

Микардис в ежедневной клинической практике: больше, чем просто снижение АД

А.О. Конради

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Конради А.О. — заместитель директора ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» по научной работе, доктор медицинских наук, профессор.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702–33–37. E-mail: ahleague@mail.ru (Конради Александра Олеговна).

Ключевые слова: блокада ренин-ангиотензиновой системы, прогноз, органопротекция, телмисартан.

Telmisartan in everyday clinical practice: More than blood pressure lowering

A.O. Konradi

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 702–33–37. E-mail: ahleague@mail.ru (Alexandra O. Konradi, MD, PhD, Professor, the Assistant Director for Research, the Head of the Hypertension Research Department at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, the President of Antihypertensive League).

Key words: renin-angiotensin system blockade, prognosis, organoprotection, telmisartan.

Статья поступила в редакцию: 20.04.11. и принята к печати: 24.04.11.

Введение

Роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений бесспорна. Физиология этой системы известна уже более 100 лет, и со времен, когда Tigerstedt [1] впервые показал в 1898 году, что экстракт коры почки кролика обладает прогипертензивным действием, наше понимание значения циркулирующей и, особенно, тканевой РАС существенно расширилось. Активация этой системы сопровождается вазоконстрикцией, стимулированием гипертрофии и фиброза миокарда и сосудистой стенки. Стимуляция внутриклеточных сигнальных путей приводит к неблагоприятным процессам ремоделирования структур сосудов, сердца, почек и повышению сосудистой жесткости.

Благоприятный эффект блокирования РАС также четко показан для различных состояний, таких как артериальная гипертензия (АГ), постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), хроническая сердечная недостаточность, инсульт, а также различные стадии поражения почек при АГ и сахарном диабете (СД) [2]. Длительная история клинического применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а в последующем блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА II), постепенно сформировала современное взвешенное понимание места каждой группы препаратов в блокировании РАС и реализации клинического эффекта такого воздействия. Более проблематичным по-прежнему

остается вопрос о сочетанном применении данных групп препаратов, а также о месте прямых ингибиторов ренина, которые находятся еще в стадии изучения.

Блокирование РАС обладает большими преимуществами при целом ряде патологий, в частности для обеспечения органопротекции при терапии АГ [2–3]. В настоящее время доказано, что применение антагонистов рецепторов к ангиотензину II, в частности телмисартана, вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), фиброза миокарда, ремоделирования сосудистой стенки, атеросклеротических поражений, а также способствует восстановлению эндотелиальной функции. В целом, если рассматривать процесс лечения АГ, особенно на ранних стадиях, не только как симптоматическое снижение артериального давления (АД), но как попытку предотвратить или вызвать регресс патологического ремоделирования сердечно-сосудистой системы, то лечение пациентов должно проводиться с обязательным применением блокады эффектов ангиотензина II (АТII). Не случайно именно БРА II были выбраны для проведения единственного на сегодня исследования по профилактике АГ — TROPHY [4]. Выраженный органопротективный эффект и отличная переносимость БРА II сегодня определяют их стремительный рост по частоте назначения в мире, а в некоторых странах рассматривается вопрос об их безрецептурном отпуске наряду со статинами в рам-

ках программ первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Однако ряд эффектов блокады РАС при применении БРА II выходит за рамки не только снижения уровня АД, но и за пределы органопroteкции. Речь идет об антиатеросклеротическом эффекте, о профилактике развития СД, о профилактике нарушений ритма, в частности фибрилляции предсердий, а также о суммарном снижении сердечно-сосудистого риска. Телмисартан (Микардис 80 мг) — первый и единственный БРА II в России, имеющий официально зарегистрированные показания не только «Артериальная гипертензия», но и «Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний».

В связи с этим целью настоящего обзора является не только обобщить данные об особенностях антигипертензивного и органопroteктивного действия Микардиса, но и суммировать его эффекты по влиянию на общую и сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Краткая фармакологическая характеристика телмисартана (Микардиса)

Микардис обеспечивает стойкое, но обратимое связывание с рецепторами к АТII 1-го типа и имеет самое высокое сродство к этим рецепторам среди всех доступных сегодня для клинического применения БРА II. При этом Микардис имеет минимальный аффинитет ко второму типу рецепторов, а также другим рецепторам, участвующим в регуляции АД.

