

# Антигипертензивные и органопротективные свойства фиксированной комбинации телмисартана и гидрохлоротиазида

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Алексей Иванович Кочетков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Важнейшим результатом пересмотра Европейских и Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) явился особый фокус на назначение большинству пациентов с АГ уже на старте лечения фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов. Одной из возможных ФК первой линии выбора в отсутствие особых клинических ситуаций согласно рекомендациям является комбинация блокатора рецепторов ангиотензина II и тиазидного диуретика. Здесь особого внимания заслуживает комбинация телмисартана и гидрохлоротиазида (ГХТ), поскольку каждый из препаратов имеет длительный опыт применения и обширную доказательную базу своей антигипертензивной эффективности и безопасности, а телмисартан обладает также рядом исключительных органопротективных и метаболических свойств, отличающих его от других представителей своего класса. В рамках исследования ТАНДЕМ, проведенного в условиях реальной клинической практики, телмисартан и его ФК с ГХТ продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость при любой степени АГ и при изолированной систолической АГ, и позволили достичь целевых уровней артериального давления (АД) у подавляющего большинства пациентов. Еще одной особенностью телмисартана является его длительное действие, позволяющее контролировать АД более 24 ч, в том числе, в наиболее «опасные», с точки зрения сердечно-сосудистого риска, утренние часы после пробуждения, а также высокий органопротективный потенциал, реализуемый на уровне всех органов-мишеней АГ. Наконец, другим уникальным фармакологическим свойством телмисартана и его комбинации с ГХТ служит благоприятное влияние на углеводный и липидный профиль, заключающееся в повышении чувствительности тканей к инсулину, нормализации гликемии, снижении концентрации в крови общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и тем самым способствующее уменьшению риска развития и прогрессирования атеросклероза. С учетом высокой антигипертензивной эффективности, способности обеспечивать должный уровень органопротекции и оказывать благоприятное влияние на метаболические параметры ФК телмисартан/ГХТ предпочтительна для применения у широкого круга пациентов с АГ для контроля АД, защиты органов-мишеней, улучшения прогноза и снижения сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, клинические рекомендации, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, телмисартан, гидрохлоротиазид, органопротекция, метаболический профиль, сердечно-сосудистый риск.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Антигипертензивные и органопротективные свойства фиксированной комбинации телмисартана и гидрохлоротиазида. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):558-567. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-558-567

## Antihypertensive and Target-Organ Protective Properties of Telmisartan and Hydrochlorothiazide Single-Pill Combination

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Alexey I. Kochetkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The most important result of the revision of the European and Russian guidelines for the management of arterial hypertension (AH) was a special focus on initializing antihypertensive treatment with single-pill combinations (SPCs) in majority patients with AH. Combination of the angiotensin II receptor blocker and thiazide diuretic is one of the possible first line SPCs in the absence of specific clinical conditions according to the new guidelines. In this regard, SPC of telmisartan and hydrochlorothiazide (HCT), worth special noticing in the classes of sartans and thiazide diuretics, since both drugs have a long clinical experience and large body of evidence of antihypertensive efficacy and safety, as well as telmisartan also has a number of superior target-organ protective and metabolic properties distinguishing it from other members of the class. In real clinical practice TANDEM study telmisartan and its SPC with HCT showed high antihypertensive efficacy and good tolerability in patients with all AH grades and with isolated systolic AH and allowed to achieve target blood pressure levels in the most of patients. Long-lasting effect is another essential characteristic of telmisartan, this feature allows to control blood pressure throughout the day, including the morning surge, which is the most “dangerous” in terms of cardiovascular risk. Telmisartan also provide powerful target-organ protection realized at the level of all AH target-organs. Finally, another unique pharmacological property of telmisartan and its combination with HCT is a favourable effect on the carbohydrate and lipid profile, which comprises of increasing tissue sensitivity to insulin, normalizing blood glucose levels, reducing blood total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides and thereby reducing risk of atherosclerosis development and progression. Telmisartan/HCT SPC should be recommended for wide use in hypertensive patients to control blood pressure, protect end-organs, improve prognosis and reduce cardiovascular risk due to its high antihypertensive efficacy, the ability to provide the large target-organ protection and a beneficial metabolic effect.

**Keywords:** arterial hypertension, clinical guidelines, antihypertensive treatment, single-pill combinations of antihypertensive drugs, telmisartan, hydrochlorothiazide, target-organ protection, metabolic profile, cardiovascular risk.

**For citation:** Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Antihypertensive and Target-Organ Protective Properties of Telmisartan and Hydrochlorothiazide Single-Pill Combination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):558-567. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-558-567

Received / Поступила: 01.07.2019

Accepted / Принята в печать: 03.07.2019

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

## Введение

В 2018 г. произошел пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), а в 2019 г. вышли в свет рекомендации Российского медицинского общества по АГ [1,2]. В обоих документах обращается особое внимание на высокую общемировую распространенность данного заболевания, достигающую в Российской Федерации 47%, а также на важность контроля артериального давления (АД) и обеспечения должного уровня органопротекции, поскольку оба данных фактора при отсутствии их коррекции служат прогностически неблагоприятными предикторами развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1,2]. В частности, известно, что с величиной систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. ассоциируется приблизительно 70% общего бремени смертности и инвалидизации, в том числе – из-за ишемической болезни сердца (4,9 млн случаев), геморрагического и ишемического инсульта (2,0 и 1,5 млн. случаев, соответственно) [1,2]. Согласно данным исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) [3] отсутствие адекватного контроля АД обуславливает увеличение общей смертности в 1,77 раза, смертности, ассоциированной с сердечно-сосудистыми заболеваниями – приблизительно в 2,2 раза, а летальных исходов вследствие цереброваскулярных осложнений – более чем в 3 раза. Другим неблагоприятным фактором, способствующим повышению риска ССО, является наличие поражений органов, обусловленных гипертензией (сердце, сосуды, головной мозг, почки, орган зрения), причем, риск возрастает пропорционально количеству пораженных органов-мишеней [1]. Важно отметить, что в обновленных рекомендациях [1] подчеркивается возможность регресса поражений органов, обусловленных гипертензией при рациональном выборе антигипертензивной терапии (АГТ), а также способность последней подавлять дальнейшую патологическую перестройку в органах-мишенях АГ по мере течения сердечно-сосудистого континуума и снижать сердечно-сосудистый риск.

