [15,16].

Кроме того, некоторые АРА, например, телмисартан стимулирует PPAR- γ рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, что способствует уменьшению воспаления, оксидантного стресса и пролиферации гладкомышечных клеток, регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы и липидов [17].

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики телмисартана

Телмисартан — мощный, длительно действующий АРА, который избирательно и необратимо блокирует AT1-рецепторы, не оказывая влияния на другие рецепторные системы, участвующие в регуляции кровообращения. Известно, что степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1-го типа у препаратов данной группы различна и в порядке убывания выглядит так: телмисартан → олмесартан → кандесартан → эпросартан → EXP 3174 (активный метаболит лозартана) → валсартан → лозартан [1,18–20].

Высокая липофильность в сочетании с большим объемом распределения дают телмисартану преимущество в способности к проникновению в ткани и клетки, а длительный период полувыведения обеспечивает устойчивый контроль АД в течение суток при однократном приеме в дозе от 40 до 80 мг. После приема внутрь пиковая концентрация телмисартана в плазме крови (C_{max}) достигается через 0,5–1 час. Стабильная концентрация в плазме достигается после 5–7 дней приема, при этом кумуляция препарата после длительного лечения маловероятна. Биодоступность телмисартана равна 50%. Связь с белками плазмы крови — 99,5%, в основном с альбумином и α_1 -гликопротеином; метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны. Период полувыведения — более 20 часов. Выводится через кишечник в неизменном виде, выведение почками — менее 2%. Это свойство делает его применение безопасным у больных с почечной патологией. Высокая антигипертензивная эффективность препарата сочетается с его отличной переносимостью [21–23]. Одним из новых и перспективных аспектов действия телмисартана следует считать недавно выявленную способность этого препарата взаимодействовать с γ -рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом (PPAR- γ). Эффекты стимуляции

PPAR- γ рецепторов многочисленны и разнообразны. Наиболее изученным из них является влияние на чувствительность к инсулину, которое активно применяется в лечении сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с преобладающей инсулинорезистентностью. Предполагают также, что вместе с другими подтипами PPAR- γ рецепторов они участвуют в регуляции экспрессии молекул клеточной адгезии на мембране эндотелиоцитов, влияя на способность к тромбообразованию и формированию клеточного воспалительного ответа в стенке сосуда. Продукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 и интерлейкин-1 β , также находится в сфере отрицательной регуляции PPAR- γ рецепторов. Помимо этого, активация PPAR- γ рецепторов способна модулировать процессы оксидативного стресса путем повышения экспрессии противостоящих ему факторов — таких как CuZn-супероксиддисмутаза. Еще одно известное свойство стимуляции PPAR- γ рецепторов — способность снижать концентрацию матриксных металлопротеиназ макрофагов — компонентов, ответственных за дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а также образование и накопление конечных продуктов гликирования. Следует подчеркнуть, что сродство телмисартана к этим структурам примерно в 10–30 раз сильнее, чем у других АРА. Благодаря этому телмисартан может быть отнесен к так называемым селективным модуляторам PPAR- γ рецепторов [24–26].

Описанные эффекты и убедительная доказательная база позволили включить АРА в список препаратов первого ряда для лечения АГ. В соответствии с клиническими рекомендациями, предпочтением для назначения АРА являются первичная и вторичная профилактика ССЗ, непереносимость ингибиторов АПФ, микроальбуминурия, нарушение функции почек и хроническая болезнь почек, метаболический синдром (МС) и сахарный диабет (СД), перенесенный ИМ, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), фибрилляция предсердий и ХСН. К показаниям для применения АРА телмисартана относится снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с атеротромботическими ССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий, инсульт в анамнезе) и больных СД-2 с документированным поражением органов-мишеней [1,18,27].

Если роль АРА в лечении больных ССЗ однозначно определена, то назначение конкретных представителей данного класса в разных клинических

ситуациях, как правило, официально не регламентировано. При решении этого вопроса мы можем ориентироваться на результаты многоцентровых клинических исследований.

