

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Современные тенденции в лечении артериальной гипертонии: фокус на улучшение прогноза. Возможности фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Алексей Иванович Кочетков¹

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

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

В настоящее время современный подход к антигипертензивной терапии заключается в назначении подавляющему большинству пациентов с артериальной гипертонией (АГ) уже на старте лечения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, что отражено в новейших пересмотрах Европейских и Российских рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания. Указанный принцип именуется «стратегией одной таблетки», и ему придается первоочередное значение в клинической практике с высоким уровнем доказанности. Согласно такому подходу одной из возможных фиксированных комбинаций первой линии служит сочетание блокатора рецепторов ангиотензина II и дигидропиридинового антагониста кальция. В обоих классах препаратов к числу эталонных представителей относятся, соответственно, телмисартан и амлодипин, благодаря большому опыту практического применения и, главное, наличию обширной доказательной базы своей эффективности и безопасности. Оба антигипертензивных препарата отличается сверхдлительный антигипертензивный эффект, превышающий таковой у прочих представителей своих классов, посредством чего реализуется стойкий контроль артериального давления на протяжении суток, и, что особенно важно, в ранние утренние часы, наиболее опасные с точки зрения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Еще одним важнейшим свойством телмисартана и амлодипина являются их органопротективные свойства, реализуемые на уровне всех органов-мишеней АГ. Также телмисартан обладает уникальной способностью активировать PPAR γ -рецепторы, в результате чего улучшаются параметры углеводного обмена и показатели липидного профиля, в частности, у пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Свойства телмисартана и амлодипина и их доказанная способность улучшать прогноз у пациентов с АГ явились предпосылкой для создания фиксированной комбинации этих антигипертензивных препаратов, которая полностью соответствует требованиям современных клинических рекомендаций по АГ, и в которой данные препараты взаимодополняют друг друга, что, в конечном счете, ведет к более эффективному контролю артериального давления, повышает надежность органопротекции, а также улучшает профиль безопасности терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, рекомендации, антигипертензивная терапия, сердечно-сосудистый риск, фиксированные комбинации, телмисартан, амлодипин.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Современные тенденции в лечении артериальной гипертонии: фокус на улучшение прогноза. Возможности фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):906-917. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-906-917

Current Trends in the Treatment of Hypertension: Focus on Improving Prognosis. The Capabilities of an Amlodipine/Telmisartan Single-Pill Combination

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov¹

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

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

Nowadays, the modern approach to antihypertensive therapy is to prescribe in the most hypertensive patients fixed-dose combinations of antihypertensive drugs as initial therapy. This concept is reflected in the latest revisions of European and Russian guidelines for the management of arterial hypertension (AH). Above mentioned principle is referred as "single-pill combination" strategy and is given high priority in clinical practice with a high evidence level. According to this approach, one of the possible first line single-pill combinations is the combination of an angiotensin II receptor blocker and a calcium channel blocker. In both classes, the reference and the best representatives include, respectively, telmisartan and amlodipine, as a result of broad experience in their practical application and, most importantly, extensive body of evidence regarding to its effectiveness and safety. Both antihypertensive drugs are distinguished by an extra-longstanding antihypertensive effect that exceeds such one of other representatives in their classes, thereby a stable blood pressure control throughout the day is realized, and most importantly, in the early morning hours, that are the most dangerous in terms of adverse cardiovascular and cerebrovascular events. Another important telmisartan and amlodipine characteristics is their target-organ protective properties, which is realized at all the levels. In addition, telmisartan has a unique ability to activate PPAR- γ receptors and improves the carbohydrate metabolism and lipid profile, which is advantageous in patients with concomitant metabolic syndrome and diabetes mellitus. The telmisartan and amlodipine features and their proven ability to improve prognosis in hypertensive patients served as background for creating a single-pill combination of these antihypertensive drugs, which fully meet with the requirements of current clinical guidelines for AH management and in which these drugs synergistically coupling resulting in more effective blood pressure control, increases the reliability of target-organ protection, and also improves the therapy safety profile.

Keywords: arterial hypertension, guidelines, antihypertensive therapy, cardiovascular risk, fixed-dose combinations, telmisartan, amlodipine.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Current Trends in the Treatment of Hypertension: Focus on Improving Prognosis. The Capabilities of an Amlodipine/Telmisartan Single-Pill Combination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):906-917. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-906-917

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

Received / Поступила: 23.09.2019

Accepted / Принята в печать: 07.10.2019

Введение

В 2018 г. вышел в свет новый пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), а в 2019 г. были опубликованы новые Российские клинические рекомендации по АГ [1,2]. В обоих документах подчеркивается необходимость старта антигипертензивной терапии (АГТ) с комбинации двух антигипертензивных препаратов (АГП), причем, в виде фиксированных комбинаций (ФК), принцип применения которых именуется теперь экспертами как «стратегия одной таблетки». Следует отметить, что, по сравнению с предыдущими версиями рекомендаций, в новом пересмотре расширен контингент пациентов, кому показан старт АГТ с ФК – теперь это все больные с АГ 2-й степени и выше, а так же, как и ранее, лица с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе – с 1-й степенью повышения артериального давления (АД) [1,2]. Комбинированная АГТ имеет множество достоинств, одним из них с клинической точки зрения служит существенное улучшение прогноза для пациента. Так, например, доказано, что на фоне двухкомпонентной АГТ риск инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) снижается на 49% и 34%, соответственно, тогда как при монотерапии аналогичные показатели составляют лишь 29% и 19% [3].

Комбинированная антигипертензивная терапия

Применение комбинированной АГТ исключительно в виде ФК обусловлено рядом известных преимуществ такой тактики лечения по сравнению с использованием свободных комбинаций. Это, как правило, изначальная рациональность сочетания АГП в составе одной таблетки, наибольший потенциал эффективности в достижении и поддержании целевого уровня АД, уменьшение количества принимаемых таблеток, что является одним из значимых факторов, улучшающих приверженность пациентов к лечению и, как следствие, также позволяющих повысить его эффективность. Как показано в исследованиях, неприверженность к лечению при приеме одной таблетки наблюдается приблизительно в 10% случаев, при назначении 2 таблеток она возрастает до 20%, 3 – до

40%, а при необходимости приема 5 таблеток и более наблюдается существенно большее увеличение неприверженности, и нередко приверженность отсутствует в принципе [1]. Говоря о приверженности к АГТ, следует указать, что европейские эксперты уделяют особое внимание данному фактору, подчеркивая тесную взаимосвязь неприверженности к приему АГП и повышения сердечно-сосудистого риска, а также необходимость поиска путей ее повышения, одним из которых является назначение ФК.

