

Клинические преимущества телмисартана: особенности фармакокинетики, фармакодинамики и возможности контроля артериального давления в течение суток

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Елена Анатольевна Смолярчук²,
Ольга Валентиновна Бондарец¹, Елена Евгеньевна Павлеева¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Рассмотрены особенности фармакокинетики блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана, благодаря которым он имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами группы блокаторов рецепторов ангиотензина II и представителями других классов антигипертензивных препаратов. Особое внимание уделено длительному периоду полувыведения телмисартана, который сохраняет его действие значимым более 24 ч, что особо важно для контроля артериального давления (АД) в ранние утренние часы. Представлены данные исследований, демонстрирующих, что избыточные подъемы АД в ранние утренние часы увеличивают риск сердечно-сосудистых и cerebrovasкулярных осложнений. Рассмотрены результаты сравнительных исследований телмисартана с использованием суточного мониторинга АД, свидетельствующие о его преимуществах в контроле АД в течение суток.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, утренние подъемы артериального давления, приверженность к лечению, телмисартан.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Бондарец О.В., Павлеева Е.Е. Клинические преимущества телмисартана: особенности фармакокинетики, фармакодинамики и возможности контроля артериального давления в течение суток. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):550-557. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-550-557>

Clinical Advantages of Telmisartan: Features of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Effects on the Daily Blood Pressure Profile

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Elena A. Smolyarchuk², Olga V. Bondarec¹, Elena E. Paleeva¹

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The features of the pharmacokinetics of the angiotensin II receptor blocker telmisartan are considered. Thanks to these features it has a number of advantages in comparison with other angiotensin II receptor blockers and antihypertensive drugs from other classes. Particular attention is paid to the long half-life of telmisartan, which retains its effect for more than 24 hours. This is especially important for controlling blood pressure (BP) in the early morning hours. Data from studies demonstrating that excessive BP rises in the early morning hours increase the risk of cardiovascular and cerebrovascular complications are presented. The results of comparative studies of telmisartan using the ambulatory BP monitoring, which testify to its advantages in BP control within 24-hours, are considered.

Keywords: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, morning blood pressure surge, adherence to treatment, telmisartan.

For citation: Ostroumova O.D., Smolyarchuk E.A., Bondarec O.V., Paleeva E.E. Clinical Advantages of Telmisartan: Features of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Effects on the Daily Blood Pressure Profile. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):550-557. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-550-557

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 17.08.2017

Accepted / Принята в печать: 22.08.2017

Введение

Одними из основных средств, применяемых для лечения артериальной гипертензии (АГ), являются селективные блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) 1 типа [1,2]. К представителям этого класса относятся лозартан, эпросартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан, олмесартан [3]. При ряде общих свойств (например, механизм действия) между ними имеются и различия, имеющие принципиальные значения для клинической практики.

Особенности фармакокинетики телмисартана

По фармакокинетическим свойствам БРА делятся на две группы – активные лекарственные вещества и пролекарства [3,4]. Например, телмисартан и валсартан являются активными лекарственными формами. Кандесартан и лозартан представляют собой пролекарства и становятся активными препаратами после ряда метаболических превращений в печени. Поскольку процесс превращения пролекарств в свои активные формы происходит в печени, у пациентов с заболеваниями гепато-билиарной системы он нарушен и, следовательно, эффективность таких лекарственных средств снижается. В то же время эффективность активных лекарственных форм у таких больных не изменена. Считается, что именно они должны быть препаратами выбора для лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.

Различаются препараты и по длительности блокады рецепторов. Так, телмисартан обеспечивает селективную и самую длительную блокаду AT_1 рецепторов [3,4]. Телмисартан не обладает сродством к AT_2 рецепторам, а также к рецепторам ацетилхолина, адеинозина, катехоламинов, дофамина, гистамина, серотонина. Имея двойную бензимидазоловую структуру, телмисартан является эффективным и высоко селективным антагонистом AT_1 рецепторов к ангиотензину. Структура телмисартана определяет его высокую аффинность к рецепторам и фармакокинетические свойства [5]. Кроме того, высокая липофильность телмисартана облегчает его проникновение в ткани. Объем распределения в организме также различается для разных БРА: например, у телмисартана он значительно больше, чем у других блокаторов AT_1 -рецепторов, и составляет примерно 500 л (табл. 1). Большой объем распределения гарантирует, что телмисартан проникает в ткани, блокируя не только системную, но и местную (тканевую) ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Поскольку стимуляция AT_1 рецепторов активирует ряд патологических процессов, в т.ч. клеточную гипертрофию и фиброз, блокада AT_1 в тканях способствует уменьшению поражения органов-мишеней [3,4].