Важнейшим результатом обновления Европейских и Российских рекомендаций по АГ [1,2] явился особый фокус на энергичный старт АГТ с сочетанием 2-х антигипертензивных препаратов (АГП) у подавляющего большинства пациентов, причем, исключительно в виде фиксированной комбинации (ФК). Данный принцип Европейские и Российские эксперты именуют «стратегией одной таблетки» и, в отличие от предыдущих редакций рекомендаций, в настоящее время такой тактике ведения пациентов с АГ придается особое значение, она имеет за собой высокий уровень и класс доказательности и четко закреплена в виде пошагового

алгоритма АГТ. Согласно ему ФК первой линии, рекомендованной к назначению подавляющему большинству больных в отсутствии особых клинических ситуаций, является двухкомпонентная схема в виде «одной таблетки», включающая в себя блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II первого типа) в сочетании с диуретиком (тиазидным/тиазидоподобным) или дигидропиридиновым антагонистом кальция. Кроме того, следует отметить, что в обновленных рекомендациях в сравнении с прежними пересмотрами расширяется круг пациентов, кому показано инициирование медикаментозного контроля АД именно с комбинированной АГТ в виде ФК – в эту группу теперь входят пациенты моложе 80 лет с впервые выявленной АГ, все больные с АГ второй степени и выше, а также, как и ранее, пациенты высокого и очень высокого риска, в том числе, с первой степенью повышения АД.

Постулирование экспертами необходимости проведения АГТ в форме «одной таблетки» обусловлено рядом преимуществ ФК, к которым, в частности, относится их изначальная рациональность, наибольшая эффективность данной стратегии как в достижении и поддержании целевого уровня АД, так и в обеспечении наилучшей органопротекции и уменьшения риска ССО. Не менее важным достоинством использования ФК служит существенное повышение приверженности пациентов к лечению, на важности обеспечения которой в Европейских рекомендациях 2018 г. [1] также сделан особый акцент, поскольку низкая приверженность к АГТ тесно коррелирует с повышенным сердечно-сосудистым риском.

## Фиксированная комбинация телмисартана и гидрохлоротиазида

В свете вышеизложенного необходимо рассмотреть преимущества применения у пациентов с АГ в качестве терапии первой линии одной из ФК – сочетания блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ), поскольку оба препарата имеют длительный опыт использования в реальной клинической практике и обширную доказательную базу своей антигипертензивной эффективности и безопасности. Также телмисартан обладает рядом уникальных органопротективных свойств, отличающих его от других препаратов в своем классе, что в целом позволяет говорить о нем как об одном из эталонных препаратов среди блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Говоря об антигипертензивной эффективности и безопасности телмисартана и его ФК с ГХТ, заслуживает внимания исследование ТАНДЕМ, проведенное в условиях реальной клинической практики в Словении [4].

В работу вошли 1234 пациента с АГ (средний возраст  $64,9 \pm 11,4$  лет, 55,5% – женщины), критерии включения и исключения в исследования определялись согласно инструкции по применению изучаемых препаратов (Телмиста® и Телмиста® Н; KRKA, Словения). Период наблюдения составлял 16 нед. В течение исследования пациенты совершали 3 визита: первый – при включении в исследование, второй – через 1 мес и третий – через 4 мес в конце периода наблюдения. В ходе первого визита лечащий врач на основе исходного уровня офисного уровня АД назначал монотерапию телмисартаном или ФК телмисартан/ГХТ. Согласно дизайну исследования при отсутствии контроля АД титрация телмисартана и ГХТ производилась до дозы 80/25 мг, соответственно, также был возможен перевод больного с монотерапии на прием изучаемой ФК. В итоговый анализ вошли 1228 пациентов, среди них 8% имели недавно диагностированную АГ и не получали АГП, остальные 92% до включения в исследование получали АГП, отличную от изучаемой, однако не достигали на ее фоне целевого АД. Средний исходный уровень САД/диастолического АД (ДАД) составлял, соответственно,  $156,96 \pm 16,92/90,18 \pm 10,14$  мм рт.ст. В конце периода наблюдения на фоне лечения телмисартаном и его ФК с ГХТ произошло статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) снижение САД и ДАД на  $21,03 \pm 16,72$  и  $9,31 \pm 9,70$  мм рт.ст., соответственно. Согласно результатам исследования степень уменьшения АД ассоциировалась с исходным его уровнем, и наиболее выраженный антигипертензивный эффект наблюдался при более высоких изначальных цифрах АД. Так, у пациентов с исходным САД  $\geq 180$  мм рт.ст., АД статистически значимо снизилось на  $53,17 \pm 20,69/25,17 \pm 8,74$  мм рт.ст. Среди больных с изолированной систолической АГ терапия телмисартаном и его ФК с ГХТ также была высокоэффективна – САД снизилось на  $19,12 \pm 15,34$  мм рт.ст., ДАД – на  $2,98 \pm 7,81$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$  в обоих случаях).

В конце периода наблюдения только монотерапию телмисартаном или только ФК телмисартан/ГХТ в отсутствие приема прочих АГП получали 55% пациентов. 94% врачей оценили эффективность терапии Телмистой и Телмистой Н как отличную или очень хорошую. Изучаемые схемы терапии отличались хорошим профилем переносимости – нежелательные явления возникли у очень небольшой части пациентов (2,7%). Авторы пришли к выводу, что АГП телмисартаном и его ФК с ГХТ демонстрирует высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость при любой степени АГ, а также у пациентов с изолированной систолической АГ, что позволяет достичь целевых уровней АД почти у 2/3 больных.