Помимо «стратегии одной таблетки», другим важнейшим результатом обновления Европейских рекомендаций стала разработка пошагового алгоритма комбинированной АГТ с указанием определенных классов АГП на том или ином этапе лечения как при неосложненной АГ, так и при наличии конкретных коморбидных состояний [1]. В отсутствие особых клинических ситуаций одной из ФК комбинаций первой линии, которая может быть назначена подавляющему большинству пациенту с АГ, является сочетание блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) и дигидропиридинового антагониста кальция (АК). Кроме того, данный алгоритм комбинированной АГТ является приоритетным при наличии у больного сахарного диабета, хронической болезни почек, периферического атеросклероза, цереброваскулярной болезни и бессимптомного поражения органов, обусловленного гипертензией (ПООГ).

Как класс БРА, так и класс АК включают в себя довольно большое количество препаратов. Однако в обоих классах можно выделить представителей, которые по праву могут претендовать на «звание» эталонных, что подразумевает под собой длительное использование в клинической практике и, главное, наличие обширной доказательной базы эффективности и безопасности. Одними из таких препаратов среди БРА и АК являются, соответственно, телмисартан и амлодипин, помимо всего прочего, обладающие и рядом дополнительных органопротективных свойств и фармакокинетических особенностей, выгодно выделяющих их среди других АГП. Кроме того, в фокусе «стратегии одной таблетки», имеющей исключительно важное значение в АГТ согласно обновленным Европейским и Российским рекомендациями по АГ [1,2],

ФК телмисартана и амлодипина, благодаря мощному синергичному эффекту обоих препаратов, который влияет на механизмы повышения АД, и оптимальному уровню органопротекции может абсолютно обосновано рассматриваться как лучшая среди равных, и являться приоритетной для назначения больным с АГ. Исходя из этого, нам хотелось бы более подробно представить возможности данных АГП, а также их ФК в ведении пациентов АГ.

Телмисартан

Говоря о телмисартане, необходимо в первую очередь обратить внимание на ряд фармакологических свойств данного БРА, имеющих значение в лечении пациента с АГ. Телмисартан является неконкурентным антагонистом рецепторов первого типа ангиотензина II (АТ₁), благодаря чему достигается наполовину необратимая их блокада и очень медленная диссоциация препарата из сайтов связывания с ними [4]. Данный АГП обладает наиболее высокой аффинностью и самым длительным периодом полувыведения среди БРА [5,6]. Сродство БРА к АТ₁ убывает в ряду: телмисартан < олесартан < кандесартан < EXP3174 (активный метаболит лозартана) < валсартан < лозартан [5]. Что касается периода полувыведения, то у телмисартана он составляет до 30 ч (в среднем – 24 ч) [4,6], в то время как у прочих БРА этот показатель существенно ниже: 11-15 ч у ирбесартана, 12-14 ч – олесартана, 12 ч – азилсартана, 9 – кандесартана, 6-9 ч – EXP3174, 5-9 ч у эпросартана и 6 ч – валсартана [6]. Закономерным следствием высокой аффинности телмисартана к АТ₁ и столь длительного периода полувыведения служит сверхпродолжительный антигипертензивный эффект препарата, превышающий сутки после его приема [4]. Мощный и длительный антагонизм телмисартана по отношению к ангиотензину II был продемонстрирован в рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании J. Stangier и соавт. [7] с участием здоровых лиц мужского пола, которым после приема данного АГП в дозах 20, 40 и 80 мг внутривенно вводился ангиотензин II. Среди всего прочего оценивалось влияние препарата на уровень диастолического АД (ДАД), а также мониторировалась концентрация телмисартана в крови вплоть до 48 ч после его приема. Показателем наличия/сохранности антигипертензивного эффекта препарата считалось снижение ДАД по меньшей мере на 25% в сравнении с уровнем повышения ДАД, индуцированного введением ангиотензина II в отсутствие приема телмисартана. Согласно полученным результатам на фоне применения 80 мг телмисартана снижение ДАД при пиковой концентрации препарата (приблизительно через 2 ч после введения per os) составляло 80%, через 24 ч – 40%, и, что

крайне важно, оно также наблюдалось даже через 48 ч, подтверждая сверхдлительное действие препарата [4,7].

Иным клинически значимым фармакологическим свойством телмисартана является его высокая липофильность, превышающая таковую у других БРА – логарифм коэффициента распределения 3,2 (в среде n-октанол/буфер при pH 7,4) [4]. Следствием высокой липофильности рассматриваемого АГП служит его способность проникать в ткани и непосредственно во внутреннюю среду клеток, а также большой объем распределения в организме, составляющий приблизительно 500 л (7 л/кг) [4], что существенно выше, чем у прочих сартанов, у которых аналогичный показатель находится в пределах 0,13-0,24 л/кг. Здесь следует отметить, что объем распределения ниже, чем у воды (0,6 л/кг) говорит о низком потенциале лекарственного средства проникать в ткани. Для препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), свойство липофильности играет принципиальную роль, поскольку, во-первых, как считается, на плазменный компонент данной системы приходится только 10%, в то время как тканевое ее звено составляет 90% объема, и во-вторых, что самое важное – именно с тканевой РААС в наибольшей степени связано развитие ПООГ [8].

Безусловно, сверхдлительный антигипертензивный эффект, наблюдаемый у телмисартана, имеет значение в целом в фокусе мощного контроля АД в течение суток, однако особую важность он имеет в ранние утренние часы, ввиду тесной ассоциированности физиологического подъема АД в первые часы после пробуждения с повышенным риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, в том числе, и фатальных [9-12]. В утренние часы риск инфаркта миокарда увеличивается на 40%, внезапной сердечной смерти – на 29%, а инсульта – на 49% [9]. Во Фрамингемском исследовании также было показано, что максимальный риск внезапной смерти имеет место именно в утренние часы [10]. Кроме того, самое большое число инфарктов миокарда независимо от пола и возраста и диагноза сопутствующей ишемической болезни сердца возникает также утром, а у пациентов со стабильной стенокардией в ранние утренние часы обнаруживается до 46% эпизодов ишемии миокарда от их суммарного количества за сутки. Аналогичным образом, максимальная частота развития инсультов также регистрируется в период с 6 до 12 ч [11]. Продemonстрирована также и тесная взаимосвязь избыточной величины утреннего подъема АД с ПООГ [12] – с гипертрофией и нарушением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), микроальбуминурией, возникновением «немых» очагов поражения белого вещества головного мозга, утолщением ком-

плекса интима-медиа каротидных артерий, атеросклерозом и повышением жесткости сосудистого русла. Исходя из представленных данных, крайне важным и востребованным в клинической практике свойством АГП является их способность обеспечивать должный контроль АД в утренние часы, и, согласно имеющимся данным, телмисартан обладает таким преимуществом.