Особенностью Микардиса является его высокая липофильность, благодаря которой достигается хорошее проникновение в органы и ткани и блокирование тканевых эффектов АТII. Еще одной отличительной особенностью является длительный период полувыведения (до 24 часов), что обеспечивает плавность антигипертензивного эффекта и отсутствие синдрома отмены. Длительность эффекта лежит в основе устранения неблагоприятных последствий утренних подъемов АД [3].

Другой важной особенностью молекулы телмисартана, которая активно обсуждается в литературе в течение последних 10 лет, является его способность модулировать так называемые PPAR γ рецепторы, которые сегодня рассматриваются как важнейшая терапевтическая мишень в лечении метаболического синдрома и ожирения и профилактике СД. Активация PPAR γ рецепторов приводит также к повышению уровня адипонектина, противовоспалительному и антиоксидантному эффекту, торможению пролиферации и снижению риска атеросклероза. Эффект стимуляции этих рецепторов описан и для других представителей класса, но для телмисартана он доказан при значительно более низких концентрациях, что сегодня стало широко обсуждаемым преимуществом Микардиса и легло в основу объяснения многих «плеотропных» эффектов [3].

Самый длительный период полувыведения, максимальный объем распределения в тканях и самая высокая степень активации PPAR γ рецепторов позволили при-

числить Микардис к БРА II второго поколения и назвать его «мостом» к созданию принципиально нового класса лекарств с многочисленными эффектами [2].

Антигипертензивная активность — сравнение с другими классами препаратов и с другими БРА II

Среди всех БРА II Микардис имеет максимальную доказательную базу по числу наблюдений в отношении различных сопоставлений с другими препаратами. Длительное перечисление этих исследований и их детальный анализ в рамках данного обзора не имеют смысла. Исходя из общего тезиса о том, что антигипертензивная активность большинства современных антигипертензивных препаратов сопоставима между собой, следует отметить, что по данным офисного изменения АД и его суточного мониторирования в ряде исследований телмисартан превзошел по своей активности лосартан, эпросартан и валсартан [5–7], с ирбесартаном сопоставление не проводилось, а сравнение с олмесартаном дало противоречивые результаты (более слабый антигипертензивный эффект, но более значимое снижение утреннего подъема АД) [8].

Сопоставление с ингибиторами АПФ проводилось более широко, в частности, в таких исследованиях, как PRISMA I и II [9], где были показаны преимущества перед рамиприлом в отношении снижения АД. В менее крупных исследованиях был показан больший эффект в сравнении с сопоставимыми дозами периндоприла, лисиноприла [10–11]. Как и все БРА II, телмисартан во всех исследованиях обладал лучшей переносимостью по сравнению с ингибиторами АПФ.

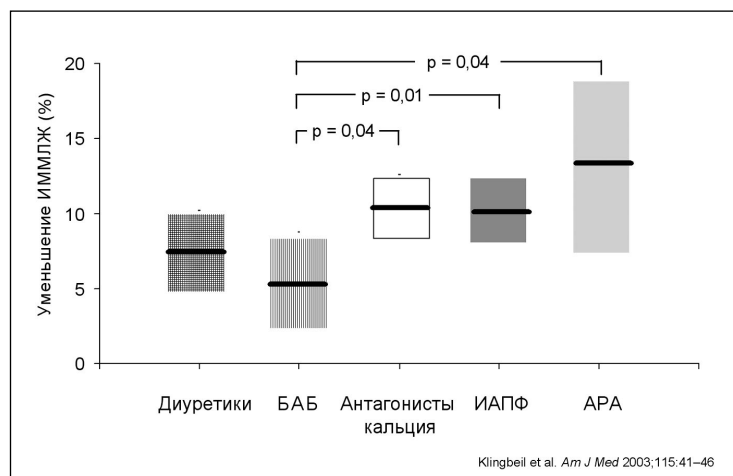
Большинство исследований по сопоставлению эффектов телмисартана с антагонистами кальция и бета-блокаторами показали сопоставимый эффект в отношении снижения АД, это же справедливо в отношении диуретиков [12–14].