В 2013 г. S.E. Kjeldsen и соавт. [5] провели объединенный анализ 7 рандомизированных клинических

исследований, целью которого стало изучение антигипертензивной эффективности (оценивалось офисное АД) и переносимости различных дозировок ФК телмисартан/ГХТ в сравнении с монотерапией телмисартаном в 2-х подгруппах пациентов – в возрасте  $\geq 65$  лет и среди больных моложе 65 лет. Работа объединила в себе в общей сложности 3654 пациентов, группу пожилых лиц (65 лет и старше) составили 688 человек (18,8%), в возрастную группу до 65 лет вошло 2966 больных (18,8%). Пациенты имели АГ 1-3 степени, средний период наблюдения равнялся 8 нед. Среднее исходное САД/ДАД в группе  $\geq 65$  лет составляло  $165,8/100,7$  мм рт.ст., в группе до 65 лет –  $157,8/101,8$  мм рт.ст. Телмисартан применяли в дозах 40-80 мг, ГХТ – 12,5-25 мг. Согласно результатам анализа комбинированная терапия телмисартаном/ГХТ способствовала более выраженному снижению САД по сравнению с монотерапией телмисартаном, причем, наиболее выраженное уменьшение наблюдалось на фоне применения комбинации телмисартан 80 мг/ГХТ 25 мг среди пациентов с исходно самым высоким уровнем САД. Так, среди пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет в подгруппах с исходным САД  $< 150$  мм рт.ст., от 150 до 160 мм рт.ст., от 160 до 170 мм рт.ст., а также 170 мм рт.ст. снижение САД составило 15,7; 21,6; 30,0 и 35,5 мм рт.ст., соответственно. Аналогичные показатели среди лиц до 65 лет равнялись 18,7; 24,7; 30,8 и 40,7 мм рт.ст., соответственно. Кроме того, комбинированная схема способствовала большей частоте достижения целевого САД по сравнению с монотерапией телмисартаном. Что касается снижения ДАД, то сходным образом комбинация телмисартан 80 мг/ГХТ 25 мг способствовала наиболее существенному уменьшению уровня ДАД в обеих группах в сравнении с прочими изучаемыми режимами АГП. Так, среди больных в возрасте  $\geq 65$  лет, в подгруппах с исходным ДАД  $< 100$  мм рт.ст., от 100 до 105 мм рт.ст. и  $\geq 105$  мм рт.ст., его снижение составило 17,7; 18,6 и 21,8 мм рт.ст., соответственно. Аналогичные показатели в группе пациентов до 65 лет равнялись 16,4; 17,2 и 20,2 мм рт.ст., соответственно. Среди пациентов 65 лет и старше снижение АД на фоне применения комбинации телмисартан 80 мг/ГХТ 25 мг составляло  $30,1/19,0$  мм рт.ст., на фоне монотерапии телмисартаном в дозе 80 мг АД снижалось на  $21,7/13,0$  мм рт.ст. Как комбинированная АГП с ГХТ, так и монотерапия телмисартаном имели хороший профиль переносимости вне зависимости от возраста больных, а частота нежелательных явлений в обеих возрастных группах была сопоставима с плацебо.

На сегодняшний день известно, что с точки зрения предиктивной ценности в отношении развития ССО превосходство над офисными значениями АД имеет его уровень, измеренный посредством суточного мо-

ниторирувания АД (СМАД). Так, амбулаторное АД имеет лучшую прогностическую значимость в отношении развития коронарных событий и смертности от них, а также более тесно взаимосвязано с риском возникновения инсульта. Это подчеркивается в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [1] и Европейских рекомендациях по проведению СМАД [6]. Подтверждением этого, в частности, служат данные исследования OvA (The office versus ambulatory blood pressure study), в котором сопоставлялся пятилетний сердечно-сосудистый риск у 1963 пациентов, стратифицированных по группам на основе исходного уровня среднесуточного и офисного АД [7]. В результате исследования было показано, что у пациентов со среднесуточным САД  $\geq 135$  мм рт.ст. имел место в 3,2 раза более высокий риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с больными со среднесуточным САД менее 135 мм рт.ст. После поправки на офисное АД величина риска в группе со среднесуточным САД  $\geq 135$  мм рт.ст. оставалась в 1,3 раза выше. Авторы сделали заключение о том, что среднесуточное АД представляет собой сильный независимый предиктор повышенного сердечно-сосудистого риска. Сходные результаты были получены и в исследовании PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni) [8], где выполнялось измерение офисного АД в кабинете врача, самоконтроль АД пациентом и СМАД. В окончательный анализ вошли данные 2051 пациента, период наблюдения составил 131 мес. Одним из важнейших результатов стало заключение о том, что увеличение среднесуточного АД на 10 мм рт.ст. связано с более значительным увеличением риска, чем аналогичное повышение офисного АД.

Таким образом, с позиции снижения риска у пациентов с АГ важным критерием эффективности АГТ служит ее способность снижать АД по данным СМАД. Для ФК телмисартана и ГХТ имеется ряд клинических исследований, доказывающих ее благоприятное влияние на уровень АД в течение суток.

Антигипертензивные свойства телмисартана и его комбинации с ГХТ на протяжении суток изучались также в исследовании MICCAT-2 (The Micardis® [telmisartan] Community Ambulatory Monitoring Trial) [9], проводившемся в условиях реальной клинической практики. В него вошли 1619 пациентов, не контролировавших уровень АД. Из них у 675 человек на фоне предшествующей АГТ не удалось достичь целевых цифр АД, остальные ранее не получали АГП. Исходно всем пациентам назначался телмисартан в дозе 40 мг. Если в течение последующих 2-х нед офисное АД составляло  $\geq 140/85$  мм рт.ст., дозировку препарата повышали до 80 мг. Если еще через 4 нед АД вновь не достигало целевого уровня, к терапии добавляли ГХТ в дозе 12,5 мг. Всем больным исходно и в конце исследования проводили СМАД. На фоне лечения тел-

мисартаном и его комбинацией с ГХТ было обнаружено существенное снижение как среднедневных, так и средненочных уровней АД, соответственно, на 11,8/7,2 мм рт.ст. и 9,6/5,7 мм рт.ст. У пациентов с исходным уровнем среднесуточного АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст. отмечено его снижение на 16,8/11,4 мм рт.ст.