Так, в одном из исследований [13] в условиях реальной клинической практики анализировалась антигипертензивные свойства телмисартана и эффективность контроля АД на протяжении суток. В работу вошли 1619 пациентов с неконтролируемой АГ, из них у 675 лиц перед включением в исследование достичь целевого АД не удалось, несмотря на прием АГП, остальные АГТ не получали. Период наблюдения составлял до 10 нед. Исходно всем больным телмисартан назначался в стартовой дозировке 40 мг. В случае, если по истечении 14 дней офисное АД оставалось $\geq 140/85$ мм рт.ст., дозу препарата повышали до 80 мг, если при очередном контрольном визите через 4 нед целевое АД вновь не достигалось, к терапии добавлялся гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг. Всем участникам исследования исходно и в конце периода наблюдения проводилось суточное мониторирование АД (СМАД). В данной работе телмисартан показал высокую антигипертензивную эффективность – снижение среднедневных и средненочных показателей систолического АД (САД)/ДАД составило, соответственно, -11,8/-7,2 мм рт.ст. и -9,6/-5,7 мм рт.ст. Кроме того, на фоне терапии рассматриваемым БРА в общей популяции пациентов произошло статистически значимое ($p < 0,001$) снижение величины утреннего подъема САД/ДАД на -11,5/-7,0 мм рт.ст., а в подгруппе больных ($n=95$) с исходно повышенной величиной утреннего подъема САД (> 30 мм рт.ст.) ее снижение для САД/ДАД равнялось -17,2/-10,1 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,05$). Есть и ряд других исследований, доказывающих преимущества телмисартана в снижении величины утреннего подъема по сравнению с другими АГП – валсартаном, лозартаном, кандесартаном [14].

Согласно обновленным Европейским и Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [1,2] важнейшей целью АГТ, помимо непосредственного снижения АД, является улучшение прогноза для пациента и максимально возможная минимизация риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений. Здесь следует отметить, что телмисартан обладает такой способностью, и она была подтверждена в представительных международных работах, главной из которых является широкомасштабное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global

Endpoint Trial) влияния на прогноз у пациентов с АГ трех схем терапии: телмисартан в дозе 10 мг, рамиприл в дозе 80 мг, или их комбинации [15,16]. В исследование ONTARGET включались пациенты с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда, инсультом/транзиторной ишемической атакой, заболеваниями периферических артерий, сахарным диабетом 2 типа с наличием поражений органов-мишеней и высоким риском осложнений. В число критериев исключения входили, в том числе, исходно диагностированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН), уровень САД/ДАД $> 160/100$ мм рт.ст., протеинурия, повышение креатинина крови > 265 мкмоль/л. В исследование было включено более 25 тыс пациентов (8576 больных в группе рамиприла, 8542 – в группе телмисартана и 8502 – в группе комбинированной терапии). Средний возраст участников был около 66 лет, приблизительно 27% – женщины. Медиана периода наблюдения равнялась 56 мес. В группе телмисартана стабильную ИБС имели 74,5% пациентов, инфаркт миокарда в анамнезе – 49,3%, инсульт/транзиторную ишемическую атаку – 20,6%, заболевания периферических артерий – 13,6%, сахарный диабет – 38%, микроальбуминурию – 13,2%. Первичная конечная точка была комбинированной, и состояла из сочетания сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. В качестве вторичных конечных точек рассматривалось сочетание состояний, входящих в первичную точку, но без учета госпитализаций в связи с ХСН, а также по отдельности новые случаи сахарного диабета, фибрилляции предсердий, когнитивные нарушения или деменция, нефропатия и необходимость в проведении процедур реваскуляризации. Нужно отметить, что телмисартан имел очень хорошую переносимость – лучше, чем на фоне применения рамиприла и, особенно, на фоне комбинированной терапии [16]. По результатам исследования частота первичной конечной точки в группе рамиприла составила 16,5%, в группе телмисартана – 16,7% (относительный риск [ОР] 1,01; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,94-1,09). В группе комбинированного лечения первичная конечная точка наступила в 16,3% случаев (ОР 0,99; 95% ДИ 0,92-1,07), и в ней, в сравнении с группой монотерапии рамиприлом, наблюдалась статистически значимо большая частота таких нежелательных явлений как эпизоды гипотонии (4,8% против 1,7%; $p < 0,001$), синкопальные состояния (0,3% против 0,2%; $p = 0,03$) и нарушение функции почек (13,5% и 10,2%, соответственно; $p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что телмисартан улучшает прогноз у пациентов высокого риска, в том числе, у пациентов с АГ, стабильной ИБС, сахарным диабетом, заболеванием периферических артерий,

инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе, и в этом плане эквивалентен в отношении влияния на прогноз одному из эталонных представителей класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – рамиприлу, но при этом характеризуется лучшей переносимостью. Таким образом, исследование ONTARGET доказало, что для терапии пациентов с АГ и/или высокого риска существует альтернативная стратегия – использование телмисартана. Необходимо особо подчеркнуть, что телмисартан является единственным представителем БРА, который в числе показаний имеет не только АГ, но и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, благодаря чему он может применяться у самого широкого круга больных – со стабильной ИБС, заболеваниями периферических артерий, сахарным диабетом 2 типа с микроальбуминурией, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда или инсульт.

В рамках программы ONTARGET было также проведено субисследование TRANSCEND (The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease) [15, 17], которое представляет собой рандомизированное двойное слепое многоцентровое международное исследование, выполненное в 630 центрах и 40 странах. Его целью являлось изучение влияния телмисартана в дозе 80 мг/сут в сравнении с плацебо на прогноз у пациентов высокого риска, имеющих непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Критерии включения и исключения были аналогичны таковым в исследовании ONTARGET. Согласно дизайну исследования все его участники получали терапию, необходимую в соответствии с клиническим статусом, и к ней добавлялись телмисартан или плацебо. Группу телмисартана составили 2954 больных, группу плацебо – 2972 пациентов (средний возраст около 67 лет, женщины – приблизительно 43%, исходный уровень АД примерно 141/82 мм рт.ст.). Медиана периода наблюдения равнялась так же 56 мес (от 51 до 64 мес). Первичная и вторичные конечные точки были идентичны таковым в исследовании ONTARGET. В результате исследования было установлено, что частота первичной конечной точки в группе телмисартана составляла 15,7%, в группе плацебо – 17,0%, не достигая вместе с тем статистической значимости (ОР 0,92; 95%ДИ 0,81-1,05; $p=0,216$). Однако здесь следует учитывать, что в группе плацебо, как уже указано выше, пациенты получали терапию согласно современным клиническим рекомендациям в соответствии с имеющимися у них заболеваниями. В исследовании TRANSCEND была также обнаружена статистически значимо меньшая ($p=0,048$) частота одной из вторичных конечных точек (сочетания сердечно-сосудистых смертей, инфарктов миокарда и инсультов) в

группе телмисартана (13,0%) в сравнении с плацебо (14,8%). Кроме того, на фоне применения телмисартана отмечалось снижение риска госпитализаций, ассоциированных с сердечно-сосудистыми причинами (относительный риск 0,92; 95%ДИ 0,85-0,99; $p=0,025$), и уменьшение числа макро- и микрососудистых осложнений (17,7% против 19,8% в группе плацебо; ОР 0,89; 95%ДИ 0,79-1,00; $p=0,049$).