Телмисартан и органопroteкция Гипертрофия левого желудочка

Уровень АТII в плазме тесно связан с выраженностью ГЛЖ. Имеющиеся сегодня данные свидетельствуют о том, что регресс ГЛЖ приводит к двукратному снижению риска смертности и, безусловно, является важной задачей лечения больных гипертонической болезнью (ГБ). Помимо влияния на прогноз, уменьшение ГЛЖ сопровождается целым рядом благоприятных последствий: улучшением систолической функции ЛЖ, улучшением параметров диастолического наполнения, изменением баланса вегетативной нервной системы в сторону его нормализации, а также восстановлением чувствительности барорефлекса, уменьшением числа желудочковых нарушений ритма и увеличением коронарного резерва [15].

При появлении БРА II на препараты данной группы возлагались большие надежды в отношении кардиопротективных эффектов. В рамках крупного исследования LIFE (более 9000 больных), которое основной своей целью преследовало анализ прогноза больных ГБ при терапии лосартаном в сравнении с атенололом, также

Рисунок 1. Влияние различных препаратов на гипертрофию левого желудочка



Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; БАБ — бета-адреноблокаторы; ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

оценивался регресс ГЛЖ, и бесспорные преимущества были отмечены у БРА II [16]. Отдаленные результаты этого исследования показали снижение риска внезапной смерти среди тех лиц, кто на фоне терапии лосартаном достиг уменьшения ГЛЖ [17]. Метаанализ 2003 года (рис. 1) еще раз поставил этот класс препаратов на первое место по эффективности в лечении ГЛЖ [18], что определило ГЛЖ как одно из показаний к назначению БРА II в рекомендациях Европейского общества 2007 года [19].

Результаты проводимых нами исследований по сравнению эффектов различных препаратов показали, что наиболее существенное относительное снижение массы миокарда было достигнуто в группах больных, получавших антагонист рецепторов к АП II — телмисартан (рис. 2).

Эффекты телмисартана на ГЛЖ сравнивались с диуретиками (показаны преимущества перед гидрохлортиазидом), бета-блокаторами (более эффективен, чем карведилол) [20].

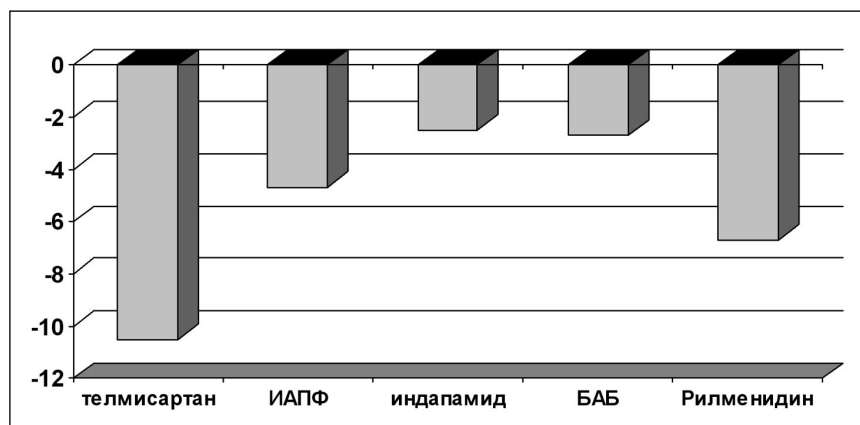
Следует иметь в виду, что динамика индекса массы ЛЖ, безусловно, не отражает всего комплекса структурных изменений миокарда под воздействием лекарственной те-

рапии. Большинство препаратов, снижающих массу ЛЖ, не обладают способностью к обратному развитию фиброза, что приводит к относительному увеличению содержания коллагена в сердечной мышце [21]. В этом отношении теоретически преимуществами должны обладать препараты, обладающие антагонистической активностью к факторам фиброза, — ингибиторы АПФ и антагонисты альдостерона, а также БРА II. В этом аспекте наиболее убедительные данные получены в ходе экспериментальных работ.