Период полувыведения различается у разных представителей класса БРА [3,4]. Самый большой он у телмисартана (табл. 1). Клиническое значение данной фармакокинетической характеристики очень велико: именно период полувыведения во многом определяет длительность действия антигипертензивного средства. В клинической практике о длительности действия антигипертензивного препарата судят по отношению остаточной (то есть через 24 ч после приема последней дозы) к пиковой (максимальное действие в момент максимальной концентрации препарата в крови) активности. При приеме 1 р/д телмисартан обеспечивает клинически значимое снижение остаточного (то есть через 24 ч после приема последней дозы) систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), сравнимое со снижением артериального давления (АД) на пике действия. Так, для дозы 40 мг отношение остаточного к пиковому снижению АД составляет 66% (САД) и 100% (ДАД), а для дозы 80 мг – 92% (САД) и 100% (ДАД). Для эффективного действия в течение 24 ч необходимо, чтобы к концу 24-часового периода действия сохранялось не менее 50% пиковой активности. Длительность действия более 24 ч представляется желательной, так как многие пациенты случайно запаздывают с приемом очередной дозы, а то и вовсе забывают ее принять. Крайне важна эта «сверхдлительность» действия (более 24 ч) и для борьбы с утренними подъемами АД, что будет подробнее рассмотрено далее. Если антигипертензивный препарат не сохраняет в полной мере свою эффективность на всем протяжении периода действия, в результате в утренние часы АД может не контролироваться, даже если офисное АД нормальное [1-4].

Пути выведения из организма – еще одно отличие БРА между собой. Препараты с преимущественно печеночной элиминацией (например, телмисартан), не требуют коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью. Так, только 1% телмисартана экскретируется почками, в то время как у других представителей класса БРА через почки выводится до 50% введенной дозы [3,4].

Фармакокинетика телмисартана у пожилых (≥ 65 лет) не отличается от кинетики у более молодых пациентов; препарат не кумулирует. Из этого следует, что возрастные изменения функции печени не влияют на клиренс телмисартана. Хотя у женщин плазменная концентрация телмисартана выше, это не влияет на его антигипертензивное действие и не увеличивает риск побочных эффектов [3,4].

Следует обратить внимание, что телмисартан не метаболизируется цитохромом печени P450, ферментом, необходимым для окислительного метаболизма многих лекарств. Таким образом, он практически не взаимодействует с препаратами, метаболизирующимися по

Table 1. Pharmacokinetics of angiotensin II receptor blockers

Таблица 1. Фармакокинетика блокаторов рецепторов к ангиотензину II

Вещество	Эпросартан	Лозартан	Валсартан	Ирбесартан	Кандесартан	Телмисартан	Олмесартан	Азилсартан
Пролекарство (активный метаболит)	Нет	Да (14%)	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да
Блокада рецепторов	Конкурентная	Конкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная
Биодоступность, %	13	33	25	60-80	42	43	26	60
Воздействие пищи	Нет	Минимальное	До 40-50%	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Максимальная концентрация, ч	1-2	1/3-4	1-2	2	3-4	1-5	1-2	1,5-3
T _{1/2} , ч	5-9	6-9	6-7	11-15	5-10	24	13	11
Связывание с белками, %	98	98,7-99,8	95	90	99,8	99	99	99
Объем распределения, л	13	34/12	16-17	53-93	9,1	500	17,1	16
Взаимодействие с цитохромом P450	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Да
Выведение (печень/почки), %	61/37	50/43	70/30	80/20	67/33	98/2	60/40	55/42
Основная доза, мг/сут	600-800	50-100	80-160	150-300	8-16	40-80	10-40	20-80
T _{1/2} – период полувыведения								

этому механизму. Это крайне важный факт для клинической практики, поскольку по зарубежным данным среди пациентов, умерших в результате побочных действий лекарственных средств (а это 4% от всех летальных исходов!), приблизительно 30% умерли в результате их взаимодействия [3,4].