Антигипертензивная эффективность телмисартана оценивалась в исследовании MICARDIS Community Access Trial (MICCAT-2) у 1615 пациентов с АГ. У 79% пациентов был достигнут целевой уровень АД. Контроль АД в течение суток на фоне приема телмисартана также сопровождался значимым снижением АД в ранние утренние часы, наиболее уязвимом времени для пациентов с ССЗ [29]. В многоцентровых рандомизированных исследованиях PRISMA I и II с помощью суточного мониторинга АД сравнивались гипотензивные эффекты телмисартана в дозе 40–80 мг в сутки и рамиприла в дозе 2,5–10 мг в сутки у пациентов с АГ I–II степени. После 14 недель лечения среднесуточное АД достигло целевых значений в группе телмисартана, что достоверно отличалось от достигнутого АД в группе пациентов, принимавших рамиприл [30,31]. У пациентов, лечившихся телмисартаном, в последние 6 часов действия препарата (ранние утренние часы) наблюдалось снижение АД в большей степени в отличие от лиц в группе рамиприла ($p < 0,05$).

В проспективном исследовании ATHOS у 1000 пожилых пациентов старше 60 лет и с преимущественным повышением систолического АД (САД) анализировался суточный профиль АД после 6 недель использования телмисартана в дозе 40–80 мг с гидрохлотиазидом 12,5 мг в сравнении с амлодипином в суточной дозе 5–10 мг с гидрохлотиазидом 12,5 мг [32]. Снижение САД в последние 6 часов от времени приема этих препаратов было сопоставимо в обеих группах пожилых пациентов. Однако контроль САД в течение суток в группе телмисартана был достоверно выше в сравнении с амлодипином. Преждевременное прекращение лечения наблюдалось чаще у пациентов в группе амлодипина (11,3%) в отличие от группы телмисартана (5%), в основном за счет появления периферических отеков ($p < 0,05$).

В других сравнительных клинических исследованиях продемонстрированы преимущества применения телмисартана среди представителей класса АРА по продолжительности и силе антигипертензивного действия, особенно в ранние утренние часы, и даже в случае пропуска приема препарата в отличие от лозартана, кандесартана и валсартана [29,33].

В ряде многоцентровых исследований изучалось влияние препаратов на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, наиболее значимые из которых были: ONTARGET, TRANSCEND, PROFESS.

Исследование ONTARGET показало **эффективность телмисартана в отношении снижения риска смерти от сердечно-сосудистых причин**, ИМ, мозгового инсульта (МИ) и уменьшения количества госпитализаций по поводу ХСН, аналогичную таковой для препарата сравнения рамиприла [34]. Исследование TRANSCEND продемонстрировало достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу обострений ССЗ, частоты развития ИМ у пациентов с АГ и у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и поражением артерий атеросклеротического/диабетического генеза на фоне приема препарата. Доказано уменьшение степени ГЛЖ [35]. Комбинированный анализ данных исследования PROFESS подтвердил клинически значимое благоприятное влияние телмисартана на риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ и МИ [36]. Сравнительный ретроспективный анализ Lin J.W. et al. (2014) с включением почти 700 тыс. пациентов высокого сердечно-сосудистого риска продемонстрировал потенциальные различия между наиболее распространенными блокаторами АТ1-рецепторов по влиянию на общую и сердечно-сосудистую смертность [37]. У пациентов, которые принимали телмисартан или олмесартан, относительный риск общей смертности был ниже на 7% по отношению к пациентам, получавшим лозартан. Исследование причин смертельных случаев показало, что лечение пациентов олмесартаном уменьшало относительный риск сердечно-сосудистой смертности на 16%, а телмисартаном — снижало относительный риск смертности от цереброваскулярных заболеваний на 11% в сравнении с лечением лозартаном.

АРА доказали свою **эффективность при лечении острого нарушения мозгового кровообращения, в профилактике цереброваскулярных осложнений и когнитивных нарушений**. В исследовании PROFESS телмисартан через 6 месяцев терапии статистически значимо уменьшал вероятность повторного инсульта в сравнении с плацебо [38,39]. Проспективный когортный анализ данных более чем 800 тыс. пациентов старше 65 лет показал достоверное уменьшение относительного риска развития деменции, отмечалось улучшение мозгового кровотока в нескольких областях по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [40,41].

Способность АРА к активации PPAR-γ рецепторов лежит в основе **метаболических эффектов** этого класса препаратов. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что PPAR-γ рецепторы играют важную роль в процессах атерогенеза, инсулинорезистентности, развития оксидативного стресса, воспаления и фиброза. Препараты, повышающие активность этих рецепторов, могут существенно увеличивать чувствительность к инсулину, снижать риск развития атеросклероза.