Сосудистая жесткость и дисфункция эндотелия

РАС также имеет решающее значение в развитии ремоделирования сосудистого русла. В экспериментальных исследованиях показано, что при моделировании реноваскулярной гипертензии наблюдается выраженная гипертрофия клеток сосудов, тогда как при генетической АГ в большей степени характерно ремоделирование стенки без выраженной гипертрофии [22]. АП II вырабатывается в сосудистой стенке в большом количестве благодаря локальной РАС системе и непосредственно стимулирует гипертрофию гладкомышечных клеток, а также выработку фактора роста фибробластов, трансформирующего

Рисунок 2. Динамика индекса массы миокарда левого желудочка в группах больных, получавших терапию различными классами антигипертензивных препаратов



Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БАБ — бета-адреноблокаторы.

фактора роста 1-бета, ответственных за превращение фибробластов в миофибробласты и продукцию в них коллагена [22]. Он же активирует продукцию эндотелинов. Под действием АТII также происходит активация синтеза фактора роста тромбоцитов β [22]. АТII не только активирует продукцию коллагена, но и взаимодействует с системой коллагеназ, осуществляющих его деградацию. Он может также являться индуктором апоптоза клеток сосудов, являющегося неизменным атрибутом сосудистого ремоделирования.

АТII стимулирует гиперплазию, гипертрофию, а также про- и антиапоптотические эффекты и является регулятором продукции многочисленных ростовых факторов: эндотелина-1, тромбоцитарного ростового фактора, фактора роста фибробластов, инсулиноподобного фактора и TGF- β 1.

РАС, особенно локальная, принимает активное участие в развитии эндотелиальной дисфункции и ускорении процессов атеросклероза в сосудистой стенке. Избыток АТII приводит к повышению оксидативного стресса, увеличению синтеза хемоаттрактантов и молекул адгезии, стимулирующих воспаление. Помимо этого, реализуется протромботическое (индукция тканевого ингибитора плазминогена, агрегации тромбоцитов) и пролиферативное действие АТII. В дальнейшем АТII принимает участие в процессах дестабилизации и разрыва атеросклеротических бляшек, наряду с системным патологическим сосудистым ремоделированием.

С учетом роли РАС в патогенезе ремоделирования сосудистой стенки и благодаря накопленным данным блокаторы этой системы считаются препаратами, обладающими максимальной способностью вызывать регресс изменений в сосудах при АГ [23]. В целом ряде исследований показано, что терапия телмисартаном уменьшает жесткость сосудистой стенки (скорость распространения пульсовой волны). Этот эффект показан как для больных АГ, так и СД [24–25], как при терапии в течение 3 недель, так и при более длительных сроках лечения.

Существует немало потенциальных механизмов, благодаря которым телмисартан способен улучшать функцию эндотелия: снижение продукции свободных радикалов, уменьшение атеросклеротических повреждений, торможение воспаления, снижение инсулинорезистентности. Наиболее ярким клиническим подтверждением благоприятного эффекта было исследование по сравнению телмисартана с рамиприлом (TRENDY) [26], в котором оба препарата способствовали восстановлению функции эндотелия.

Интересно, что улучшение функции эндотелия для телмисартана показано в различных сосудистых бассейнах, в частности недавно было продемонстрировано, что лечение телмисартаном приводит к улучшению сосудистой реактивности и увеличению дистанции ходьбы у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей [27]. Более того, было показано, что терапия телмисартаном может увеличивать число циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов с ишемической болезнью сердца и нормальным уровнем АД (в двойном слепом исследовании) [28].

Телмисартан и ренопротекция

Механизм позитивных эффектов блокады РАС на почечное повреждение также лежит в плоскости гемодинамических эффектов — снижения перфузионного давления и противовоспалительных и антиоксидантных свойств. Нефропротективное действие телмисартана, тесно сопряженное с улучшением эндотелиальной функции, было показано в уже упомянутом исследовании TRENDY [26], в котором лечение телмисартаном уменьшало альбуминурию и приводило к повышению почечного кровотока и снижению почечного сопротивления. Классическим также считается исследование DETAIL [29], которое продемонстрировало преимущества телмисартана в уменьшении и микро-, и макроальбуминурии при СД. Более того, в исследовании AMADEO [30] телмисартан показал способность уменьшать альбуминурию более значимо, чем лосартан.