Влияние телмисартана на суточный профиль артериального давления

Особое внимание следует уделить продолжительности действия телмисартана, превышающей 24 ч [3,4]. Как известно, АД снижается во время сна и быстро повышается перед пробуждением [1,2,6]. Максимальные значения отмечаются после пробуждения и начала повседневной активности. Именно на время утреннего подъема АД и приходится максимальное число различных сосудистых осложнений. Так, между 6:00 и 12:00, по сравнению с другим временем суток, на 40% повышается относительный риск инфаркта миокарда, на 29% – риск внезапной сердечной смерти, на 49% – относительный риск инсульта [7]. Именно с избыточным утренним повышением АД во многом связывают более чем трехкратный риск возникновения инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца и внезапной смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в первые часы после пробуждения и подъема с постели [8,9]. Фрамингемское эпидемиологическое исследование показало, что время максимального риска внезапной смерти приходится на утренние часы (с 7:00 до 9:00), минимального риска – на период с 9 до 13 ч. Риск внезапной смерти в утренние часы в сред-

нем на 70% выше по сравнению с оставшимся периодом суток [10].

Частота развития инфаркта миокарда у лиц разного возраста и пола, с наличием и отсутствием ишемической болезни сердца также имеет пик в утренние часы. Например, в исследовании ISAM наибольшее число инфарктов миокарда наблюдалось между 6 и 12 часами дня [11]. А по данным TRIMM study относительный риск инфаркта миокарда в первые 3 ч после пробуждения составляет 2,7 (95% доверительный интервал 2,3-3,1) по отношению к другим часам за сутки [12]. Авторы сообщают, что по результатам исследования, 28% инфарктов миокарда происходят в первые 3 ч после пробуждения [12]. У пациентов со стабильной стенокардией до 40% эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда приходится на период с 6:00 до 12:00 и составляет 46% всего времени ишемии за сутки.

Выявлено также, что пик развития мозговых инсультов, как ишемических, включая транзиторные ишемические атаки, так и геморрагических, приходится на утро (между 6:00 и 12:00) [13]. Эти данные получены по результатам мета-анализа, включавшего 31 исследование, и охватывают в общей сложности 11816 случаев инсультов [13]. Утренние подъемы АД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивают риск инсульта на 22% [14]. Kario K. и соавт. [15] при длительном наблюдении за больными АГ выявили положительную корреляционную связь между частотой мозговых инсультов и величиной утреннего подъема АД, при этом степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного АД и ряда других показателей. По мне-

нию авторов, этот показатель является независимым и прогностически значимым фактором в развитии церебральных осложнений [15]. Японские ученые наблюдали за 519 пожилыми больными с АГ (средний возраст 72 года; длительность наблюдения в среднем 41 мес) после проведения суточного мониторирования АД (СМАД). Величину утреннего подъема АД рассчитывали как «среднее САД в первые 2 ч после пробуждения минус среднее САД за час, в который регистрировался минимальный уровень АД». В группу лиц с избыточным утренним подъемом АД вошли 53 больных с максимальными значениями величины утреннего подъема АД (>55 мм рт.ст.). Авторы обнаружили, что распространенность множественных «немых» инфарктов головного мозга по данным исходной магнитно-резонансной томографии составила 57% в группе лиц с избыточным утренним подъемом АД, и 33% – в группе без избыточного утреннего подъема АД ($p < 0,001$). Частота инсульта за период наблюдения составила 19% и 7,2%, соответственно ($p = 0,004$). При этом различия оставались статистически значимыми после поправки на возраст и уровень САД за 24 ч. Выявленное ночное снижение АД (снижение ночного САД на 20% и более от дневного уровня) не ассоциировалось с риском инсульта после поправки на наличие избыточного утреннего подъема АД. По мнению авторов, избыточное снижение АД ночью менее опасно, чем его избыточный подъем в утренние часы. Среди лиц с наиболее выраженным ночным падением уровня АД 60% инсультов происходило утром, 30% – ночью. Среди всех остальных участников 46% инсультов регистрировалось в утренние часы, 7,75% – в ночные [15].

На основании этого и других исследований высказывается предположение, что одним из факторов, вызывающих развитие инсульта, является избыточное повышение САД в утренние часы [15–17]. Такое повышение АД может создавать дополнительное напряжение на сосудистую стенку, вызывая увеличение и повреждение атеросклеротической бляшки. Известно, что избыточная активность симпатической нервной системы может способствовать развитию сосудистого спазма. Кроме того, эти изменения сопровождаются гиперактивностью тромбоцитов, повышением вязкости крови, усилением коагуляции и снижением фибринолитических свойств крови [16, 17].

При этом даже если офисное АД нормальное, в ранние утренние часы АД часто бывает повышенным. Представляют интерес результаты двух исследований: анализ АД методом мониторирования АД в домашних условиях (исследование ACAMPA) в Испании у 290 больных с АГ, получающих антигипертензивную терапию, и исследование J-MORE (Jichi Morning-Hypertension Research) у 1027 больных с АГ, также находящихся на антигипертензивной терапии [18, 19].