Важным направлением в терапии АГ с позиций кардио- и церебропротекции являются мероприятия по профилактике возникновения сахарного диабета, так как это заболевание существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [1,2]. В связи с этим следует обратить внимание еще на одно уникальное свойство телмисартана, заключающееся в его способности корректировать углеводный обмен посредством взаимодействия с PPAR γ -рецепторами (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors γ – рецепторы- γ , активируемые пероксисомными пролифераторами) [18]. PPAR γ -рецепторы являются внутриклеточными рецепторами, которые опосредуют эффекты гормонов и принимают участие в регуляции углеводного и липидного обмена [19]. В силу такой особенности телмисартан привлекает внимание как АГП, обладающий высоким терапевтическим потенциалом в лечении АГ у пациентов с сопутствующим ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Как показано в исследованиях [20-22], лиганды PPAR γ -рецепторов увеличивают чувствительность тканей к инсулину, снижают концентрацию в крови триглицеридов, уменьшают риск развития атеросклероза, подавляют негативное воздействие повышенного АД на миокард и сосуды, а также потенцируют периферическую вазодилатацию. В ряде клинических исследований телмисартана у больных с АГ установлена его способность в большей степени повышать чувствительность тканей к инсулину и улучшать липидный профиль по сравнению с другими представителями класса БРА и иАПФ за счет уникального двойного механизма действия [23-26].

Амлодипин

Далее мы бы хотели рассмотреть свойства амлодипина как эталонного представителя дигидропиридиновых АК, и представить его возможности в ведении пациентов с АГ.

Амлодипин относится к дигидропиридиновым АК третьего поколения и по праву является многолетним лидером своего класса, представляя наиболее изученный препарат (с участием амлодипина выполнено свыше 500 исследований, в том числе, рандомизированных многоцентровых национальных и международных), который также имеет самый широкий круг показаний.

Говоря о фармакологических свойствах амлодипина, следует отметить, что, как и телмисартан, данный АК обладает сверхдлительным антигипертензивным эффектом, и имеет самый большой период полувыведения в классе, достигающий 35-50 ч (для сравнения – аналогичный показатель у прочих АК составляет от 2 до 18 ч) [27].

В многочисленных исследованиях получены данные об антиатеросклеротических эффектах амлодипина и его подтвержденной способности снижать сердечно-сосудистый риск. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis) [28] у 1991 пациента с нормальным АД и ангиографически подтвержденной ИБС (стеноз коронарных артерий >20%) на протяжении 24 мес проводили сравнительный анализ влияния эналаприла 20 мг и амлодипина 10 мг на темпы прогрессирования атеросклероза и прогноз. Первичная конечная точка включала в себя сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда, успешно проведенные реанимационные мероприятия в связи с остановкой сердечной деятельности, процедуры реваскуляризации миокарда, случаи госпитализации по поводу стенокардии и ХСН, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, новые случаи заболеваний периферических артерий. Авторы установили, что сердечно-сосудистые осложнения возникли у 23,1% пациентов в группе плацебо, у 16,6% больных, принимавших амлодипин (ОР 0,69; 95%ДИ 0,54-0,88; $p=0,003$), и у 20,2% больных на фоне лечения эналаприлом (ОР=0,85; 95%ДИ 0,67-1,07; $p=0,16$). В ходе работы 274 пациентам также выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование венечных артерий. По его результатам в конце периода наблюдения имела место тенденция ($p=0,12$) к замедлению прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина по сравнению пациентами, принимавшими плацебо. Кроме того, на фоне терапии амлодипином в сравнении с плацебо на 27% снизилась необходимость в проведении процедур реваскуляризации (ОР 0,73; 95%ДИ 0,54-0,98; $p=0,03$), и на 42% уменьшился риск госпитализаций по поводу стенокардии (ОР 0,58; 95%ДИ 0,41-0,82; $p=0,002$).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [29] у пациентов с ангиографически верифицированной ИБС ($n=825$; средний возраст – 56,9 лет; 19,9% женщин) было доказано выраженное благоприятное влияние терапии амлодипином в дозе 5-10 мг в течение 36 мес на регресс атеросклеротического поражения каротидных артерий – на фоне применения данного АК

отмечалось снижение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий на 0,0126 мм, в то время как в группе плацебо этот параметр увеличился на 0,033 мм ($p=0,007$). Кроме того, в группе амлодипина наблюдалось снижение частоты госпитализаций, связанных с нестабильной стенокардией и ХСН (ОР 0,65; 95%ДИ 0,47-0,91; $p=0,01$), и уменьшение числа процедур реваскуляризации миокарда (ОР 0,57; 95%ДИ 0,41-0,81; $p=0,001$), причем безотносительно к гиполипидемической терапии, применению бета-адреноблокаторов и нитратов.

Отдельного внимания заслуживает исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [30], в котором проводился сравнительный анализ эффективности и безопасности терапии двумя ФК АГП – блокатором РААС в сочетании с гидрохлортиазидом (ГХТ) и блокатором РААС в комбинации с амлодипином у пациентов высокого риска с АГ ($n=11506$; средний возраст около 68 лет; мужчины 60-61%). В исследование вошли больные высокого риска в возрасте старше 60 лет с САД \geq 160 мм рт.ст., либо пациенты, получающие АГТ и имеющие ПООГ. Также в работу включались больные 55-59 лет с уровнем САД \geq 160 мм рт.ст. и наличием двух и более ПООГ. Средний исходный уровень АД составил 145/80 мм рт.ст., 97% пациентов получали АГП до включения в исследование, и 75% из них принимали свободные комбинации АГП. Учитывая это, можно сделать вывод, что структура больных в исследовании ACCOMPLISH была сопоставима с условиями реальной клинической практики. Планируемый период наблюдения составлял от трех до пяти лет. Первичной конечной точкой являлось время до развития первого сердечно-сосудистого события (нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, успешные реанимационные мероприятия по поводу внезапной остановки сердечной деятельности) и/или смерти от сердечно-сосудистых причин. Вторичные конечные точки представляли собой сочетание событий, входящий в первичную точку с исключением из нее фатальных осложнений, и комбинацию смерти, ассоциированной с кардиоваскулярными причинами, с нефатальным инсультом и нефатальным инфарктом миокарда. По итогам исследования обе ФК показали высокую антигипертензивную эффективность с тенденцией к преимуществу в группе блокатор РААС/амлодипин – в ней целевого уровня АД (ниже 140/90 мм рт.ст.) достигло 75% пациентов, в то время как на фоне использования другой схемы АГТ – 72%. Среднее АД в группе блокатор РААС/амлодипин равнялось 131,6/73,3 мм рт.ст., в группе блокатор РААС/ГХТ – 132,5/74,4 мм рт.ст. По прошествии 30 мес наблюдения целевое АД ниже 140/90 мм рт.ст. в

группах блокатор РААС/амлодипин и блокатор РААС/ГХТ имело место у 81,7 и 78,5% пациентов, соответственно.