Заключительным аккордом в цепи исследований, посвященных эффектам телмисартана на почечный континуум, стало исследование VIVALDI [31], в котором 80 мг телмисартана оказывали сопоставимое с валсартаном в дозе 160 мг влияние на уменьшение альбуминурии, динамику скорости клубочковой фильтрации или изменения уровня креатинина плазмы. Череда этих успешных исследований и определила современные показания к назначению телмисартана, включающие замедление нефропатии при СД.

Телмисартан и сердечно-сосудистый прогноз

Благодаря исследованию ONTARGET [32], включающему две независимые программы — ONTARGET и TRANSCEND [33], телмисартан стал наиболее хорошо изученным представителем своего класса в отношении влияния на различного рода жесткие конечные точки, включая все сердечно-сосудистые заболевания и смертность от различных причин. Несмотря на то, что результаты этих исследований нельзя назвать победой класса БРА II перед ингибиторами АПФ, а в отношении их совместного использования результаты этих исследований поставили больше вопросов, чем дали ответов, обнаружение результатов этих крупнейших клинических исследований положило начало использованию БРА II, а именно телмисартана в качестве препарата, обладающего способностью предотвращать ССЗ. На основании результатов исследования ONTARGET мы сегодня можем по-прежнему утверждать, что телмисартан является единственным представителем БРА II, который обладает кардиопротективным эффектом у пациентов высокого риска, а также, будучи не менее эффективным, чем рамиприл, имеет существенно лучшую переносимость.

Заключение

Таким образом, фармакологическая уникальность телмисартана (Микардиса) обеспечивает его более сильный и длительный антигипертензивный эффект в сравнении с другими препаратами, включая сартаны. Доказано и то, что Микардис обладает и значимым ренопротективным и кардиопротективным эффектами и способен уменьшать сердечно-сосудистую смертность.

Это открывает новые перспективы использования Микардиса 80 мг не только как эффективного средства для лечения 1–2 степени АГ в качестве монотерапии, но и для признания Микардиса базовым препаратом в комбинированной терапии АГ, СД и при лечении пациентов высокого риска [34]. Иными словами, эффект от назначения Микардиса 80 мг измеряется сегодня не только в миллиметрах ртутного столба, но и в числе спасенных жизней, что является важнейшей стратегией в лечении пациентов в нашей ежедневной практике.

Литература

1. Tigerstedt R., Bergman P.G. Nierre und Kreislauf // Skand. Arch. Physiol. — 1898. — Vol. 8. — P. 223–271.
2. Kurtz T.W., Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers // Hypertens. Res. — 2009. — Vol. 32, № 10. — P. 826–834.
3. Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S. et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan // Vasc. Health Risk Manag. — 2010. — Vol. 6. — P. 113–33.
4. Nesbitt S.D., Julius S., Leonard D., Egan B.M., Grodzinski M., TROPHY study investigators. Is low-risk hypertension fact or fiction? Cardiovascular risk profile in the TROPHY study // Am. J. Hypertens. — 2005. — Vol. 18, № 7. — P. 980–985.
5. Derosa G., Ragonesi P., Mugellini A., Ciccarelli L., Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type II diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study // Hypertens. Res. — 2004. — Vol. 27, № 7. — P. 457–464.
6. Mallion J.M., Siché J.P., Lacourcière Y., the telmisartan blood pressure monitoring group. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension // J. Hum. Hypertens. — 1999. — Vol. 13, № 10. — P. 657–664.
7. Smith D.H., Cramer M.J., Neutel J.M., Hettiarachchi R., Koval S. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies // Blood Press. Monit. — 2003. — Vol. 8, № 3. — P. 111–117.
8. Sasaki T., Noda Y., Yasuoka Y. et al. Comparison of the effects of telmisartan and olmesartan on home blood pressure, glucose, and lipid profiles in patients with hypertension, chronic heart failure, and metabolic syndrome // Hypertens. Res. — 2008. — Vol. 31, № 5. — P. 921–929.
9. Lacourcière Y., Neutel J.M., Davidai G., Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring // Am. J. Hypertens. — 2006. — Vol. 19. — P. 104–112.
10. Nalbantgil I., Nalbantgil S., Özerkan F. et al. The efficacy of telmisartan compared with perindopril in patients with mild-to-moderate hypertension // Int. J. Clin. Pract. — 2004. — Vol. 58, № 145. — P. 50–54.
11. Neutel J.M., Frishman W.H., Oparil S., Papademetriou V., Guthrie G. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension // Am. J. Ther. — 1999. — Vol. 6, № 3. — P. 161–166.
12. Galzerano D., Tammaro P., del Viscovo L. et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study // Am. J. Hypertens. — 2005. — Vol. 18, № 12, Pt. 1. — P. 1563–1569.
13. Lacourcière Y., Lenis J., Orchard R. et al. A comparison of the efficacy and duration of action of the angiotensin II receptor blocker telmisartan to amlodipine // Blood Press. Monit. — 1998. — Vol. 3, № 5. — P. 295–302.
14. Derosa G., Cicero A.F.G., Bertone G. et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study // Clin. Ther. — 2004. — Vol. 26, № 8. — P. 1228–1236.
15. Dahlöf B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients — a metaanalysis of 109 treatment studies // Am. J. Hypertens. — 1992. — Vol. 5, № 2. — P. 95–110.
16. Dahlöf B., Zanchetti A., Diez J. et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy // J. Hypertens. — 2002. — Vol. 20, № 9. — P. 1855–1864.
17. Wachtell K., Okin P.M., Olsen M.H. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study // Circulation. — 2007. — Vol. 116, № 7. — P. 700–705.
18. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P., Messerli F.H., Schmieder R.E. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // Am. J. Med. — 2003. — Vol. 115, № 1. — P. 41–46.
19. Mansia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Blood Press. — 2007. — Vol. 16, № 3. — P. 135–232.
20. Galzerano D., Tammaro P., Cerciello A. et al. Freehand three-dimensional echocardiographic evaluation of the effect of telmisartan compared with hydrochlorothiazide on left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate hypertension: a multicentre study // J. Hum. Hypertens. — 2004. — Vol. 18, № 1. — P. 53–59.
21. Weber K.T., Sun G., Campbell S.E. Structural remodelling of the heart by fibrosis tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides // Eur. Heart J. — 1995. — Vol. 16, Suppl. 1. — P. 80–85.
22. Rosendorff C. Vascular hypertrophy in hypertension: role of the renin-angiotensin system // Mt. Sinai. J. Med. — 1998. — Vol. 65, № 2. — P. 108–117.
23. Chrysant S.G. Vascular remodeling: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors // Am. Heart J. — 1998. — Vol. 135, № 2, Pt. 2. — P. S21–S30.
24. Asmar R., Gosse P., Topouchian J., N'etela G., Dudley A., Shepherd G.L. Effects of telmisartan on arterial stiffness in type 2 diabetes patients with essential hypertension // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2002. — Vol. 3, № 3. — P. 176–180.
25. Uchida H., Nakamura Y., Kaihara M. et al. Practical efficacy of telmisartan for decreasing morning home blood pressure and pulse wave velocity in patients with mild-to-moderate hypertension // Hypertens. Res. — 2004. — Vol. 27, № 8. — P. 545–550.
26. Schmieder R.E., Delles C., Mimran A., Fauvel J.P., Ruilope L.M. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30, № 6. — P. 1351–1356.
27. Zankl A.R., Ivandic B., Andrassy M. et al. Telmisartan improves absolute walking distance and endothelial function in patients with peripheral artery disease // Clin. Res. Cardiol. — 2010. — Vol. 99, № 12. — P. 787–794.
28. Wago T., Yoshimoto T., Akaza I. et al. Improvement of endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes after treatment with telmisartan // Hypertens. Res. — 2010. — Vol. 33, № 8. — P. 796–801.
29. Bakris G., Burgess E., Weir M., Davidai G., Koval S., AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy // Kidney Int. — 2008. — Vol. 74, № 3. — P. 364–369.
30. Symeonides P., Koulouris S., Triantafyllou K. et al. Favourable pleiotropic effects of ramipril and telmisartan on vascular endothelium of diabetics // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45, Suppl. A. — P. 428A109.
31. Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S., Böger R.H., Wanner C. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23, № 10. — P. 3174–3183.
32. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, № 15. — P. 1547–1559.
33. Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al., 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. — Vol. 372, № 9644. — P. 1174–1183.
34. Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S. et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan // Vasc. Health Risk Manag. — 2010. — Vol. 6. — P. 113–133.