Оба исследования продемонстрировали, что у 60% больных с АГ, у которых лечение представляется достаточно эффективным, в утренние часы АД остается повышенным.

Высказывается предположение, что эффективный контроль величины утреннего подъема АД с помощью антигипертензивных препаратов, вероятно, сможет улучшить прогноз больных АГ за счет снижения частоты развития осложнений, прежде всего мозговых инсультов [15]. По мнению Kaplan N. [20] использование показателя величины утреннего подъема АД с целью контроля эффективности антигипертензивной терапии может позволить значительно снизить риск коронарных и цереброваскулярных осложнений.

Хотя необходимо учитывать, что этот показатель имеет и определенные ограничения, поскольку он взаимосвязан с уровнем ночного АД (обычно, чем ниже ночное АД, тем выше величина утреннего подъема), имеются этнические различия в прогностическом значении этого показателя [21], воспроизводимость данного показателя не столь высока.

Коррекция избыточного утреннего подъема АД в процессе лечения АГ будет способствовать профилактике серьезных жизненно опасных осложнений. К сожалению, следует отметить, что в утренние часы медикаментозный контроль повышенного АД у большинства пациентов осуществляется недостаточно эффективно.

Влияние антигипертензивной терапии на утренний подъем АД тщательно изучается. На сегодняшний день представляется, что предпочтительным является применение таких антигипертензивных препаратов, длительность действия которых превышает 24 ч. Поскольку важнейшим патогенетическим звеном избыточно резкого утреннего подъема АД является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [22], особый интерес вызывают БРА сверхдлительного действия, например, телмисартан. В большом количестве клинических исследований телмисартана широко применялся метод СМАД – наиболее достоверный метод оценки АД [1, 2]. В настоящее время имеется большой массив данных, прежде всего, сравнительных исследований, в которых подтверждены преимущества телмисартана над рядом других антигипертензивных препаратов в контроле АД в течение всех суток, в том числе в ранние утренние часы. Имеются данные о преимуществах телмисартана над ингибиторами АПФ (в течение всех суток и в течение последних 6–8 ч) [23–27], над первыми представителями класса БРА (как в течение всех суток, так и в последние 6 ч) [28–34], дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином (в течение всех суток, в последние 4 ч) [35, 36], диуретиком гидрохлоротиазидом во все анализируемые временные интервалы [37] и бета-адреноблокатором карведилолом [38].

Антигипертензивная эффективность телмисартана

Антигипертензивная эффективность телмисартана в течение суток в реальной клинической практике изучалась, в частности, в исследовании MICCAT-2 (MICARDIS Community Access Trial), в котором участвовали 1615 пациентов с АГ [33,39]. Для объективизации полученных результатов использовался метод СМАД. Исходно назначался телмисартан в дозе 40 мг, через 2 нед доза увеличивалась до 80 мг при офисном АД $\geq 140/85$ мм рт.ст., через 4 нед при необходимости добавлялся гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг, и через 4 последующие нед у пациентов анализировался достигнутый антигипертензивный эффект. Снижение уровня офисного САД/ДАД у 675 пациентов, ранее не лечившихся, и у 940, ранее лечившихся, составило -23/-12 и -17/-10 мм рт.ст., соответственно. По результатам СМАД среднесуточное АД уменьшилось на 16,8/11,4 мм рт.ст. у лиц с первоначальным уровнем АД в течение суток $\geq 130/85$ мм рт.ст. В целом на заключительном визите исследования MICCAT-2 у 79% пациентов был достигнут контроль АД по данным его офисного измерения и у 70% – при проведении СМАД. Контроль АД в течение суток на фоне приема телмисартана также сопровождался значимым снижением АД в ранние утренние часы, наиболее «уязвимом» времени для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: -11,5/-7,0 мм рт.ст. в целом по группе, на -17,2/-10,1 мм рт.ст. – у 95 пациентов с исходно высоким уровнем АД в утренние часы (>30 мм рт.ст.) [33,39].

В многоцентровых рандомизированных исследованиях PRISMA I и II с помощью СМАД сравнивали антигипертензивную эффективность телмисартана в дозе 40-80 мг/сут и рамиприла в дозе 2,5-10 мг/сут у пациентов с АГ 1-2 степени [23,24]. Оба препарата назначали 1 р/сут утром, период наблюдения составил 14 нед. В конце периода наблюдения среднесуточное АД снизилось на 14,8/9,9 мм рт.ст. в группе телмисартана, что было значимо больше такового в группе пациентов, принимавших рамиприл (-7,9/-5,4 мм рт.ст.) [23,24]. Особое внимание исследователей было уделено динамике АД в последние 6 ч временного интервала дозирования препаратов для оценки их влияния на АД в ранние утренние часы, которые, как было рассмотрено выше, ассоциируются с повышенным риском развития острых коронарных и церебрососудистых катастроф. У пациентов, лечившихся телмисартаном, в последние 6 ч действия препарата выявлено значимо большее снижение АД в отличие от пациентов группы рамиприла (-12,7/-8,8 и -7,9/-5,4 мм рт.ст., соответственно; $p<0,05$).