Как правило, клинические исследования подтверждают отсутствие влияния телмисартана на уровень липидов плазмы. Однако, существуют многочисленные исследования, продемонстрировавшие достоверное снижение плазменных уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) по сравнению с исходными у пациентов с МС на фоне приема телмисартана [42–44], а в одном из них достоверное снижение количества висцерального жира и повышение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [43]. Данный феномен патогенетически обоснован, однако требует дальнейшего клинического подтверждения.

Влияние телмисартана на **показатели углеводного обмена** изучалось в рандомизированных контролируемых исследованиях, в общей сложности включавших более 1300 пациентов с АГ и СД-2 или инсулинорезистентностью. На фоне проводимой терапии контролировался уровень глюкозы плазмы натощак, уровень инсулина плазмы натощак, уровень адипонектина, индекс HOMA-IR — количественный метод оценки резистентности к инсулину [45, 46]. Телмисартан в дозе 80 мг в сутки способен снижать уровень инсулина в плазме натощак и инсулинорезистентность периферических тканей (при оценке по индексу HOMA-IR) [47]. По результатам мета-анализа телмисартан в дозе 80 мг в сравнении с другими АРА (в том числе, эпросартаном, ирбесартаном, кандесартаном, валсартаном и олмесартаном) снижал уровень глюкозы плазмы натощак в большей степени. В шести клинических исследованиях имеются данные об увеличении уровня адипонектина при использовании телмисартана в дозе 80 мг в сутки. Адипонектин синтезируется адипоцитами при активации рецепторов PPAR-γ и рассматривается как основной белок, регулирующий процессы свободного окисления жирных кислот и повышающий чувствительность к инсулину мышц и печени. Тем самым рост концентрации адипонектина в плазме крови позволя-

ет снижать резистентность к инсулину, препятствуя развитию МС и СД-2 [45].

Показано, что применение АРА может уменьшить частоту развития новых случаев СД в сравнении с плацебо у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и/или АГ [48,49]. При анализе результатов исследований TRANSCEND и PRoFESS выявлено снижение риска развития новых случаев СД на 16% на фоне приема телмисартана в сравнении с плацебо [39]. АРА также демонстрируют кардиопротективные свойства у больных СД-2. Так, в популяционном когортном исследовании с участием пожилых больных СД-2 применение телмисартана и валсартана было связано со снижением риска госпитализации по поводу ИМ, инсульта или ХСН по сравнению с ирбесартаном [50].

Нефропротективное действие АРА, на сегодняшний день, не подлежит сомнению. По данным анализа проведенных исследований, АРА можно назвать наиболее эффективными антигипертензивными препаратами для профилактики хронической почечной недостаточности [51]. Мета-анализ двадцати рандомизированных контролируемых исследований телмисартана (в том числе, ONTARGET, TRANSCEND, DETAIL, INNOVATION, AMADEO и VIVALDI) с участием большого числа пациентов с СД показал эффективность препарата в уменьшении степени протеинурии и предотвращении ее прогрессирования. Прием телмисартана сопровождался статистически значимым снижением альбуминурии и отношения альбумина к креатинину мочи в сравнении с другими АРА, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и другими антигипертензивными препаратами [39]. В исследовании ESPRIT были выявлены высокая антигипертензивная эффективность и отличная переносимость телмисартана у пациентов с трудно контролируемой АГ на фоне хронической болезни почек [52]. Учитывая результаты вышеперечисленных исследований, а также ту особенность фармакокинетики, что лишь 2% препарата выводится через почки, телмисартан может применяться у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, находящихся на гемодиализе, без коррекции дозы по скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, в настоящее время выраженный антигипертензивный эффект и органопротективные свойства АРА подкреплены надежной доказательной базой, что позволяет использовать эти препараты в различных клинических ситуациях на всех этапах сердечно-сосудистого континуума.

Телмисартан выделяется среди других представителей БРА благодаря наиболее выигрышным фармакологическим свойствам: самому длительному (более 20 часов) периоду полувыведения и наивысшим липофильности и аффинности к АТ1-рецепторам. Согласно данным клинических исследований, телмисартан оказывает выраженное благоприятное воздействие при метаболических нарушениях за счет активации рецепторов PPAR- γ , снижает протеинурию и прогрессирование поражения почек и сетчатки у больных СД, уменьшает

вероятность развития СД-2 у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Препарат показан к применению для снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с атеротромботическими заболеваниями (ИБС, поражением периферических артерий, инсультом в анамнезе) и больных с СД-2 с поражением органов-мишеней.