Необходимо также привести данные многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования SMOOTH (Study of Micardis® [telmisartan] in Overweight/Obese patients with Type 2 diabetes and Hypertension) со слепыми конечными точками [10], в котором проводился сравнительный анализ влияния ФК телмисартан/ГХТ и валсартан/ГХТ на величину утренних подъемов АД, а также на уровень среднесуточного АД у пациентов с «мягкой-умеренной» АГ, сахарным диабетом 2 типа и избыточным весом или ожирением. Основными критериями включения являлись: возраст 30 лет и старше, уровень САД 140-179 мм рт.ст. и/или уровень ДАД 95-109 мм рт.ст., наличие сахарного диабета 2 типа со стабильным течением и контролируемым уровнем гликемии и значением индекса массы тела  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> для пациентов, не относящихся к азиатской расе, и  $\geq 24$  кг/м<sup>2</sup> для представителей Азии. В исследование не включались больные с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и инсультом, перенесенным в течение предыдущих 6 мес. Согласно дизайну работы перед рандомизацией пациенты проходили вводный «отмывочный» период длительностью 2-4 нед, после которого участникам исследования на 4 нед назначалась монотерапия либо телмисартаном в дозе 80 мг, либо валсартаном в дозе 160 мг. В последующем в обеих группах к лечению добавлялся ГХТ 12,5 мг, и терапия продолжалась еще 6 нед. В группу телмисартана вошли 428 человек (53,7% мужчин), в группу валсартана – 412 пациентов (58,0% мужчин). Обе группы были сопоставимы между собой по исходным параметрам, средний возраст больных составлял около 59 лет. В результате исследования было обнаружено, что на фоне приема ФК телмисартан/ГХТ в сравнении с ФК валсартан/ГХТ имеет место статистически значимо более выраженное снижение среднесуточного АД (различия между группами по уровню САД – 3 мм рт.ст.,  $p=0,002$ , ДАД – 1,6 мм рт.ст.,  $p=0,0006$ ), а также среднедневного и средненочного АД и АД в утренние часы ( $p<0,003$  для всех 3 параметров).

### Преимущества телмисартана

Эффективное снижение АД на протяжении суток на фоне терапии, основанной на телмисартане, можно объяснить, во-первых, его очень высокой аффинностью к рецепторам ангиотензина II первого типа, а во-вторых – самым длительным периодом полувыведения

среди прочих сартанов, превышающим 24 ч [11]. Известно [12], что сродство молекул сартанов к рецепторам ангиотензина II 1 типа возрастает в ряду лозартан < валсартан < кандесартан < олмесартан < телмисартан, то есть, телмисартан демонстрирует здесь наиболее сильное связывание с указанными рецепторами. Кроме того, в экспериментальных работах телмисартан продемонстрировал стойкий и продолжительный антагонизм к ангиотензину II, заключающийся в том, что данный медиатор РААС даже в высоких концентрациях не был способен вытеснить телмисартан из связи со своими рецепторами 1 типа [12]. Такие уникальные фармакокинетические свойства данного препарата объясняют его сверхдлительное (более суток) действие. Это имеет особое клиническое значение, поскольку позволяет контролировать АД в течение суток и, особенно, в утренние часы после пробуждения пациента, в которые, как известно, происходит физиологическое повышение АД, связанное с активацией симпато-адреналовой нервной системы и РААС, и несущее существенное повышение риска ССО [12]. В частности, на сегодняшний день известно, что в утренние часы на 40% возрастает риск инфаркта миокарда, на 29% повышается риск внезапной сердечной смерти и на 49% – риск инсульта [13]. Результаты Фрамингемского исследования указывают на наличие максимального риска внезапной смерти именно в утренние часы (в период с 7 до 9 ч утра) [14]. В дополнение к этому, как установлено, наибольшее количество инфарктов миокарда безотносительно к полу, возрасту и наличию диагноза ишемической болезни сердца возникает именно утром, а у больных со стабильной стенокардией в данное время суток регистрируется до 46% эпизодов ишемии миокарда от их общего числа за сутки. Сходным образом пиковая частота развития инсультов также отмечается в период с 6 до 12 ч [15]. Доказана и тесная связь избыточной величины утреннего подъема АД с поражением органов, обусловленных гипертонией, [16] с гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), нарушением диастолической функции ЛЖ, утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий, атеросклерозом и повышением жесткости артерий, бессимптомными очагами поражения головного мозга, а также с микроальбуминурией. Таким образом, крайне важным преимуществом АГП служит их способность обеспечивать адекватный контроль АД в утренние часы.

В связи с этим следует привести данные исследование ATHOS (A comparison of Telmisartan plus Hydrochlorothiazide with amlodipine plus hydrochlorothiazide in Older patients with predominantly Systolic hypertension) [17], которые иллюстрируют благоприятное влияние ФК телмисартан/ГХТ на утренние подъемы АД. В него вошли 1000 пожилых пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с изолированной систолической АГ. В рамках исследования

проводился сравнительный анализ 2-х схем терапии: телмисартан 40-80 мг в сочетании с ГХТ 12,5 мг и амлодипин 5-10 мг в комбинации с ГХТ 12,5 мг. Период наблюдения равнялся 6-ти нед. В результате работы было показано, что снижение САД в последние 6 ч действия препаратов было статистически значимо более выражено в группе телмисартана, в сравнении с группой амлодипина – 18,3 и 17,4 мм рт. ст., соответственно. Кроме того, доля пациентов, у которых достигнут целевой уровень САД (среднесуточное САД < 140 мм рт.ст.), также была статистически значимо выше ( $p=0,0175$ ) в группе телмисартана (65,9%) по сравнению с пациентами, получающими амлодипин (58,3%). Результаты исследования имеют клиническое значение, поскольку, во-первых, среди дигидропиридиновых антагонистов кальция амлодипин имеет наибольший период полувыведения и действует также свыше 24 ч, а во-вторых, в силу того, что у пожилых пациентов довольно сложно в целом достичь целевого АД.

Говоря о способности телмисартана и его сочетания с ГХТ контролировать АД в ранние утренние часы, следует также отметить, что в описанном выше исследовании MICCAT-2 [9] в общей популяции пациентов терапия данными препаратами привела к статистически значимому ( $p < 0,001$ ) снижению величины утреннего подъема САД/ДАД на 11,5/7,0 мм рт.ст. Кроме того, в подгруппе пациентов ( $n=95$ ) с изначально повышенной величиной утреннего подъема САД (>30 мм рт.ст.) уменьшение величины утреннего подъема САД/ДАД составляло 17,2/10,1 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,05$ ), в сравнении с больными, не имеющими повышенной величины утреннего подъема АД.

Другим клинически важным следствием сверхдлительного действия телмисартана является повышение приверженности пациентов к лечению, которое обеспечивается благодаря тому, что пациенту нет необходимости принимать АГП несколько раз в сутки, и эффективный контроль АД в течение 24 ч достигается на фоне всего лишь однократного приема препарата. Как известно [1], приверженность к лечению зависит от многих факторов, и одними из наиболее важных являются количество принимаемых таблеток и результат от использования АГП, заключающийся в успешности снижения АД. Установлено, что при необходимости приема одной таблетки в течение суток не приверженность к лечению имеет место примерно в 10% случаев, при назначении двух таблеток она возрастает до 20%, трех – до 40%, а частичное или полное отсутствие приверженности наблюдается тогда, когда пациент получает пять и более таблеток [1]. Следует отметить, что в обновленных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [1] особое внимание уделяется именно приверженности больного АГП. Ее отсутствие или низкий уровень признается экс-

пертами как наиболее частая причина недостаточного контроля уровня АД, и, более того, она тесно взаимосвязана с повышенным сердечно-сосудистым риском [1]. Все это диктует необходимость поиска путей повышения приверженности пациентов к АГТ, и одним из них, как уже отмечено выше, является сокращения числа принимаемых таблеток как за счет применения ФК АГП, так и использования препаратов со сверхдлительным действием, к числу которых относится телмисартан.

### **Влияние на поражение органов-мишеней**

Как было указано в начале настоящего обзора, клиническая эффективность АГТ и снижение сердечно-сосудистого риска на ее фоне помимо непосредственного антигипертензивного эффекта неразрывно связаны со способностью АГП приводить к регрессу поражений органов, обусловленных гипертонией, или замедлять их дальнейшее развитие, либо предотвращать возникновение [1]. В связи с этим следует указать, что телмисартан обладает рядом уникальных органопротективных и благоприятных метаболических свойств.

В частности, как показано в ряде исследований, телмисартан способен уменьшать выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) [18, 19]. В работе [18] одной из целей явилось изучение влияния монотерапии телмисартаном ( $n=25$ ), рамиприлом ( $n=25$ ) и комбинацией телмисартана и рамиприла ( $n=25$ ) на выраженность ГЛЖ у пациентов с АГ 2-3 степени, не получавших ранее АГТ. Период наблюдения равнялся 6 мес. Степень снижения АД статистически значимо не различалась между тремя исследуемыми группами. В конце периода наблюдения индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) в группах телмисартана, рамиприла и комбинированной терапии телмисартаном и рамиприлом уменьшился на 11,4%, 9,9% и 15,6%, соответственно. При этом в сравнении с монотерапией рамиприлом монотерапия телмисартаном привела к статистически значимо ( $p=0,002$ ) большему регрессу иММЛЖ [18]. В другом исследовании выполнялся сравнительный анализ влияния на ГЛЖ 44-недельной терапии телмисартаном 80 мг и карведилолом 25 мг у 82 пациентов с АГ [19]. Выраженность ГЛЖ оценивали посредством 3D-эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии. В конце периода наблюдения в группе телмисартана имел место статистически значимо ( $p<0,001$ ) больший регресс иММЛЖ по сравнению с группой карведилола –  $-21,97\pm 5,84$  г/м<sup>2</sup> (-15,7%) и  $-12,31\pm 3,14$  г/м<sup>2</sup> (-9,1%), соответственно. Аналогичные результаты были получены при анализе динамики иММЛЖ при помощи магнитно-резонансной томографии. Кардиопротективное влияние телмисартана было продемонстрировано и в субисследовании

TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease), где на фоне применения данного АГП в сравнении с плацебо отмечалось уменьшение частоты новых случаев ГЛЖ на 37% [20].

Еще одним из органов-мишеней АГ служат сосуды, признаком их поражения на фоне повышенного АД является увеличение артериальной жесткости, которое, в свою очередь, представляет собой независимый фактор риска сердечно-сосудистой смертности [21,22]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о способности телмисартана улучшать упруго-эластические свойства сосудистого русла. Здесь заслуживает внимания работа К. Kinouchi с соавт. [23], в которой у больных с АГ сравнивалось влияние телмисартана и дигидропиридиновых антагонистов кальция на жесткость артерий, альбуминурии и уровень АД. В ходе работы было сформировано 2 группы пациентов, по 50 человек в каждой. В качестве АГП в первой группе применялся телмисартан, во второй – один из представителей антагонистов кальция (нифедипин, амлодипин, цилнидипин или бенидипин). Период наблюдения составлял 12 мес. Ригидность артерий оценивали посредством расчета сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI – cardio-ankle vascular index), альбуминурию – на основании экскреции альбумина с мочой, в дополнение к этому, всем больным выполняли СМАД. В конце периода наблюдения на фоне терапии телмисартаном, в отличие от лечения антагонистами кальция, произошло статистически значимое уменьшение величины CAVI и снижение экскреции альбумина ( $p<0,05$  в обоих случаях). Помимо этого, у пациентов, принимавших телмисартан, в сравнении с группой антагонистов кальция выявлено статистически значимо ( $p<0,05$ ) большее снижение среднесуточного ДАД и среднедневного ДАД. В другом исследовании R. Asmar с соавт. [24] изучали влияние телмисартана 40 мг на скорость каротидно-феморальной и каротидно-радикальной пульсовой волны у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и АГ ( $n=28$ ). Работа имела перекрестный дизайн: исходно больные рандомизировались либо в группу телмисартана, либо в группу плацебо, а по прошествии 3 нед схема лечения менялась на противоположную (плацебо на телмисартан, и наоборот). В результате было обнаружено, что телмисартан статистически значимо ( $p<0,05$ ) снижает скорость пульсовой волны на участке «сонные-бедренные артерии», что говорит об уменьшении жесткости артериального ложа.

Телмисартан оказывает нефропротективное действие, уменьшая выраженность микроальбуминурии как проявления поражения органов, обусловленных гипертонией, со стороны почек. В исследовании J. Redón с соавт. [25] изучалась взаимосвязь между антигипертензивными эффектами терапии телмисар-

тана 80 мг, частотой возникновения микроальбуминурии и полиморфизмом ряда генов РААС у пациентов с умеренной АГ (n=206). Период наблюдения равнялся 12 мес. По результатам работы корреляций между выраженностью «ответа» на лечение и полиморфизмом генов РААС получено не было. Микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой >30 мг/сут) присутствовала исходно у 28% пациентов, в среднем экскреция альбумина с мочой составляла 32,7 мг/сут. На фоне терапии телмисартаном снижение выраженности микроальбуминурии произошло уже через 3 мес (на 52%;  $p < 0,001$ ), достигшее своего максимума к концу периода наблюдения (69%;  $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ нефропротективных эффектов телмисартана проводился в рамках многоцентрового проспективного двойного-слепого рандомизированного исследования AMADEO (A trial to compare telMisartan [80 mg] vs. losArtan [100 mg] in hypertensive type-2 Diabetic patients with Overt nephropathy) [26]. В работу вошло 860 пациентов с АГ, сахарным диабетом 2 типа и протеинурией (соотношение общий белок/креатинин в утренней порции мочи  $\geq 700$ ), у которых сравнивали эффективность телмисартана и лозартана в снижении протеинурии. Период наблюдения составлял 52 нед. В итоговый анализ было включено 345 пациентов в группе телмисартана и 342 больной – в группе лозартана. Первичной точкой служило различие в степени протеинурии по данным соотношения альбумин/креатинин в моче. В исследовании была выявлена статистически значимо бóльшая эффективность телмисартана в снижении протеинурии в сравнении с лозартаном при сходном антигипертензивном эффекте обоих препаратов.