В исследовании Fogari R. и соавт. [25] у 160 пожилых (61-75 лет) больных с АГ (среднее САД/ДАД на мо-

мент включения – 164/102 мм рт.ст.) сравнивали эффективность комбинаций телмисартана 80 мг или лизиноприла 20 мг с гидрохлоротиазидом 12,5 мг. Период наблюдения составил 24 нед. В группе телмисартана обнаружено значимо большее снижение САД в целом за сутки, в дневные и ночные часы, а также в ранние утренние часы. Сходные результаты отмечены и для ДАД. Процент достижения целевых уровней среднесуточного САД (<140 мм рт.ст.) также был значимо больше в группе телмисартана (79,8%) по сравнению с группой лизиноприла (73,1%; $p<0,001$).

Эффективность телмисартана в дозах 40 мг и 80 мг также сравнивали с таковой у эналаприла в дозе 20 мг [26]. Это было многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах продолжительностью 12 нед, в котором приняли участие 440 больных с АГ 1-2 степени. Снижение АД на фоне лечения телмисартаном было значимо большим по сравнению с эналаприлом уже через 4 нед, и эти различия еще увеличились в конце периода наблюдения (через 12 нед). Имеются данные о преимуществах телмисартана в контроле АД в ранние утренние часы и над другими ингибиторами АПФ [27].

В других сравнительных клинических исследованиях также продемонстрированы антигипертензивные преимущества применения телмисартана среди представителей класса БРА по продолжительности и силе воздействия, особенно, в ранние утренние часы, и даже в случае пропуска приема препарата [28-34]. Так, например, в многоцентровом рандомизированном исследовании SMOOTH [29] проводили оценку эффективности и безопасности использования телмисартана и у пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом или наличием ожирения. При комбинированном применении телмисартана в дозе 80 мг и гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг в течение 6 нед были выявлены преимущества телмисартана в контроле АД в течение суток и в ранние утренние часы при хорошей переносимости и отсутствии изменений метаболических параметров [29]. В мета-анализе Neutel J.M. и соавт. [28] пяти многоцентровых исследований методом СМАД сравнивали антигипертензивное действие телмисартана, других БРА и амлодипина. Телмисартан в дозе 80 мг значимо превосходил по антигипертензивной эффективности первых представителей класса БРА (на основании среднесуточных значений САД и ДАД).

В проспективном исследовании ATHOS у 1000 пожилых пациентов старше 60 лет с изолированной систолической АГ оценивали суточный профиль АД после 6 нед использования телмисартана в дозе 40-80 мг с ГХТ 12,5 мг в сравнении с амлодипином в суточной дозе 5-10 мг с ГХТ 12,5 мг [36]. Снижение САД в последние 6 ч от времени приема этих препаратов было более выражено в группе телмисартана (-18,3 и -17,4 мм

рт.ст., соответственно). Кроме того, процент достижения целевых значений САД в течение суток в группе телмисартана был выше (65,9%) в сравнении с амлодипином (58,3%; $p=0,012$). Это очень важный факт для клинической практики, поскольку амлодипин также действует более 24 ч, имея самый большой период полувыведения в классе дигидропиридиновых антагонистов кальция [3]. В двойном слепом исследовании Lascoursière Y. и соавт. [36] продолжительностью 12 нед участвовали 232 пациента с АГ 1-2 степени. Они были рандомизированы на прием телмисартана 40 мг (с титрацией дозы при необходимости до 120 мг) или амлодипина 5 мг (с титрацией дозы в случае необходимости до 10 мг) или плацебо. Для контроля антигипертензивной эффективности препаратов в данном исследовании использовали СМАД. По сравнению с амлодипином в группе телмисартана зафиксировано значимо большее снижение САД в течение суток (разница между группами составила 26%) и диастолического АД в ранние утренние часы (разница между группами – 40%) [36].

Таким образом, телмисартан эффективнее контролирует АД на протяжении всех суток и в ранние утренние часы по сравнению со многими представителями всех основных классов антигипертензивных препаратов.