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

Литература/References

1. Recommendations for the management of Society of Cardiology of the Russian Federation. (2019) https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Rek_AG_2019.pdf [25 dec 2019] (In Russian: Клинические рекомендации: Артериальная гипертензия у взрослых [2019]. https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Rek_AG_2019.pdf [25 декабря 2019].
2. Demographic Yearbook of Russia. 2015: Stat. proceedings of the Rosstat. M., 2015. 263 p. (In Russian: Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат. М., 2015. 63 с).
3. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013. results of the ESSE study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13 (6): 4–11. Russian (Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13 (6): 4–11).
4. Podzolkov V.I., Pisarev M.V., Zatejshchikova D.A. Angiotensin receptor blockers: a rational choice considering the effect on cardiovascular risk and concomitant diseases. *Russian journal of cardiology*. 2018;23 (11): 89–95. Russian (Подзолков В. И., Писарев М. В., Затеишчикова Д. А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: рациональный выбор с учетом влияния на кардиоваскулярный риск и сопутствующие заболевания. Российский кардиологический журнал. 2018;23 (11): 89–95. doi:10.15829/156040712018118995)
5. Maksimov M.L., Dralova O.V. Angiotensin receptor blocker telmisartan: efficacy, safety and relevance of clinical use. *Systemic hypertension*. 2017; 14 (1): 51–57. Russian (Максимов М. Л., Дралова О. В. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 51–57).
6. Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., SHenkova N.N. Model for predicting the risk of coronary atherosclerosis in patients with visceral obesity. *Russian journal of cardiology*. 2015;4 (120): 49–54. Russian (Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А.,
7. Шенкова Н. Н. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением. Российский кардиологический журнал. 2015;4 (120): 49–54. doi:10.15829/156040712015044954)
7. Assmann G., Cullen P., Schut H. The Munster Heart Study (PROCAM). *European Heart Journal*. 1998;19 (Suppl A): 2–11.
8. Total cardiovascular risk: from theory to practice. Ed. Oganov R.G.M.: GNYCPM, 2007. Russian (Суммарный сердечнососудистый риск: от теории к практике; Под ред. Р. Г. Оганова. М.: ГНИЦ ПМ, 2007).
9. Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A. et al. Information and features of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: a study of the ESSERF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;4(15): 2937. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечнососудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;4 (15): 2937).
10. National recommendations of the Russian society of cardiology and the National society of preventive cardiology «Cardiovascular prevention 2017» <https://www.cardioprevent.ru/downloads/c5m3i1917/202017.pdf> [25 dec 2019]. Russian (Национальные рекомендации Российского кардиологического общества и Национального общества профилактической кардиологии «Кардиоваскулярная профилактика 2017» <https://www.cardioprevent.ru/downloads/c5m3i1917/202017.pdf> [25 декабря 2019]).
11. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical recommendations OSSN-RCO-RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018;58 (S6). Russian (Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-КО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58 (S6). doi:10.18087 / cardio. 2475)
12. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a

- workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991;121 (4 Pt 1): 1244-63.
13. Wassmann S. The role of the AT1 receptor in the cardiovascular continuum. *European Heart Journal Supplements.* 2004;6 (Suppl H).
 14. Podzolkov V.I., Tarzimanov A.I. New generation of blockers of receptors of angiotensin. M.: Planida, 2013. Russian (Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина. М.: Планида, 2013).
 15. Carey R.M. AT2 Receptors: Potential Therapeutic Targets for Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017;30 (4): 339-47.
 16. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002;89 (2A): 3A10A.
 17. Nedogoda S.V. PPAR γ activation is a key advantage of telmisartan and its combinations. *Cardiology news.* 2016;1:21-5. Russian (Недогода С.В. PPAR γ активация — ключевое преимущество телмисартана и его комбинаций. Новости кардиологии. 2016;1:215).
 18. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the management of arterial hypertension. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of> [25 dec 2019]
 19. Clinical pharmacology. Textbook. Ed. by V.G. Kukes, D.A. Sychev. M.: GEOTAR-Media, 2015. 1024 p. Russian (Клиническая фармакология: учебник; Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1024 с.).
 20. Clinical pharmacology: a national guidelines Ed. by of Yu. B. Belousov, V.G. Kukes. M.: GEOTAR-Media, 2014. 976 p. Russian (Клиническая фармакология: национальное руководство; Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с.)
 21. Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S. et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6: 113-33.
 22. Halimov Yu. Sh., Kadin S.V. Telmisartan and new perspectives of blood pressure control and nephroprotection in patients with diabetes mellitus. *Effective pharmacotherapy.* 2009; 8: 6-11. Russian (Халимов Ю.Ш., Кадин С.В. Телмисартан и новые перспективы контроля артериального давления и нефропротекции у больных сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия. 2009; 8: 6-11).
 23. Wienen W., Huel N., Van Meel J. et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2013; 110 (1): 245-252.
 24. Calkin A.C., Thomas M.C. PPAR agonists and cardiovascular disease in diabetes. Hindawi Publishing Corporation PPAR Research. 2008; Vol.: Article ID 245410, 12.
 25. Benson S.C., Pershadsingh H., Ho C. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension.* 2004; 43: 993-1002.
 26. Yamagishi S., Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartan due to its unique PPAR γ -inducing property. *Med Hypotheses* 2005; 64: 476-478.
 27. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018 Jun;71 (6): 1269-324.
 28. Pavlova O.S. Therapeutic possibilities and advantages of telmisartan application in daily clinical practice. *Medical news.* 2016;10: 14-18. Russian (Павлова О.С. Терапевтические возможности и преимущества применения телмисартана в ежедневной клинической практике. Медицинские новости. 2016;10:14-18).
 29. White W.B., Giles T., Bakris G.L. et al. Ambulatory blood pressure monitoring from the MICCAT-2 trial. *Am. Heart J.* 151 (1): 176-184.
 30. Lacourciere Y., Neutel J.M. et al. The PRISMA investigators. *Am. J. Hypertens.* 2006;19 (1): 104-112.
 31. Williams B., Lacourciere Y., Schumacher H. et al. The PRISMA II investigators. *J. Hum. Hypertens.* 2009;23 (9): 610-619.
 32. Neldam S., Edwards C. The ATHOS investigators. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2006;16:151-160.
 33. Evdokimova G.A., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Features of the use of candesartan in clinical practice. *Consilium medicum.* 2016; 18 (1): 54-59. Russian (Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. Consilium medicum. 2016; 18 (1): 54-59).
 34. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
 35. TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372 (9644): 1174-83.
 36. Ripley T.L. The power to TRANSCEND. *Lancet.* 2008;372 (9644): 1128-30.
 37. Lin J.W., Chang C.H., Caffrey J.L., et al. *Hypertension.* 2014;63 (5): 968-976.
 38. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;359 (12): 1225-37.
 39. Diener H.C. Preventing stroke: the PROGRESS, ONTARGET, and TRANSCEND trial programs. *J Hypertens Suppl.* 2009;27 (5): 313-6.

40. Li N.C., Lee A., Whitmer R.A. et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ*. 2010;340:5465.
41. Kazumasa K., Hanyu H., Sakurai H. et al. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12:207214.
42. Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A. et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha. *Hypertens Res*. 2006; 29 (11): 849–56.
43. Chujo D., Yagi K., Asano A. et al. Telmisartan treatment decreases visceral fat accumulation and improves serum levels of adiponectin and vascular inflammation markers in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2007; 30 (12): 1205–10. doi: 10.1291/hypres.30.1205
44. Drapkina O.M., Fomicheva E.I. Cardiometabolic properties of telmisartan: new perspectives for use. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015; 11 (6): 650–654. Russian [Драпкина О. М., Фомичева Е.И. Кардиометаболические свойства телмисартана: новые перспективы для использования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11 (6): 650–654].
45. 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 of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012; 37:3; 319–27.
46. Takagi H., Niwa M., Mizuno Y., Umemoto T. Telmisartan as a metabolic sartin: The first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J of the American Society of Hypertension*. 2013; 7:3; 229–35.
47. 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): 31927.
48. Andraws R., Brown D.L. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (metaanalysis of randomized trials). *Am J Cardiol*. 2007;99 (7): 100612.
49. Tocci G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a metaanalysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens*. 2011;24 (5): 58290.
50. Antoniou T., Camacho X., Yao Zh. et al. Comparative effectiveness of angiotensin-receptor blockers for preventing macrovascular disease in patients with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2013;185 (12): 103541.
51. Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E. et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network metaanalysis. *Lancet*. 2015;385 (9982): 204756.
52. Sharma A.M., Hollander A., Koster J. on behalf of the Efficacy and Safety in Patients with Renal Impairment treated with Telmisartan (ESPRIT) Study Group. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2005;63 (4): 2507.