Существуют и другие работы, доказывающие нефропротективные свойства телмисартана [27-29].

В литературе имеются данные о способности телмисартана улучшать состояние когнитивных функций, что указывает на его высокий потенциал в церебропротекции. Так, R. Fogari и соавт. [30] в проспективном рандомизированном открытом исследовании со слепыми конечными точками проводили сравнительный анализ эффектов ФК телмисартан 80 мг/ГХТ 12,5 мг и ФК лизиноприл 20 мг/ГХТ 12,5 мг на уровень АД в течение суток и когнитивное функционирование у 160 пожилых пациентов с АГ (средний возраст  $67,6 \pm 4,6$  лет; 76 мужчин). Согласно дизайну перед началом исследования все пациенты проходили двухнедельный вводный «отмывочный» период, после его окончания у больных оценивали офисное АД в положении сидя и включали в работу тех из них, у кого САД составляло >140 мм рт.ст., а ДАД находилось в диапазоне <100 мм рт.ст. и  $\geq 95$  мм рт.ст. Основными критериями исключения являлись вторичные формы АГ, инфаркт миокарда или цереброваскулярные события в течение

предшествующих 6 мес и хроническая сердечная недостаточность. Период наблюдения равнялся 24 нед. СМАД и оценка когнитивного статуса проводились каждому больному трижды – в конце вводного периода, а также по завершении 12-й и 24-й нед активного лечения. В качестве когнитивных шкал использовались тест беглости речевых ответов (verbal fluency), Бостонский тест на название (Boston naming test), тест списка слов на оценку памяти (word-list memory), тест на воспроизведение слов (word-list recoll), тест распознавания слов (word-list recognition) и тест последовательных соединений, часть В (Trails B). Участники исследования рандомизировались поровну, и в каждую из групп активной терапии изучаемыми ФК вошло по 80 человек. В конце периода наблюдения в группе ФК лизиноприл/ГХТ изменений когнитивных функций обнаружено не было, в то время как на фоне терапии ФК телмисартан/ГХТ произошло статистически значимое улучшение когнитивного функционирования, причем уже на 12-й нед лечения. Так, в последней группе на 12-й и 24-й нед общий балл в тесте списка слов на оценку памяти возрос, соответственно, на 17,1% и 15,7% ( $p < 0,05$  в сравнении с исходным показателем), в тесте воспроизведения слов – на 13,5% и 16,9% ( $p < 0,05$ ), в тесте последовательных соединений, часть В, динамика показателей в аналогичные временные точки составила 33% и 30,5% ( $p < 0,05$ ). На фоне лечения обеими ФК отмечено также статистически значимое снижение АД по данным СМАД. При этом в группе ФК телмисартан/ГХТ в сравнении с ФК лизиноприл/ГХТ имел место статистически значимо более выраженный антигипертензивный эффект (в особенности, в конце 24-й нед), заключающийся в большей степени снижения САД и ДАД в целом за сутки, а также в дневной и ночной периоды. Исходя из полученных результатов, авторы пришли к выводу, что у пожилых пациентов с АГ терапия ФК телмисартан/ГХТ, в отличие от лечения ФК лизиноприл/ГХТ, позволяет улучшить функционирование ряда когнитивных доменов, прежде всего – память и зрительно-пространственные способности, и обеспечивает более выраженный антигипертензивный эффект.

### Метаболические эффекты телмисартана

Важным направлением в ведении пациентов с АГ с позиций кардио- и церебропротекции служат мероприятия, направленные на профилактику развития сахарного диабета, так как это заболевание существенно повышает сердечно-сосудистый риск [1,2]. В этой связи телмисартан обладает еще одним уникальным свойством, заключающимся в его положительном влиянии на углеводный обмен, которое опосредуется взаимодействием этого АГП с PPAR  $\gamma$ -рецепторами (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors  $\gamma$  – ре-

цепторы- $\gamma$ , активируемые пероксисомными пролифераторами) [31]. PPAR- $\gamma$ -рецепторы являются внутриклеточными рецепторами, которые передают гормональные сигналы и принимают участие в контроле метаболизма углеводов и липидов [32]. Ввиду такой своей особенности, телмисартан представляет собой привлекательный АГП для контроля АД у пациентов с сопутствующими АГ метаболическим синдромом и ожирением. В исследованиях [33-35] установлено, что на фоне стимуляции PPAR- $\gamma$ -рецепторов происходит повышение чувствительность тканей к инсулину, снижение концентрации триглицеридов в крови, уменьшение риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, стимуляция вазодилатации, а также реализуются процессы кардио- и ангиопротекции.

Способность телмисартана повышать чувствительность тканей к инсулину и корректировать липидный профиль у пациентов с АГ доказана в ряде клинических исследований [36-40]. Так, С. Vitale и соавт. [36] провели двойное слепое рандомизированное исследование, в котором изучались эффекты телмисартана 80 мг на углеводный обмен, и лозартана 50 мг у пациентов с метаболическим синдромом ( $n=40$ ) и впервые выявленной АГ. Период наблюдения составлял 3 мес. В противоположность лозартану на фоне приема телмисартана произошло статистически значимое ( $p<0,05$ ) снижение уровня гликемии и гликированного гемоглобина, уменьшение концентрации свободного инсулина в крови и индекса гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности. Также телмисартан оказывал статистически значимо ( $p<0,05$ ) более выраженный антигипертензивный эффект.