Длительность действия телмисартана, превышающая 24 ч, имеет очень большое значение и в случае пропуска приема/запаздывания с приемом очередной дозы антигипертензивных препаратов, что часто встречается в клинической практике. К сожалению, приверженность к лечению у больных с АГ далека от идеальной [40,41]. В узком смысле при лечении АГ под приверженностью подразумевают корректный прием назначенных препаратов (не менее 80% должного) [40,41]. Прием некорректной дозы антигипертензивных препаратов или их прием в некорректное время, пропуски в приеме и/или отказ от лечения представляют собой различные формы нарушения приверженности [40]. Как правило, наиболее частым вариантом плохой комплаентности является прием недостаточных доз лекарств и пропуски приема в течение 1-3 дней [40,41]. А ведь связь между успехом в лечении АГ и приверженностью больного к терапии абсолютно очевидна и не вызывает сомнений [40,42]. Однако, несмотря на осознание важности соблюдения режима лечения и врачами, и пациентами, проблема приверженности к терапии остается нерешенной [40]. В настоящее время приходится констатировать, что около половины назначенных лекарственных препаратов при хронических заболеваниях, в том числе и при АГ, реально не принимаются пациентами [41]. Так, для пациентов с АГ приверженность к терапии составляет не более 50-60% [44]. Отсутствие приверженности к терапии, естественно, ас-

социируется с повышением риска потери контроля АД (на 41%), с увеличением риска инфаркта миокарда (на 15%) и инсульта (на 22%) [45,46]. За счет этих осложнений стоимость ведения пациента увеличивается на 43,7% [47]. Кроме того, в случае приверженности к антигипертензивной терапии менее 50% в 1,4 раза увеличиваются смертность и частота госпитализаций по сравнению с приверженностью более 80% [48].

В 2017 г. на российском фармацевтическом рынке появился препарат Телмиста® (телмисартан производителя АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения). Препарат зарегистрирован по показаниям: АГ и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [49]. В инструкции по применению препарата отмечено, что у пациентов, страдающих АГ, телмисартан снижает САД и ДАД, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений. Телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Начало гипотензивного действия отмечается в течение 3 ч после первого приема телмисартана. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч. Выраженный антигипертензивный эффект обычно развивается через 4-8 нед после регулярного приема [49].

На препарате Телмиста® было проведено исследование терапевтической эквивалентности с оригинальным телмисартаном [50]. В сравнительное рандомизированное открытое контролируемое пострегистрационное клиническое исследование были включены 69 пациентов. С целью оценки эффективности терапии в обеих группах были проанализированы доля пациентов, достигших целевого АД через 8 и 12 нед после начала терапии, частота гипертонических кризов через 8 и 12 нед после начала терапии, оценка качества жизни пациента по анкете ВКНЦ в модификации ИГМА (2000 г.). Оценка частоты гипертонических кризов проводилась по ретроспективному анализу контрольных листов обращения в службу скорой медицинской помощи. Доля пациентов, достигших целевого АД, рассчитывалась как процент пациентов, достигших целевого АД, в каждой группе. В качестве целевого уровня АД было принято считать уровень САД <140 мм рт.ст. и/или ДАД <90 мм рт.ст. Значимых различий между группами по среднему уровню САД, ДАД и частоте сердечных сокращений как на исходном уровне, так и в результате лечения не выявлено. Процент пациентов, достигших целевого АД через 8 нед после начала терапии, также значимо не различалось между группами. В 1-й группе через 12 нед терапии у 32 (94,1%) пациентов было достигнуто целевое АД, причем по уровню САД – у 33 (97,1%) пациентов, а по уровню ДАД – у 32

(94,1%) пациентов. Во 2-й группе через 12 нед терапии у 34 (97,1%) пациентов было достигнуто целевое АД: причем по уровню САД целевые значения были достигнуты у 34 (97,1%) пациентов, а по уровню ДАД – у 35 (100%). Все эти различия также оказались статистически не значимы [50].

Гипертонические кризы через 8 нед после начала терапии в 1-й группе имели место у 2-х пациентов, во 2-й группе – у 3-х. Через 12 нед после начала терапии в обеих группах гипертонических кризов не отмечено. Следовательно, отсутствие значимых различий по всем анализируемым в данном исследовании критериям эффективности антигипертензивного лечения позволяет говорить о сопоставимой терапевтической эффективности обоих препаратов [50].