Исследование ACCOMPLISH было прекращено досрочно по истечении 36 мес от своего начала в силу статистически значимых различий в более низкой частоте первичной конечной точке в группе блокатор РААС/амлодипин – на фоне такой терапии абсолютный риск осложнений снизился на 2,2%, а относительный риск – на 19,6% (ОР 0,80; $p < 0,001$). Что касается вторичной конечной точки, то на фоне терапии блокатором РААС/амлодипином было зафиксировано 288 случаев (5,0%) сердечно-сосудистых смертей, инфарктов миокарда и мозговых инсультов, в группе же блокатор РААС/ГХТ аналогичный показатель составил 364 случая (6,3%), и в первой группе абсолютный риск оказался ниже на 1,3%, а относительный – на 21,2% (ОР 0,79; $p = 0,002$). Кроме того, на фоне применения схемы блокатор РААС/амлодипин отмечалось статистически значимо меньшее число инфарктов миокарда и вмешательств, связанных с реваскуляризацией миокарда; вместе с тем, значимых различий в частоте случаев ХСН выявлено не было [30].

Важнейшей работой последних лет, доказавшей превосходство комбинированной АГТ с использованием блокатора РААС и амлодипина, явилось исследование ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, blood pressure lowering arm) [31], в которое вошли 19257 больных с АГ в сочетании, по меньшей мере, с еще 3 факторами сердечно-сосудистого риска. Пациенты рандомизировались либо в группу приема амлодипина в дозе 5-10 мг ($n = 9639$), к которому затем для достижения целевого АД добавляли блокатор РААС, либо в группу терапии атенололом 50-100 мг ($n = 9618$), к которому при необходимости добавляли тиазидный диуретик. Что касается общей характеристики пациентов, включенных в ASCOT-BPLA, то здесь следует отметить достаточно высокий средний возраст ($63,0 \pm 8,5$ лет), превалирование лиц мужского пола (почти $\frac{3}{4}$ включенных пациентов), более высокая, чем в среднем у пациентов с АГ, распространенность заболеваний периферических артерий и сахарного диабета 2 типа (примерно каждый четвертый). Большинство больных имели избыточную массу тела и сохранную функцию почек. Факторы риска в виде курения и употребления алкоголя обнаруживались с обычной для общей популяции частотой. До включения в исследование 19,1% пациентов не получали АГТ в принципе, один АГП использовали 44,4%, два и более – 36,5%.

Первичной конечной точкой являлся нефатальный инфаркт миокарда или фатальный исход ИБС. Исследование ASCOT-BPLA было прекращено также до-

срочно, через 5,5 лет после начала, так как продолжение терапии атенололом и тиазидом явно повышало риск развития неблагоприятных исходов по сравнению со схемой амлодипин/блокатор РААС. В дополнение к этому в группе амлодипин/блокатор РААС наблюдался более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с группой атенолол/тиазидный диуретик – в среднем разница в уровне САД/ДАД составила 2,7/1,9 мм рт.ст. в пользу комбинированной терапии с амлодипином. Однако главным результатом исследования ASCOT-BPLA стало то, что именно комбинация амлодипин/блокатор РААС оказывала благоприятное влияние на прогноз для пациентов, а именно – снижала риск сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,76; 95%ДИ 0,65-0,90; $p = 0,001$), общей смертности (ОР 0,89; 95%ДИ 0,81-0,99; $p = 0,0247$), а также способствовала уменьшению вероятности развития нефатальных инфарктов миокарда и смерти от ИБС (ОР 0,87; 95%ДИ 0,76-1,00; $p = 0,0458$), фатальных и нефатальных инсультов (ОР 0,77; 95%ДИ 0,66-0,89; $p = 0,0003$), нефропатии (ОР 0,85; 95%ДИ 0,75-0,97; $p = 0,0187$).

В рамках программы ASCOT-BPLA проводилось субисследование CAFÉ (Conduit Artery Functional Endpoint) – одно из крупнейших исследований по оценке снижения центрального аортального АД у пациентов с АГ [32]. В него включали пациентов через 1 год после рандомизации в ASCOT-BPLA для того, чтобы получаемая участниками АГТ уже находилась на стабильном уровне. Всего в CAFÉ вошли 2073 пациента из 5 центров, при этом все больные на момент включения в субисследование достигли целевого АД. По своей структуре они полностью соответствовали популяции ASCOT. Период наблюдения составлял 4 года. Центральное АД в аорте рассчитывали посредством аппланационной тонометрии при помощи регистрации пульсовой волны на лучевой артерии: каждому пациенту в течение 3 лет в среднем было выполнено 3,4 измерения.

По итогам субисследования обнаружено, что САД на плечевой артерии не различалось в группе амлодипин/блокатор РААС и в группе атенолол/тиазидный диуретик, а ДАД на плечевой артерии, напротив, было статистически значимо ниже у пациентов первой группы. При этом, несмотря на отсутствие различий в показателях САД на плечевой артерии, центральное систолическое и пульсовое АД в аорте было статистически значимо ниже у пациентов, принимавших комбинацию амлодипин/блокатор РААС [32]. Анализ пульсовой волны показал, что прямая пульсовая волна, генерируемая непосредственно в момент систолы ЛЖ, была значительно ниже в группе больных, получавших атенолол и диуретик, из-за уменьшения сердечного выброса [32]. Однако у этих же пациентов

амплитуда отраженной пульсовой волны и, соответственно, индекс аугментации были значительно выше за счет того, что у них сохранялось более высокое периферическое сосудистое сопротивление, по сравнению с больными, принимавшими амлодипин/блокатор РААС. Именно этот фактор и обуславливал более высокий уровень САД в аорте на фоне приема ателолола/диуретика, так как вклад амплифицированной и преждевременно возвращающейся пульсовой волны в формирование САД являлся более значимым, чем снижение прямой пульсовой волны. Одновременно по причине преждевременного ускоренного возвращения отраженной пульсовой волны на фоне терапии бета-адреноблокатором и диуретиком происходило уменьшение ее вклада в формирование величины ДАД, а это, в свою очередь, способствовало увеличению пульсового в аорте [33].