В другом исследовании [37] изучалось влияние телмисартана в дозе 40 мг у пациентов с АГ и сахарным диабетом на инсулинорезистентность, уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и циркулирующего адипонектина. Перед включением в работу на протяжении полугода больные принимали либо кандесартан 8 мг, либо валсартан 80 мг. На фоне лечения валсартаном и кандесартаном изменений в биохимических показателях крови обнаружено не было. После смены АГП на телмисартан и его приема в течение 12 нед произошло статистически значимое снижение уровня инсулина крови натощак ( $c\ 10,7\pm 3,8$  до  $8,6\pm 2,7$  мЕд/л,  $p<0,01$ ), триглицеридов ( $c\ 133,6\pm 51,1$  до  $118,7\pm 48,1$  мг/дл,  $p<0,05$ ) и вч-СРБ ( $c\ 0,154\pm 0,155$  до  $0,109\pm 0,120$  мг/дл,  $p<0,05$ ), а также увеличение сывороточного адипонектина ( $c\ 6,95\pm 2,9$  до  $7,97\pm 3,5$   $\mu\text{г}/\text{мл}$ ,  $p<0,005$ ). Как известно [37], уровень адипонектина и вч-СРБ ассоциируются с инсулинорезистентностью и развитием атеросклероза. Таким образом, на основании результатов данного исследования можно говорить о том, что телмисартан подавляет метаболические факторы риска ССО, которые

представляют собой одни из важнейших мишеней при терапии АГ у пациентов с сахарным диабетом.

Еще в одной работе [38] проводился сравнительный анализ влияния на углеводный обмен комбинированной терапии розиглитазоном с телмисартаном 40 мг ( $n=95$ ) или ирбесартаном 150 мг ( $n=93$ ) у больных с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом, у которых предшествующий прием гипогликемическими препаратами не позволил достичь контроля гликемии. Период наблюдения в работе равнялся 12 мес. Авторами было обнаружено, что статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина и глюкозы крови натощак имело место только на фоне лечения телмисартаном. Кроме того, в группе телмисартана в сравнении с ирбесартаном отмечалось статистически значимо более выраженное уменьшение концентрации инсулина крови натощак и индекса гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности.

G. Derosa и соавт. [39] изучали антигипертензивную активность телмисартана (40 мг) и эпросартана (600 мг), а также их эффекты, влияющие на баланс глюкозы и липидный профиль крови у пациентов с АГ (офисное ДАД 91-104 мм рт.ст.) и сахарным диабетом 2 типа ( $n=119$ ), ранее не получавших гипогликемических препаратов. Исследование проходило в течение 12 нед. Среди прочих результатов было обнаружено, что телмисартан, в отличие от эпросартана, статистически снижал уровень триглицеридов ( $p<0,05$ ), липопротеинов низкой плотности ( $p<0,01$ ), увеличивал содержание в крови липопротеинов высокой плотности ( $p<0,01$ ), а также более выраженно снижал уровень общего холестерина ( $p<0,05$  между группами).

Наконец, еще в одном исследовании [40] на протяжении 12 мес сравнивали телмисартан 40 мг и гастроинтестинальную терапевтическую систему нифедипина (нифедипин GITS) 20 мг у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа ( $n=116$ ). По сравнению с нифедипином-GITS телмисартан статистически значимо ( $p<0,05$ ) снижал общий холестерин и холестерин липопротеинов низкой плотности.

Важно также отметить, что комбинация телмисартана с ГХТ, согласно данным исследованиям, не только метаболически нейтральна, но и способна оказывать некоторое благоприятное действие на гликемический профиль [41].

R. Ramesh и соавт. [41] изучали антигипертензивную эффективность и безопасность 8-недельной АГТ ФК телмисартан 40 мг/ГХТ 12,5 мг и ФК олмесартан 20 мг/ГХТ 12,5 мг у 120 пациентов с впервые диагностированной АГ «легкой/умеренной» степени. Исходно, а также в конце 4-й и 8-й нед у всех больных оценивали уровень офисного АД. В качестве параметров метаболического профиля у участников исследования

при включении в работу и в конце периода наблюдения определяли гликемию натощак, постпрандиальный уровень глюкозы, показатели липидограммы и электролитов крови. В итоговый анализ в группах ФК телмисартана/ГХТ и олмесартан/ГХТ вошли, соответственно, 44 и 46 пациентов. Средний возраст больных составлял около 53 лет, преобладали мужчины (56% участников исследования). Среди прочих результатов было выявлено, что в конце периода наблюдения на фоне приема ФК телмисартан/ГХТ в подгруппе пациентов с сахарным диабетом произошло статистически значимое снижение гликемии натощак со  $146,1 \pm 26,1$  до  $130,3 \pm 16,5$  мг/дл ( $p=0,02$ ), а также постпрандиального уровня глюкозы со  $195,4 \pm 46,3$  до  $175,8 \pm 29,7$  мг/дл ( $p=0,04$ ). В дополнение к этому пострандиальная гликемия на фоне приема ФК телмисартан/ГХТ снизилась и в общей группе ( $n=44$ ) со  $191,4 \pm 51,4$  до  $170,7 \pm 27,6$  мг/дл ( $p=0,001$ ).

Сегодня на российском фармацевтическом рынке появился новый препарат ФК телмисартан/ГХТ – Телмиста® Н (KRKA, Словения), который оптимальным образом отвечает требованиям, предъявляемым к АГП первой линии новейшими Европейскими и Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ у подавляющего большинства пациентов, и сочетает мощный антигипертензивный и органопротективный потенциал своих активных начал. Телмиста® Н выпускается в двух вариантах дозировок ГХТ и телмисартана – соответственно, 12,5+40 мг/12,5+80 мг, что позволяет существенно индивидуализировать лечение, а оптимальная ценовая категория, в которой находится препарат, делает его доступным широкому кругу больных с АГ.

## References / Литература

- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-04. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Chazova I.E., Zhernakova Y.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Zhou D., Xi B., Zhao M., et al. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):9418. DOI:10.1038/s41598-018-27377-2.
- Zaletel A., Knavs Vrhunec P., Barbič-Zagar B. Achieving Blood Pressure Control with Telmisartan and Fixed Dose Combination of Telmisartan and Hydrochlorothiazide. *Cardiol Croat.* 2016;11(10-11):594-7. DOI:10.15836/ccar2016.594.
- Kjeldsen S.E., Schumacher H., Neldam S., Guthrie R.M. Telmisartan/Hydrochlorothiazide combination therapy for the treatment of hypertension: a pooled analysis in older and younger patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(6):380-8. DOI:10.1111/jch.12089.
- Parati G., Stergiou G., O'Brien E., et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32(7):1359-66. DOI:10.1097/HJH.0000000000000221.
- Clement D.L., De Buyzere M.L., De Bacquer D.A., et al. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2407-15. DOI:10.1056/NEJMoa022273.

## Заклучение

Таким образом, исходя из представленных выше результатов клинических исследований, можно сделать вывод, что ФК телмисартан/ГХТ представляет собой одну из эталонных комбинаций АГП первой линии, обладающую уникальными антигипертензивными, органопротективными и метаболическими свойствами. Ее использование в форме «одной таблетки», на необходимость применения которой обращается исключительное внимание в обновленных рекомендациях по АГ [1,2], позволит существенно улучшить как приверженность пациентов к АГТ, так и повысить антигипертензивную эффективность последней, что, в конечном счете, обеспечит новый уровень органопротекции и синергичное снижение сердечно-сосудистого риска. В настоящее время в арсенале лечащих врачей появилась новая форма ФК телмисартан/ГХТ – препарат Телмиста® Н (KRKA, Словения), эффективность и безопасность которого доказаны в реальной клинической практике в рамках исследования ТАНДЕМ [4], и данная фиксированная комбинация может быть рекомендована широкому кругу пациентов с АГ для контроля АД, защиты органов-мишеней и улучшения прогноза.

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

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article provided by the KRKA Company, but it did not affect the authors' own opinion.

- Sega R., Facchetti R., Bombelli M., et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 2005;111(14):1777-83. DOI:10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B.
- White W.B., Giles T., Bakris G.L., et al. Measuring the efficacy of antihypertensive therapy by ambulatory blood pressure monitoring in the primary care setting. *Am Heart J.* 2006;151(1):176-84. DOI:10.1016/j.ahj.2005.02.014.
- Sharma A.M., 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. DOI:10.1186/1475-2840-6-28.
- Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet.* 2000;355(9204):637-45. DOI:10.1016/S0140-6736(99)10365-9.
- Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Smolyarchuk E.A., Koniev T.I. Telmisartan in cardiovascular risk reduction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(1):87-96 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Смоляруч Е.А., Кониев Т.И. Возможности телмисартана в снижении сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(1):87-96]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-1-87-96.
- 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. DOI:10.1038/sj.ki.5002130.
- 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. DOI:10.1016/0002-9149(87)91027-7.
- Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke.* 1998;29:992-6. DOI:10.1161/01.STR.29.5.992.
- Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension.* 2010;56(5):765-73. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.

17. Neldam S., Edwards C.; ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. *Am J Geriatr Cardiol.* 2006;15(3):151-60. DOI:10.1111/j.1076-7460.2006.05219.x.
18. Petrovic I., Petrovic D., Vukovic N., et al. Ventricular and vascular remodelling effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and/or the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in hypertensive patients. *J Int Med Res.* 2005;33 Suppl 1:39A-49A. DOI:10.1177/147323000503305106.
19. Galzerano D., Tammaro P., del Visco 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 Hyperten.* 2005;18(12):1563-9. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.06.011.
20. Yusuf S., Teo K., Anderson C., et al. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (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. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61242-8.
21. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002;39(1):10-5.
22. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236-41.
23. Kinouchi K., Ichihara A., Sakoda M., et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(4):304-12. DOI:10.1159/000316724.
24. Asmar R., Gosse P., Topouchian J., et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002;3(3):176-80. DOI:10.3317/jraas.2002.038.
25. Redón J., Luque-Otero M., Martell N., Chaves F.J.; POLPRI Investigators. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):14-20. DOI:10.1038/sj.tpj.6500280.
26. Bakris G., Burgess E., Weir M. et al.; AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008;74(3):364-9. DOI:10.1038/ki.2008.204.
27. Schmierer R.E., Delles C., Mimran A., et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1351-6. DOI:10.2337/dc06-1551.
28. Cupisti A., Rizza G.M., D'Alessandro C., et al. Effect of telmisartan on the proteinuria and circadian blood pressure profile in chronic renal patients. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(3-4):169-72. DOI:10.1016/S0753-3322(03)00013-1.
29. Rysavá R., Tesar V., Merta M.; Czech Group for the Study of Glomerulonephritis. Effect of telmisartan on blood pressure control and kidney function in hypertensive, proteinuric patients with chronic kidney disease. *Blood Press Monit.* 2005;10(4):207-13.
30. 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. DOI:10.1038/sj.jhh.1001964.
31. Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C.I., et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension.* 2004;43(5):993-1002. DOI:10.1161/01.HYP.0000123072.34629.57.
32. Jugdutt B.I. Clinical effectiveness of telmisartan alone or in combination therapy for controlling blood pressure and vascular risk in the elderly. *Clin Interv Aging.* 2010;5:403-16. DOI:10.2147/CIA.S6709.
33. Wakino S., Ronald E. L., Hsueh W.A. Vascular protective effects by activation of nuclear receptor PPARγ. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2002;16(1):46-9. DOI:10.1016/S1056-8727(01)00197-0.
34. Hsueh W.A., Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2003;92(4A):3J-9J. DOI:10.1016/S0002-9149(03)00610-6.
35. Schiffrin E.L., Amiri F., Benkirane K., et al. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Hypertension.* 2003;42(4):664-668. DOI:10.1161/01.HYP.0000084370.74777.B6.
36. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C., et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology.* 2005;4:6. DOI:10.1186/1475-2840-4-6.
37. Miura Y., Yamamoto N., Tsunekawa S., et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care.* 2005;28(3):757-8. DOI:10.2337/diacare.28.3.757.
38. 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. DOI:10.1291/hyres.29.849.
39. Derosa G., Ragonesi P.D., Mugellini A., et al. Efficacy of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res.* 2004;27(7):457-464. DOI:10.1291/hyres.27.457.
40. Derosa G., Cicero A.F., 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;26(8):1228-36. DOI:10.1016/S0149-2918(04)80049-3.
41. Ramesh R., Sarala N., Venkatarathnam P.N. Efficacy and safety of olmesartan and hydrochlorothiazide versus telmisartan and hydrochlorothiazide in newly diagnosed patients with mild-to-moderate hypertension. *International Journal of Pharmaceutical Investigation.* 2018;8(1):38-43. DOI:10.4103/jphi.JPHI\_4\_18.

*About the Authors:*

**Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

**Alexey I. Kochetkov** – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Assistant, Chair of Aging Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University

*Сведения об авторах:*

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н. И. Пирогова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Кочетков Алексей Иванович** – к.м.н., н.с., лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ассистент, кафедра болезней старения, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н. И. Пирогова