Анкетирование показало, что лекарственная терапия изучаемым (Телмиста®; KRKA, Словения) и референтным препаратом телмисартана (Микардис; Берингер Ингельхайм, Германия) в течение 12 нед привела к значимому улучшению качества жизни пациентов с АГ. При этом статистически значимых различий между группами на всех визитах не было. Пациентов, прекративших терапию по причинам, связанным с безопасностью терапии, не было ни в одной из групп. Приверженность терапии препаратом Телмиста® составила 99% [50]. По результатам исследования показателей АД и анкетирования качества жизни (оценка качества жизни пациента по анкете ВКНЦ в моди-

фикации ИГМА, 2000 г.), данных по переносимости препарата авторы сделали вывод о сопоставимой эффективности и безопасности лекарственных сравниваемых препаратов телмисартана [50].

Закключение

Представитель класса БРА телмисартан является современным и эффективным антигипертензивным препаратом, который имеет ряд преимуществ по сравнению с другими представителями класса БРА и иных основных классов АГП. Длительный период полувыведения (более 20 ч) сохраняет действие препарата значимым до 48 ч, что особо важно для контроля АД в опасные утренние часы и для ситуаций со смещением приема очередной дозы лекарственного средства. Телмиста® (телмисартан, производство KRKA, Словения) может с успехом применяться для снижения риска коронарных и цереброваскулярных событий у широкого круга пациентов с АГ, в том числе, имеющих высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией KRKA, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help in publication of the article was provided by KRKA Company, but it did not affect their own opinion of the authors.

References / Литература

1. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Clinical Guidelines). Kardiologicheskij Vestnik. 2015;X(1):3-30. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации. Кардиологический Вестник. 2015;X(1):3-30].
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 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). Hypertens J. 2013;31:1281-357.
3. Kukes V.G., Sychev D.A., eds. Clinical Pharmacology. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.) [Кукес В.Г., Сычев Д.А., ред. Клиническая фармакология. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2015].
4. Wiene W., Haul N., van Meel J.C.A., et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. Br J Pharmacol. 1993;110(1):245-52.
5. Kakuta H., Sudoh K., Sasamata M., Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: Comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. Int J Clin Pharmacol Res. 2005;25:41-6.
6. White W.B. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. J Hypertens. 2003;21 (Suppl 6):S9-S15.
7. Peixoto A.J., White W.B. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. Kidney Int. 2007;71(9):855-60.
8. Willich S.N. Circadian variation and triggering of cardiovascular events. Vasc Med. 1999;4:41-9.
9. Argentino C., Toni D., Rasura M., et al. Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. Stroke. 1990;21:387-9.
10. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. Am J Cardiol. 1987;60:801-6.
11. Weber M.A., Fodera S.M. Circadian variations in cardiovascular disease: chronotherapeutic approaches to the management of hypertension. Rev Cardiovasc Med. 2004;5:148-55.
12. Willich S.N., Lewis M., Lowel H., et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1993;329:1684-90.
13. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. Stroke. 1998;29:992-6.
14. Kario K., Shimada K., Pickering T.G. Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 2003;42(Suppl 1):S87-91.
15. Kario K., Pickering T. G., Umeda Y., et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. Circulation. 2003;107:1401-6.
16. Shevchenko O. P., Prassonisi E. A., Yakhno N. N., Parfenov V.A. Arterial hypertension and cerebral stroke. Moscow: Reaffirm; 2001. (In Russ.) [Шевченко О.П., Паскуничи Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М.: Реафарм; 2001].
17. Slergiou G.S., Vemmos K.N., Pliarchopoulou K.M., et al. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. Stroke. 2002;33:1480-6.
18. RedChn J., Roca-Cusachs A., Mora-Macia J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. Blood Press Monit. 2002;7:111-6.
19. Kario K., Eguchi K., Umeda Y., et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. Circulation. 2003;108:72e-73e.
20. Kaplan N.M. Morning surge in blood pressure. Circulation. 2003;107:1347.
21. Hoshida S., Kario K., de la Sierra A., et al. Ethnic differences in the degree of morning blood pressure surge and in its determinants between Japanese and European hypertensive subjects data from the ARTEMIS Study. Hypertension. 2015;66(4):750-6.
22. Brandenberger G., Follenius M., Goichot B., et al. Twenty-four-profiles of plasma rennin activity in relation to the sleep-wake cycle. J Hypertens. 1994;12:277-83.
23. 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;19:104-12.
24. Williams B., Lacourcière Y., Schumacher H., et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. J Hum Hypertens. 2009;23(9):610-9.
25. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. J Hum Hypertens. 2006;20(3):177-85.
26. Smith D.H.G., Neutel J.M., Morgenstern P. Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension. Adv Ther. 1998;15:229-40.
27. Nalbantgil I., Nalbantgil S., Ozerkan F., et al. The efficacy of telmisartan compared with perindopril in patients with mild-to-moderate hypertension. Int J Clin Pract. 2004;58:50-4.