Известно, что АК и препараты, подавляющие активность РААС, обладают способностью существенно снижать скорость распространения пульсовой волны, причем, это происходит за счет влияния на свойства самой сосудистой стенки и снижения ее жесткости, то есть, можно говорить, что комбинация амлодипин/блокатор РААС также положительно влияет на структуру магистральных артерий и улучшает их упруго-эластические свойства.

В субисследовании CAFE комбинированная конечная точка состояла из всех сердечно-сосудистых событий, процедур реваскуляризации в сочетании со случаями развития почечной недостаточности [32]. Важно указать, что в группе амлодипин/блокатор РААС ее статистически значимое снижение на 16% больше по сравнению с группой атенолол/тиазидный диуретик. В ходе регрессионного анализа было установлено, что эта разница была обусловлена влиянием четырех параметров – центрального и периферического пульсового давления, индекса аугментации и величины прямой пульсовой волны. При этом самый весомый вклад в формирование различий вносил именно показатель центрального пульсового давления [32].

Таким образом, еще одним объяснением высокой эффективности комбинации амлодипин/блокатор РААС в профилактике сердечно-сосудистых осложнений является ее более существенное влияние на центральное АД.

Фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина

Перечисленные выше свойства телмисартана и амлодипина, подтвержденные в многочисленных масштабных клинических исследованиях, сверхдлительный эффект обоих АГП и их доказанное благоприятное влияние на прогноз послужили предпосылкой для соз-

дания их ФК – препарата Телзапа АМ (АО Санофи, Россия). Компоненты данного АГП взаимодополняют друг друга, что в конечном счете ведет к более эффективному контролю АД, повышает уровень органопroteкции и улучшает профиль безопасности терапии. ФК амлодипин/телмисартан (ФК А/Т) уже имеет свою доказательную базу, которую мы рассмотрим далее. Телзап АМ выпускается в четырех вариантах сочетания доз (амлодипин/телмисартан) – 5+40 мг, 5+80 мг, 10+40 мг, 10+80 мг, что позволяет использовать препарат при любой степени повышения АД и существенным образом персонализировать АГТ.

ФК А/Т показала преимущества перед монотерапией своими отдельными компонентами. В частности, это было доказано в рандомизированном двойном слепом контролируемом международном исследовании S. Neldam и соавт. [34], целью которого являлся анализ эффективности и безопасности трех схем терапии – ФК А/Т в дозах 10+40 мг и 10+80 мг и монотерапией амлодипином 10 мг у пациентов с АГ, которые не достигли контроля АД (критерием служил сохраняющийся уровень офисного ДАД ≥ 90 мм рт.ст.) после вводного 6-недельного периода лечения амлодипином 10 мг. В исследование включались пациенты в возрасте ≥ 18 лет с диагнозом АГ. Основными критериями исключения являлись уровень офисного АД $\geq 200/120$ мм рт.ст. на этапе скрининга до начала вводного периода терапии амлодипином, либо АД $\geq 180/120$ мм рт.ст. после его окончания, симптомная ХСН (III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца), уровень креатинина крови > 265 мкмоль/л, снижение его клиренса < 30 мл/мин, беременность, пременопауза. Период наблюдения составлял 8 нед. В финальный анализ вошли данные 947 пациентов, средний возраст $56,5 \pm 9,9$ лет, 55,8% – женщины, исходное АД до вводной монотерапии амлодипином – $159,6 \pm 12,3/101,4 \pm 5,1$ мм рт.ст., после ее завершения – $147,6 \pm 9,8/95,6 \pm 4,0$ мм рт.ст. В конце периода наблюдения в группах ФК А/Т 10+80 мг и 10+40 мг в сравнении с лечением амлодипином 10 мг наблюдались статистически значимо ($p < 0,001$ во всех случаях) более выраженное снижение офисного САД/ДАД, соответственно, на $-3,9/-2,8$ мм рт.ст. и $-3,7/-2,8$ мм рт.ст., более высокая частота достижения целевого АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) – $60,3/66,5\%$ и $58,8/63,7\%$ для групп ФК, и $50,2/51,1\%$ – для монотерапии указанным АК, и более высокая встречаемость ответа на АГТ (определяемая как уровень офисного АД $< 140/90$ мм рт.ст., либо его снижение на $10/15$ мм рт.ст. и более) – $65,8/68,7\%$ и $64,7/66,0\%$ на фоне приема ФК А/Т 10+80 мг и 10+40 мг, соответственно, и $54,1/53,4\%$ в группе амлодипина. Распространенность нежелательных реакций в виде периферических отеков была небольшой ($6,7-8,5\%$) и

статистически значимо не различалась между группами, однако здесь следует отметить, что больные исходно скринировались на предмет непереносимости амлодипина 10 мг, и при ее наличии исключались из исследования. Таким образом, на основании данных, полученных S. Neldam и соавт. [34], можно сделать вывод, что АГТ ФК А/Т приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с монотерапией амлодипином 10 мг, и перевод пациентов на такое комбинированное лечение сопровождается увеличением количества больных, достигших эффективного контроля АД.

Сходные данные, подтверждающие большую антигипертензивную эффективность и лучший профиль безопасности комбинированной терапии телмисартаном и амлодипином по сравнению с монотерапией амлодипином, получены и в исследовании A. Sharma и соавт. [35].

Еще в одной работе [36] проводилась сравнительная оценка эффективности АГТ ФК А/Т в низкой дозе (5+40 мг) и монотерапии отдельными компонентами комбинации в высоких дозах – амлодипином 10 мг и телмисартаном 80 мг у пациентов с АГ легкой и умеренной степени. В исследование вошли 96 больных в возрасте 18-60 лет, у которых на фоне лечения либо амлодипином 5 мг, либо телмисартаном 40 мг отсутствовал контроль АД и САД и/или ДАД находилось в пределах 140-179 мм рт.ст. и 90-109 мм рт.ст., соответственно. Период наблюдения составлял 2 мес. Уровень АД оценивался посредством офисного измерения во время контрольных визитов через 2, 4 и 8 нед после старта терапии. Также регистрировались потенциальные нежелательные реакции. В конце периода наблюдения во всех трех группах произошло статистически значимое снижение САД/ДАД ($p < 0,001$). Наиболее выраженное снижение отмечалось на фоне терапии низкими дозами ФК А/Т (-27,1/-17,7 мм рт.ст.), в то время как в группе монотерапии телмисартаном 80 мг его динамика составила -21,8/-16,0 мм рт.ст., в группе амлодипина 10 мг -24,4/-10,8 мм рт.ст. В группе ФК А/Т выявлено статистически значимо более выраженное снижение САД в сравнении с монотерапией телмисартаном и статистически значимо большее снижение ДАД по сравнению с лечением амлодипином (значения «р» авторы здесь не приводят). Наибольшее количество нежелательных реакций отмечалось в группе монотерапии амлодипином (отеки лодыжек, обстипация, головная боль, слабость). Авторы пришли к выводу, что у пациентов с АГ комбинированная АГТ низкими дозами ФК А/Т обладает большей антигипертензивной эффективностью, более благоприятным профилем безопасности по сравнению с монотерапией высокими дозами ее отдельных компонентов.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом международном исследовании с дизайном 4×4 изучалась эффективность и безопасность схем двухкомпонентной АГТ всех возможных сочетаний телмисартана в дозах 20, 40, 80 мг и амлодипина в дозах 2,5, 5, 10 мг и плацебо-вариантов данных препаратов (всего 16 режимов терапии) [37]. Перед включением в исследование был предусмотрен «отмывочный» период приема плацебо на протяжении 21-28 дней, а период наблюдения на фоне изучаемых схем АГТ составлял 8 нед. В работу вошли пациенты обоих полов в возрасте 18 и старше с АГ 1-2 стадии и уровнем исходного ДАД 95-119 мм рт.ст. ($n=1461$; средний возраст $53,1 \pm 11,1$ лет, средний уровень АД $153,2 \pm 12,1/101,7 \pm 4,3$ мм рт.ст.). Динамика АД в ходе исследования оценивалась с помощью офисного измерения. В результате было установлено, что более выраженное снижение АД имело место в группах комбинированной АГТ по сравнению со схемами монотерапии. Максимальное снижение САД/ДАД наблюдалось на фоне применения телмисартана 80 мг в сочетании с амлодипином 10 мг – $-26,4/-20,1$ мм рт.ст. ($p < 0,05$ по сравнению с режимами монотерапии). Уровень контроля АД, определяемый как САД < 140 мм рт.ст. и/или ДАД < 90 мм рт.ст. был наивысшим также в последней группе комбинированной АГТ – 76,5% пациентов контролировали САД и ДАД, 85,3% контролировали ДАД. Периферические отеки наиболее часто встречались в группе монотерапии амлодипином 10 мг (в 17,8% случаев), однако этот показатель существенно уменьшался при включении в терапию телмисартана – в группе телмисартан 40 мг+амлодипин 10 мг этот показатель составлял 6,2%, в группе телмисартан 80 мг+амлодипин 10 мг – 11,3%.

ФК А/Т доказала свою высокую эффективность также и у пациентов с АГ с высокой степенью повышения АД. В рандомизированном двойном слепом международном исследовании проводился сравнительный анализ антигипертензивной эффективности и безопасности АГТ ФК А/Т в дозе 10+80 мг и режимов монотерапии амлодипином 10 мг и телмисартаном 80 мг у пациентов ($n=858$; средний возраст $58,2 \pm 10,3$ лет; 51,9% – мужчины; средний исходный уровень АД – $185,4 \pm 4,5/103,3 \pm 6,4$ мм рт.ст.), получавших ранее АГП, однако АД у которых оставалось $\geq 180/95$ мм рт.ст. [38]. В исследование в числе прочего не включались больные с АД $\geq 200/120$ мм рт.ст., лица с тяжелой ХСН (III-IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца), тяжелым поражением почек (креатинин крови > 265 мкмоль/л и/или клиренс креатинина < 30 мл/мин), беременные и женщины в пременопаузе. Период наблюдения составлял 8 нед. Оценивалось офисное АД.

Пациенты, рандомизированные в группу ФК А/Т или группу амлодипина, получали данный АК изначально в дозе 5 мг на протяжении 2 нед, а затем доза его повышалась до 10 мг на оставшиеся 6 нед. В конце периода наблюдения было обнаружено, что лечение ФК А/Т приводит к наиболее выраженному снижению АД (САД/ДАД -47,5/-18,7 мм рт.ст.), и оно статистически значимо больше по сравнению с монотерапией телмисартаном ($p < 0,0001$) и амлодипином ($p = 0,0002$). Преимущества ФК А/Т в антигипертензивном эффекте наблюдались уже на 1-й нед лечения и сохранялись на 2-й, 4-й, 6-й и 8-й нед. Следует также особо подчеркнуть не только более выраженный, но и более быстрый антигипертензивный эффект на фоне применения ФК А/Т в сравнении с монотерапией ее отдельными компонентами – в группе комбинированной терапии снижение САД на 80% от максимального (достигнутого в конце периода наблюдения) отмечалась уже на 2-й (!) нед лечения. Кроме того, в группе комбинированной терапии имела место наибольшая частота ответа на АГТ и частота достижения целевого АД ($< 140/90$ мм рт.ст.). Лечение ФК А/Т отличалось хорошей переносимостью с меньшим количеством нежелательных явлений, ассоциированных с терапией (12,6% против 16,4% в группе амлодипина), в том числе, отек лодыжек и стоп (9,3% – в группе ФК, 13,2% – в группе АК).

В фокусе профиля безопасности также необходимо представить результаты исследования R. Fogari соавт. [39], показавших, что добавление к терапии амлодипином телмисартана существенно снижает частоту развития отеков лодыжек и стоп. В данное проспективное рандомизированное открытое исследование вошли 75 пациентов в возрасте 30-75 лет с неосложненной АГ 1-2 степени (после «отмывочного» вводного 4-х недельного периода ДАД должно было быть > 90 мм рт.ст., но < 110 мм рт.ст., а САД – > 140 мм рт.ст.). Больные перекрестным образом получали монотерапию амлодипином 10 мг, телмисартаном 80 мг и их свободной комбинацией. Длительность каждого из этапов терапии составляла 6 нед, между собой они были разделены 2-х недельными периодами приема плацебо. Оценивался уровень офисного АД, объем лодыжек и стоп, претибиальное подкожное давление, а также уровень норадреналина и активного ренина плазмы крови. На фоне комбинированной АГТ наблюдалось наиболее выраженное снижение САД/ДАД (-28,1/-21,7 мм рт.ст.) по сравнению со схемами монотерапии. На фоне применения амлодипина 10 мг объем лодыжек и стоп увеличивается на 26,7%, претибиальное подкожное давление – на 83,2% ($p < 0,01$ в обоих случаях), добавление же телмисартана 80 мг к лечению способствует статистически значимо меньшему повышению обоих параметров – их прирост составлял

в таком случае 7,9% и 23,8%, соответственно ($p < 0,01$ по сравнению с монотерапией амлодипином). Авторы также показали, что в сравнении с лечением амлодипином на фоне комбинированной АГТ с телмисартаном имеет место статистически значимо ($p < 0,05$) меньшее увеличение содержания норадреналина в крови – +134,3 пг/мл и +55 пг/мл.

Рассматривая патофизиологические основы формирования отеков при использовании АК, следует указать, что данные препараты вызывают существенное более выраженную дилатацию прекапилляров по сравнению с посткапиллярами, создавая тем самым градиент давления в микроциркуляторном русле и способствуя трансудации в периваскулярные ткани [39]. Уменьшение выраженности отеков лодыжек и стоп на фоне добавления телмисартана к терапии можно объяснить, с одной стороны, его влиянием как блокатора РААС на посткапиллярное сосудистое ложе и дилатации венул, за счет чего достигается нормализация гидростатического давления в артериолах, расширенных на фоне действия амлодипина. С другой стороны, здесь также может играть роль снижение активности симпатической нервной системы, подтверждающееся менее выраженным приростом концентрации норадреналина в крови, поскольку, как известно, адренергические влияния способствуют более выраженному спазму венул [39], на фоне чего еще более увеличивается градиент давления на границе пре-/посткапилляров и потенцируется выход жидкой части крови во внесосудистое пространство.

Заключение

Таким образом, ФК А/Т (препарат Телзап АМ, АО Санофи, Россия) может рассматриваться как комбинация первого выбора у подавляющего большинства пациентов с АГ, а оба ее компонента абсолютно обоснованно можно назвать эталонными в своих классах. Это подтверждается огромной доказательной базой клинических исследований, в которых продемонстрированы высокая антигипертензивная эффективность как амлодипина, так и телмисартана, и, что исключительно важно – их способность обеспечивать мощную органопroteкцию, улучшать прогноз и снижать риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Сама ФК А/Т уже также хорошо изучена в клинических исследованиях, и с позиций доказательной медицины обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяет быстро достигать целевого АД и надежно контролировать его на протяжении суток, в том числе – в ранние утренние часы, а синергизм ее составных компонентов существенно снижает риск развития нежелательных реакций на фоне лечения. Телзап АМ выпускается в четырех вариантах дозирования, что позволяет назначать его пациентам с АГ как с

1-й степенью повышения АД, так и со 2-й и 3-й. Согласно последним Европейским и Российским тенденциям в терапии АГ данная ФК показана в качестве стартовой комбинации для лечения подавляющему большинству больных с АГ – при ее неосложненном варианте, равно как и при наличии сопутствующих заболеваний – сахарного диабета, метаболического синдрома, хронической болезни почек, периферического атеросклероза, цереброваскулярной болезни и ПООГ.

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):3021-3104. 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. DOI (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные Гипертензии. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326(7404):1427-31. DOI:10.1136/bmj.326.7404.1427.
- Burnier M. Telmisartan: a different angiotensin II receptor blocker protecting a different population? *J Int Med Res.* 2009;37(6):1662-79. DOI:10.1177/147323000903700602.
- 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(1):41-6.
- Abraham H.M., White C.M., White W.B. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf.* 2015;38(1):33-54. DOI:10.1007/s40264-014-0239-7.
- Stangier J., Su C.A., van Heiningen P.N., et al. Inhibitory effect of telmisartan on the blood pressure response to angiotensin II challenge. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38(5):672-85. DOI:10.1097/00005344-200111000-00004.
- Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Bondarets O.V. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the physician's practice: similarities and differences. *Meditinskiiy Sovet.* 2011;5-6:50-7. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Бондарец О.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в практике врача: сходства и различия. Медицинский Совет. 2011;5-6:50-7].
- 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. 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.
- 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.
- Nishimura T., Hashimoto J., Ohkubo T., et al. Efficacy and duration of action of the four selective angiotensin II subtype 1 receptor blockers, losartan, candesartan, valsartan and telmisartan, in patients with essential hypertension determined by home blood pressure measurements. *Clin Exp Hypertens.* 2005;27(6):477-89. DOI:10.1081/CEH-200067668.
- Teo K., Yusuf S., Sleight P., et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J.* 2004;148(1):52-61. DOI:10.1016/j.ahj.2004.03.020.
- Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59. DOI:10.1056/NEJMoa0801317.
- 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.
- Benson S.C., Pershad Singh 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.
- 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/CLIA.S6709.

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

Disclosures. Assistance in publishing the article was provided by Sanofi Company, but it did not affect authors' own opinion.

- 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.
- 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.
- Schiffrin E.L., Amiri F., Benkirane K., et al. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Hypertension.* 2003;42(4):664-8. doi:10.1161/01.HYP.0000084370.74777.86.
- 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.
- 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.
- 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-α. *Hypertens Res.* 2006;29(11):849-56. DOI:10.1291/hyres.29.849.
- 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.
- Radchenko A.D. Some aspects of dihydropyridine calcium antagonists in the treatment of hypertension. Part 1. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2013;5(31):81-98. (In Russ.) [Радченко А.Д. Некоторые аспекты применения дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии. Часть 1. Артериальная Гипертензия. 2013;5(31):81-98].
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., et al. for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2217-25. DOI:10.1001/jama.292.18.2217.
- Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation.* 2000;102(13):1503-10. DOI:10.1161/01.cir.102.13.1503.
- Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-28. DOI:10.1056/NEJMoa0806182.
- Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., et al.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
- Boitsov S.A. ASCOT Study - an argument in the struggle between the New and the Old and a step towards the values reevaluation. *Consilium Medicum.* 2006;11:5-11. (In Russ.) [Бойцов С. А. Исследование ASCOT как аргумент в борьбе «нового» со «старым» и шаг к переоценке «системы ценностей». *Consilium Medicum.* 2006;8(11):5-11].
- Neldam S., Edwards C., Jones R.; TEAMSTA-10 Investigators. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(11):2145-53. DOI:10.1185/03007995.2011.624089.
- Sharma A., Bagchi A., Kinagi S.B., et al. Results of a comparative, phase III, 12-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind assessment of the efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine versus amlodipine monotherapy in Indian adults with stage II hypertension. *Clin Ther.* 2007;29(12):2667-76. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.12.017.
- Goyal J., Khan Z.Y., Upadhyaya P., et al. Comparative study of high dose mono-therapy of amlodipine or telmisartan, and their low dose combination in mild to moderate hypertension. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(6):HC08-11. DOI:10.7860/JCDR/2014/9352.4500.

37. Littlejohn T.W. 3rd, Majul C.R., Olvera R., et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(4):207-13. DOI:10.1111/j.1751-7176.2009.00098.x.
38. Neutel J.M., Mancia G., Black H.R., et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(4):206-15. DOI:10.1111/j.1751-7176.2012.00595.x.
39. Fogari R., Zoppi A., Maffioli P., et al. Effect of telmisartan addition to amlodipine on ankle edema development in treating hypertensive patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(16):2441-8. DOI:10.1517/14656566.2011.623698.

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