28. Neutel J.M., Smith D.H.G. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J Clin Hypertens.* 2003;5:58-63.
29. Sharma A., Davidson J., Koval S., Lacourcière Y. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:28-36.
30. Neutel J.M., Littlejohn T.W., Chrystant S.G., Singh A. Telmisartan Study Group. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens Res.* 2005;28:555-63.
31. Mallion J.M., Siche J., Lacourcière Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonist telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens.* 1999;13:657-64.
32. Ding P.Y., Chu K.M., Chiang H.T., Shu K.H. A double-blind ambulatory blood pressure monitoring study of the efficacy and tolerability of once-daily telmisartan 40 mg in comparison with losartan 50 mg in the treatment of mild-to-moderate hypertension in Taiwanese patients. *Int J Clin Pract Suppl.* 2004;58:16-22.
33. White W.B., Lacourcière Y., Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure. Impact on the early morning period. *Am J Hypertens.* 2004;17:347-53.
34. Lacourcière Y., Krzesinski J.M., White W.B., et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit.* 2004;9:203-10.
35. Neldam S., Edwards C. Telmisartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine plus hydrochlorothiazide in older patients with systolic hypertension: Results from a large ABPM study. *Am J Geriatr Cardiol.* 2006;16:151-60.
36. Lacourcière Y., Lenis J., Orchard R., et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press Monit.* 1998;3:295-302.
37. Galzerano D., Tammaro P., Ciervo A., et al. Freehand three-dimensional echocardiographic assessment of efficacy of telmisartan on left ventricular mass in hypertensive patients: a multicentre study. *J Hum Hypertens.* 2004;18:53-9.
38. Galzerano D., Tammaro P., 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;18:1563-9.
39. White W.B., Giles T., Bakris G.L., et al. Measuring the efficacy of antihypertensive therapy by ambulatory blood pressure monitoring the primary care setting. *Am Heart J.* 2006;151(1):176-84.
40. Konradi A.O., Polunichev E.V. Inadequate adherence to treatment of arterial hypertension: causes and ways of correction. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2004;10(3):137-43. (In Russ.) [Конради А.О., Полуничев Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Артериальная Гипертензия.* 2004;10(3):137-43].
41. Corrao G., Rea F., Ghirardi A., et al. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hypertension.* 2015;66(4):742-9.
42. Arshad A.R. Frequency of Poor Adherence to Antihypertensive Treatment and an Analysis of Clinicodemographic Correlates. *J Coll Physicians Surg.* 2015;25(12):911-3.
43. Kim S., Shin D.W., Yun J.M., et al. Medication Adherence and the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization Among Patients With Newly Prescribed Antihypertensive Medications. *Hypertension.* 2016;67(3):506-12.
44. Oshchepkova E.V., Isaeva L.G. Low adherence of hypertension patients to treatment: approaches to its improvement. *Atmosfera. Kardiologiya.* 2003;3:33-6. (In Russ.) [Ощепкова Е. В., Исаева Л. Г. Низкая приверженность больных артериальной гипертензией к лечению: подходы к ее улучшению. *Атмосфера. Кардиология.* 2003; 3:33-6].
45. Hohlov A.L., Lisenkov L.A., Rakov A.A. Analysis of the determinants of adherence to antihypertensive therapy. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2003;4:59-66. (In Russ.) [Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. *Качественная Клиническая Практика.* 2003;4:59-66].
46. Tsiantou V., Pantzou P., Pavi E., et al. Factors affecting adherence to antihypertensive medication in Greece: results from a qualitative study. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:335-43.
47. Dragomir A., Côté R., Roy L., et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care.* 2010;48(5):418-25.
48. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006;333:15.
49. Instructions for use of the medicinal product for medical use Telmisartan. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Checked by 08/24/2017. (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Телмисартан. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Проверено 24.08.2017].
50. Maksimov M.L., Dralova O.V. Angiotensin receptor blocker telmisartan: efficacy, safety and relevance of clinical use. *Sistemnye Gipertenzii.* 2017;14(1):51-7. (In Russ.) [Максимов М.Л., Дралова О.В. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения. *Системные Гипертензии.* 2017;14(1):51-7].

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Elena A. Smolyarchuk – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Olga V. Bondarec – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Elena E. Paleeva – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Смоляручук Елена Анатольевна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Бондарец Ольга Валентиновна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Павлеева Елена Евгеньевна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова