

# Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения

М.Л.Максимов<sup>1</sup>, О.В.Дралова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Блокатор рецепторов ангиотензина II телмисартан является современным и эффективным антигипертензивным препаратом, который имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами группы блокаторов рецепторов ангиотензина. Длительный период полувыведения сохраняет его действие значимым более 24 ч, что особо важно для контроля артериального давления в опасные утренние часы. Телмисартан выводится почками менее 2%, что делает его применение безопасным у больных с почечной патологией. Высокая антигипертензивная эффективность препарата сочетается с его отличной переносимостью. Телмисартан обладает наибольшим сродством к PPAR $\gamma$ -рецепторам, что особенно важно при выборе гипотензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и нарушением обмена веществ, инсулинорезистентностью, метаболическими нарушениями. Проведено значительное количество исследований, показывающих эффективность лечения телмисартаном пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, нефропатией. В статье представлены результаты исследования терапевтической эквивалентности препарата телмисартана – Телмиста® (производитель АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения). Он показал высокую биоэквивалентность референтному препарату и зарегистрирован по показаниям: АГ и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты собственных наблюдений показывают сопоставимую гипотензивную эффективность референтного препарата и Телмиста и хорошую переносимость по результатам анкетирования пациентов.

**Ключевые слова:** телмисартан, Телмиста, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сартаны, эффективность, безопасность, взаимозаменяемость, терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность, артериальная гипертензия, гипотензивная терапия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

✉maksim\_maksimov@mail.ru

**Для цитирования:** Максимов М.Л., Дралова О.В. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 51–57.

## Angiotensin receptor blocker telmisartan: efficacy, safety and relevance of clinical application

[Review]

M.L.Maksimov<sup>1</sup>, O.V.Dralova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127051, Russian Federation, Moscow, Petrovskii b-r, d. 8;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaja, d. 8, str. 2

✉maksim\_maksimov@mail.ru

**For citation:** Maksimov M.L., Dralova O.V. Angiotensin receptor blocker telmisartan: efficacy, safety and relevance of clinical application. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 51–57.

### Abstract

Angiotensin receptor blocker telmisartan is a modern and effective antihypertensive drug which has advantages in comparison with other drugs of the group of angiotensin receptor blockers. Long half-life retains its effect is significant more than 24 hours, which is especially important for blood pressure control in the dangerous morning hours. Telmisartan is excreted by the kidneys less than 2%, making its use safe in patients with renal pathology. High antihypertensive efficacy combined with its excellent tolerability. Telmisartan has the greatest affinity to PPAR $\gamma$ -receptors, which is especially important when selecting antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and metabolic disorders, insulin resistance, metabolic disorders. A considerable number of studies showing the effectiveness of treatment with telmisartan in patients with cardiovascular disease, diabetes, metabolic syndrome, nephropathy. The article presents the results of a study of therapeutic equivalence of generic drug is telmisartan, which showed a high bioequivalence to original brand-name formulation and was according to the indications: hypertension and decrease cardiovascular morbidity and mortality in patients aged 55 years and older with a high risk of cardiovascular disease. The results of our observations show comparable antihypertensive efficacy of the original and generic products and well tolerated by the results of questioning of patients.

**Key words:** telmisartan, angiotensin receptor blockers, angiotensin II receptor antagonists, efficiency, safety, interchangeability, therapeutic equivalence, bioequivalence, arterial hypertension, antihypertensive therapy, renin-angiotensin-aldosterone system.

Артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующие позиции среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и, несмотря на обилие имеющихся в арсенале практического врача антигипертензивных лекарственных средств, остается актуальной проблемой современной кардиологии. АГ названа главной неинфекционной пандемией XXI в. и является одним из важнейших и модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), сердечная и почечная недостаточность, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди населения России. На сегодняшний день доказана и не вызывает сомнений польза от снижения артериального давления (АД) [1–4].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) имеет исключительное значение в регуляции многих параметров сердечно-сосудистой системы и функции почек, включая поддержание АД и водно-солевого обмена. РААС представляет собой систему ферментов и гормонов, своеобразный каскад, за-

пускающийся выработкой ренина в почках в ответ на снижение перфузии юкстагломерулярного аппарата и другие стимулирующие факторы. Физиологическая роль РААС заключается в сохранении баланса сердечно-сосудистой системы путем регулирования уровня АД и электролитного баланса. Длительная активация РААС приводит к вазоконстрикции, повышению общего периферического сопротивления сосудов, гипоперфузии органов и тканей (в том числе уменьшению скорости почечной фильтрации и почечного кровотока), задержке жидкости, увеличению объема циркулирующей крови, повышению чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделированию миокарда и сосудов, развитию миокардиального и периваскулярного фиброза. РААС играет центральную роль в возникновении АГ и выступает в качестве неперемного участника сердечно-сосудистого континуума, начиная с этапа воздействия факторов риска и завершая финальной стадией сердечно-сосудистого заболевания, сердечной недостаточности, хронической болезни почек [5–10].

Главное звено РААС – ангиотензин II – имеет большое значение в повреждении органов-мишеней при АГ, способствуя вазоконстрикции, гипертрофии, фиброзу и ремоделированию артериальных сосудов и миокарда, развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и других ассоциированных с АГ нарушений. Прессорный механизм действия ангиотензина II на сосуды обусловлен воздействием на ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, приводя к каскаду физиологических реакций, включающих вазоконстрикцию, задержку натрия и жидкости, увеличение симпатической активности, снижение тонуса блуждающего нерва, клеточную пролиферацию и положительный инотропный эффект [7–13].

В настоящее время для коррекции активности РААС используют следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА),  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики и прямые ингибиторы ренина. Впервые синтезированные в 1971 г. БРА сегодня – один из современных и наиболее динамично развивающихся классов антигипертензивных препаратов. В основе механизма их действия – подавление активности ангиотензина II. БРА селективно предотвращают стимуляцию рецепторов АГ<sub>1</sub>, с которыми связано большинство отрицательных эффектов ангиотензина II. В повседневной клинической практике используются такие сартаны, как лозартан, валсартан, телмисартан, азилсартан и некоторые другие. При этом степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1-го типа у препаратов данной группы различна и в порядке убывания выглядит так: телмисартан → олмесартан → кандесартан → эпросартан → EXP 3174 → валсартан → лозартан [3, 4, 7, 14, 15].

Телмисартан – мощный, длительно действующий БРА, который избирательно и необратимо блокирует АГ<sub>1</sub>-рецепторы, не оказывая влияния на другие рецепторные системы, участвующие в регуляции кровообращения. Высокая липофильность в сочетании с большим объемом распределения дают телмисартану преимущество в способности к проникновению в ткани и клетки, а длительный период полувыведения обеспечивает устойчивый контроль АД в течение суток при однократном приеме в дозе от 40 до 80 мг. Биодоступность телмисартана равна 50%. Среднее значение видимого объема распределения в равновесной концентрации – около 500 л. Связь с белками плазмы крови – 99,5%, в основном с альбумином и  $\alpha_1$ -гликопротеином. Метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны. Период полувыведения – более 20 ч. Выводится через кишечник в неизменном виде, выведение почками – менее 2%. Это свойство делает его применение безопасным у больных с почечной патологией. Высокая антигипертензивная эффективность препарата сочетается с его отличной переносимостью [14–20].

Одним из новых и перспективных аспектов действия телмисартана следует считать недавно выявленную способность этого препарата взаимодействовать с  $\gamma$ -рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ) – универсальными мультилигандными триггерами транскрипции ДНК и регуляции внутриклеточных процессов обмена веществ и энергии, расположенными в клеточном ядре. Эффекты стимуляции PPAR $\gamma$ -рецепторов многочисленны и разнообразны. Наиболее изученным из них является влияние на чувствительность к инсулину, которое активно применяется в лечении сахарного диабета (СД) типа 2 с преобладающей инсулинорезистентностью. Предполагают также, что вместе с другими подтипами PPAR $\gamma$ -рецепторов они участвуют в регуляции экспрессии молекул клеточной адгезии на мембране эндотелиоцитов, влияя на способность к тромбообразованию и формированию клеточного воспалительного ответа в стенке сосуда. Продукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6 и интерлейкин-1 $\beta$ , также находится в сфере отрицательной регуляции PPAR $\gamma$ -рецепторов. Помимо этого активация PPAR $\gamma$ -рецепторов способна модулировать процессы оксидативного стресса путем повыше-

Рис. 1. Способность БРА взаимодействовать с PPAR $\gamma$ -рецепторами [19–23].



ния экспрессии противостоящих ему факторов – таких как CuZn-супероксиддисмутаза. Еще одно известное свойство стимуляции PPAR $\gamma$ -рецепторов – способность снижать концентрацию матриксных металлопротеиназ макрофагов – компонентов, ответственных за дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а также образование и накопление конечных продуктов гликирования. Следует подчеркнуть, что сродство телмисартана к этим структурам примерно в 10–30 раз сильнее, чем у других БРА (рис. 1). Благодаря этому телмисартан может быть отнесен к так называемым селективным модуляторам PPAR $\gamma$ -рецепторов [19–23].

Согласно результатам крупного исследования глобальных конечных точек при продолжении монотерапии телмисартаном и в комбинации с рамиприлом (Ongoing Telmisartan Alopeandin Combination with Ramipril Global Endpoint Trial – ONTARGET), в котором проводилось прямое сравнение влияния на прогноз лечения ИАПФ рамиприлом и БРА, телмисартан статистически значимо не уступает рамиприлу по частоте основных сердечно-сосудистых событий (ССС), инсультов и по общей смертности. В исследовании принимали участие 25 620 пациентов в возрасте 55 лет и старше, время наблюдения 5,5 года. Из-за большого числа пациентов и длительности исследования ONTARGET достигнут наибольший коэффициент пациенто-лет, который был когда-либо получен в исследовании на БРА, – 150 тыс. пациенто-лет. Важным отличием телмисартана была его отличная переносимость, превосходящая таковую в группе монотерапии рамиприлом и особенно при назначении комбинации ИАПФ и БРА. Исследование ONTARGET также показало, что комбинированная терапия достоверно не снижает частоту первичной конечной точки по сравнению с монотерапией рамиприлом, но чаще приводит к развитию нежелательных явлений. Исследование ONTARGET имеет важнейшее практическое значение, так как его результаты показали, что для лечения больных высокого сердечно-сосудистого риска есть реальная альтернатива ИАПФ рамиприлу – БРА телмисартан [24–26].

Возможности телмисартана в лечении сердечно-сосудистых заболеваний также были показаны в исследовании TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) – рандомизированном двойном слепом многоцентровом международном исследовании эффективности телмисартана и плацебо на фоне предшествующей терапии на прогноз у пациентов с высоким риском ССО, которые не переносят лечение ИАПФ [5926 пациентов, которые получали в добавление к гипотензивной терапии 80 мг телмисартана в день (n=2954) или плацебо (n=2972), наблюдение 5,5 лет]. Непереносимость ИАПФ проявлялась в виде кашля (88,2%), симптомной гипотонии (4,1%), ангионевротического отека или анафилаксии (1,3%), нарушения функции почек (1,0%) и других причин (8,3%). В исследовании оценивалась комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка, включавшая ССС, ИМ, острые нарушения мозгового кровообращения, госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кроме того, оценивались вторичные конечные точки: частота новых

случаев ХСН, процедур реваскуляризации, новых (впервые диагностированных) случаев СД, фибрилляции предсердий, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), онкологические заболевания, приступы стенокардии с госпитализацией и динамикой на электрокардиограмме, все госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и общая смертность. В результате исследования риск развития ССС, ИМ, мозгового инсульта или госпитализации по поводу ХСН был несколько меньше в группе телмисартана. Однако при исключении из комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки госпитализации по поводу ХСН было доказано, что лечение телмисартаном в течение 5 лет позволило достоверно более эффективно предупреждать развитие смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и мозгового инсульта. При анализе вторичной сердечно-сосудистой конечной точки выявлена способность телмисартана эффективно предотвращать развитие новых случаев ГЛЖ. Пациенты группы телмисартана достоверно реже нуждались в госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Макрососудистые (ССС, ИМ, мозговой инсульт) и микрососудистые осложнения (лазерная терапия ретинопатии, увеличение креатинина плазмы крови в 2 раза, новые случаи микроальбуминурии или диализа) развивались на фоне лечения телмисартаном значительно реже (у 17,7% больных vs 19,8% больных на стандартной терапии плюс плацебо;  $p=0,049$ ). У меньшего числа пациентов, лечившихся телмисартаном, по сравнению с группой на стандартной терапии плюс плацебо, наблюдались все макро- и микрососудистые осложнения, включая микроальбуминурию (25,1% vs 29,0%;  $p=0,001$ ). Через 5,5 лет наблюдения выявлено, что пациенты достоверно реже прерывали лечение телмисартаном по сравнению с группой на стандартной терапии плюс плацебо ( $p=0,05$ ) [24, 27].

В другом крупном исследовании PROfESS оценивались нейтропротекторные эффекты антитромбоцитарных препаратов и телмисартана у 20 332 пациентов, перенесших ишемический инсульт. Больные были случайным образом распределены на 2 группы:

1) 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг пролонгированного дипиридамола 2 раза в день или 75 мг клопидогрела 1 раз в день;

2) 80 мг телмисартана или плацебо 1 раз в день.

Было показано, что телмисартан безопасен и хорошо переносим у пациентов с инсультом. Инвалидность вследствие повторного инсульта и когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом не отличалась между двумя группами применения антитромбоцитарных препаратов и группой, получающей телмисартан [28].

Был проведен метаанализ исследований TRANSCEND и PROfESS, который показал, что терапия телмисартаном приводит к достоверному снижению риска развития ИМ, инсульта и ССС по сравнению с плацебо у всех пациентов с высоким и очень высоким риском ССО независимо от исходной величины АД. Преимущество телмисартана проявляется уже через 6 мес терапии и только увеличивается с каждым годом. Терапия телмисартаном действительно предотвращает риск развития ИМ, мозгового инсульта, ССС и госпитализации по поводу ХСН по сравнению с плацебо ( $p=0,026$ ). При этом выраженный эффект появляется уже через 6 мес лечения. Больные, получавшие телмисартан, достоверно реже госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам – на 15% ( $p=0,028$ ). Телмисартан продемонстрировал хорошую толерантность у больных с непереносимостью ИАПФ. Таким образом, лечение телмисартаном сокращает относительный риск развития ИМ, мозгового инсульта и ССС на 13% ( $p=0,048$ ); эффективно предотвращает развитие ГЛЖ, уменьшает вероятность развития всех макро- и микрососудистых осложнений, снижает вероятность госпитализации из-за сердечно-сосудистых заболеваний; отлично переносится пациентами, имевшими на фоне лечения ИАПФ кашель или ангионевротический отек [24, 27–29].

Существующие объединенные рекомендации Европейских обществ гипертонии и кардиологов (ESH/ESC 2013) рекомендуют использование БРА для начальной и поддерживающей гипотензивной терапии в виде монотерапии или в определенных комбинациях с другими препаратами (класс рекомендации I, уровень доказательности A). Американские коллеги (ACCF/AHA 2011) рекомендуют назначение БРА в качестве терапии 1-й линии у пожилых пациентов, страдающих СД, а также пациентам, не переносящим ИАПФ. Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АД показания к назначению БРА существенно расширились за последние годы: к ранее существующим показаниям (кашель при приеме ИАПФ, диабетическая нефропатия, протеинурия и пр.) присоединились ишемическая болезнь сердца, ССО, дисфункция левого желудочка, недиабетическая нефропатия. Более того, отечественные эксперты рекомендуют назначение телмисартана даже при высоком нормальном АД пациентам с высоким и очень высоким риском развития ССО [3, 4, 30–33].

С участием телмисартана проведено значительное число исследований, направленных на изучение влияния терапии телмисартаном у пациентов с СД, метаболическим синдромом, нефропатией [19, 24, 31–33]. В клиническом исследовании M.Luknag и соавт. изучался эффект от применения телмисартана у 50 пациентов с метаболическим синдромом и АД в возрасте  $55\pm 12$  лет, перенесших пересадку сердца. Суточная доза препарата составила 80 мг, лечение длилось  $20\pm 5$  нед. Обнаружено достоверное снижение уровней глюкозы натощак (с 6,7 до 5,6 ммоль/л,  $p<0,02$ ), иммунореактивного инсулина (с 8,8 до 8,5 ЕД/л), индекса НОМА (с 7,3 до 5,8 ммоль/л  $\times$  мкЕД/л) и С-пептида (с 4,0 до 3,3 нг/мл,  $p<0,02$ ). Влияния телмисартана на ожирение, уровень липидов плазмы и системное воспаление не отмечено [34].

Показано, что телмисартан снижал уровень триглицеридов (ТГ) у лиц с АД. G.Derosa и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали влияние применения телмисартана (1 раз в день в дозе 40 мг) и эпросартана (суточная доза – 600 мг) на метаболизм глюкозы и липидный профиль у 119 пациентов с мягкой эссенциальной гипертензией (уровень диастолического АД – ДАД 91–104 мм рт. ст.) и СД типа 2. В группе пациентов, получавших телмисартан, через 6 мес лечения наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина (ХС) плазмы. Через 12 мес отмечалось достоверное снижение плазменных уровней общего ХС ( $p<0,01$ ), ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП ( $p<0,01$ ) и ТГ ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходными. Влияния эпросартана на липидный профиль не отмечено. Снижение уровня липидов в группе телмисартана было достоверно больше, чем в группе эпросартана ( $p<0,05$ ) [35].

В исследовании D.Chujo и соавт. отмечался эффект от приема телмисартана больными АД (из них 14 – с метаболическим синдромом) в течение 24 нед: достоверно снижалось количество висцерального жира (с  $103,1\pm 7,9$  до  $93,3\pm 8,4$  см<sup>2</sup>,  $p<0,01$ ), повышались уровни адипонектина плазмы (с  $8,27\pm 0,76$  до  $9,13\pm 0,81$  мкг/мл,  $p<0,05$ ) и ХС ЛПВП ( $p<0,05$ ). Авторы сделали вывод, что применение БРА может предупреждать развитие атеросклероза путем снижения уровня висцерального жира и воспаления сосудов, а также повышения уровня плазменного адипонектина, особенно у пациентов с метаболическим синдромом [36].

В исследовании С.Н.Бибик и соавт. пациенты были рандомизированы на 2 группы: больные 1-й группы ( $n=26$ ) получали телмисартан (80 мг 1 раз в сутки), 2-й группы ( $n=26$ ) – кандесартан (16 мг 1 раз в сутки). Оба режима лечения были связаны со значительным снижением общего ХС и ХС ЛПНП по сравнению с базовыми показателями. Терапия в течение 24 нед с использованием телмисартана (60%,  $p<0,01$ ) и, в меньшей степени, кандесартана приводила к увеличению секреции адипонектина. При этом содержание лептина повышалось при применении кандесартана ( $p<0,05$ ) и снижалось при примене-

нии телмисартана. Только у пациентов из 1-й группы наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы ( $p < 0,05$ ) и гликозилированного гемоглобина ( $p < 0,05$ ) натощак [37].

В 2013 г. группа японских ученых во главе с Н.Такаси опубликовала данные первого в истории метаанализа, посвященного изучению телмисартана в контексте его использования при метаболическом синдроме. Из 31 исследования, представленного научными базами MEDLINE, EMBASE и Cochrane Central Register of Controlled Trials, авторами было выбрано 10, которые удовлетворяли основным критериям включения (пациенты с метаболическим синдромом, терапия телмисартаном, конечная оценка параметров метаболизма). Системный анализ продемонстрировал уменьшение уровня глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина (-0,26; 95% доверительный интервал – ДИ от -0,44 до -0,08;  $p = 0,005$ ), значительное повышение секреции адипонектина (0,75; 95% ДИ 0,40–1,09;  $p < 0,0001$ ) среди пациентов с метаболическим синдромом, получавших телмисартан, по сравнению с контрольной группой, не принимавшей БРА [38].

Нефропротективная активность телмисартана была отмечена в 5-летнем международном рандомизированном исследовании DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And Enalapril; A.Barnet и соавт., 2004), в котором впервые была поставлена задача сравнить нефропротективную активность препарата из группы БРА телмисартана (в дозе 80 мг/сут) и препарата из группы ИАПФ эналаприла (в дозе 20 мг/сут) у больных СД типа 2 с микроальбуминурией или протеинурией. Это исследование также являлось первым, в котором динамическая оценка прогрессирования почечной патологии проводилась на основании прямого измерения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Величина снижения СКФ через 5 лет была сходной в обеих группах наблюдения: на 17 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  в группе больных, получавших телмисартан, и на 15 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  у получавших эналаприл. При этом темп снижения СКФ в обеих группах к 3-му году наблюдения уменьшился до 2–3 мл/мин в год и оставался таковым до конца исследования. Результаты исследования DETAIL показали, что у больных СД типа 2 с диабетической нефропатией применение телмисартана в дозе 80 мг/сут не уступает по эффективности нефропротекции ИАПФ эналаприлом в дозе 20 мг/сут. Более того, переносимость телмисартана была выше, чем эналаприла: значительно реже развивались побочные явления и кашель. Также отмечено достоверное и сопоставимое в обеих группах снижение сердечно-сосудистой смертности [39, 40]. Выводом этого и нескольких других исследований по изучению эффективности применения БРА телмисартана у больных СД с поражением почек стало утверждение, что этот препарат отличается высокая нефропротективная активность, не уступающая таковой ИАПФ. При этом по ряду параметров: длительности действия, высокой липофильности, отсутствию эффекта кумуляции при патологии почек, отличной переносимости и минимальному спектру побочных явлений – телмисартан превосходит многие препараты со сходным механизмом действия, что ставит его в ранг препаратов 1-го ряда для лечения АГ и диабетической нефропатии [31–46].

В 2017 г. на российском фармацевтическом рынке появился новый препарат телмисартана – Телмиста® (производитель АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения). Препарат показал высокую биоэквивалентность референтному препарату и зарегистрирован по показаниям: АГ и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. В инструкции по применению препарата отмечено, что у пациентов, страдающих АГ, телмисартан снижает систолическое АД (САД) и ДАД, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений. Телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Начало гипотензивного действия отмечается в течение 3 ч после первого приема телмисартана. Действие препарата сохраняется в

Рис. 2. Динамика АД в группах сравнения эквивалентна: снижение САД на 32 мм рт. ст., ДАД – на 16 мм рт. ст. [47].

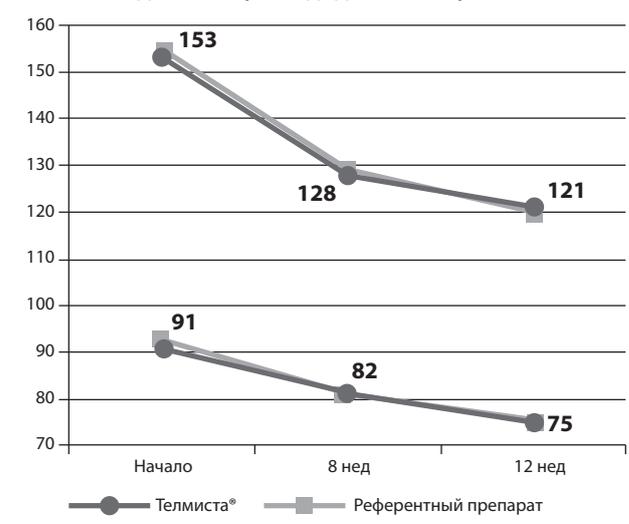
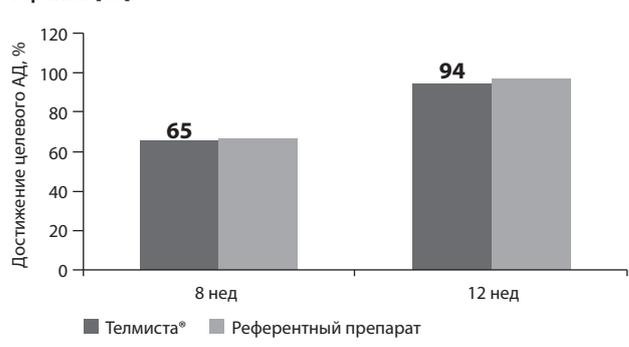


Рис. 3. Достижение целевых значений АД в группах: 9 из 10 пациентов достигли целевого АД к 12-й неделе терапии [47].



течение 24 ч и остается значимым до 48 ч. Выраженный гипотензивный эффект обычно развивается через 4–8 нед после регулярного приема [17].

В 2016 г. были представлены результаты терапевтической эквивалентности препарата Телмиста® [47]. В сравнительное рандомизированное открытое контролируемое пострегистрационное клиническое исследование были включены 69 пациентов. С целью оценки эффективности терапии в обеих группах были проанализированы доля пациентов, достигших целевого АД через 8 и 12 нед после начала терапии, результаты частоты гипертонических кризов через 8 и 12 нед после начала терапии, оценка качества жизни пациента по анкете ВКНЦ в модификации ИГМА (2000 г.). Анализ частоты гипертонических кризов проводился по ретроспективному анализу контрольных листов обращения в службу скорой медицинской помощи. Доля пациентов, достигших целевого АД, рассчитывалась как процент пациентов, достигших целевого АД, в каждой группе. В качестве целевого уровня АД было принято считать уровень САД менее 140 мм рт. ст. и/или ДАД менее 90 мм рт. ст.

Достоверных различий между группами по среднему уровню САД, ДАД и частоте сердечных сокращений как на исходном уровне, так и в результате лечения не было получено ( $p > 0,05$ ); рис. 2. Процент (доля) пациентов, достигших целевого АД через 8 нед после начала терапии, между группами статистически также значимо не различался ( $p > 0,05$ ); рис. 3. Частота гипертонических кризов через 8 нед после начала терапии в 1-й группе выявлялась у 2 пациентов, а во 2-й группе – у 3, что не имело достоверных различий между группами ( $p > 0,05$ ). В 1-й группе через 12 нед терапии у 32 (94,1%) пациентов было

достигнуто целевое АД, причем по уровню САД – у 33 (97,1%) пациентов, а по уровню ДАД – у 32 (94,1%) пациентов. Во 2-й группе через 12 нед терапии у 34 (97,1%) пациентов было достигнуто целевое АД; причем по уровню САД целевые значения были достигнуты у 34 (97,1%) пациентов, а по уровню ДАД – у 35 (100%).

Таким образом, процент (доля) пациентов, достигших целевого АД через 12 нед после начала терапии, между группами статистически значимо не различался ( $p>0,05$ ). Через 12 нед после начала терапии в обеих группах гипертонических кризов не было. Следовательно, отсутствие значимых различий по частоте гипертонических кризов в группах через 8 и 12 нед после начала терапии, отсутствие различий ( $p>0,05$ ) по проценту (доле) пациентов, достигших целевого АД через 8 и 12 нед после начала терапии, позволяют говорить о сопоставимой эффективности обоих препаратов.

Анкетирование показало, что лекарственная терапия Телмистой и референтным препаратом в течение 12 нед приводит к достоверному улучшению качества жизни пациентов с АГ. При этом статистически значимых различий между группами на всех визитах не было ( $p>0,05$ ). Пациентов, прекративших терапию по причинам, связанным с безопасностью терапии, не было. Приверженность терапии препаратом Телмиста® составила 99%. Все пациенты успешно завершили исследование. По результатам исследования показателей АД и анкетирования качества жизни можно говорить о сопоставимой эффективности лекарственных препаратов телмисартана – Телмиста® и референтного препарата.

## Заключение

БРА телмисартан является современным и эффективным антигипертензивным препаратом, который имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами группы БРА. Длительный период полувыведения (более 20 ч) сохраняет действие препарата значимым до 48 ч, что особо важно для контроля АД в опасные утренние часы. Телмисартан выводится через кишечник в неизменном виде, выведение почками составляет менее 2%, что делает препарат безопасным для пациентов с нефропатией и СД. Телмисартан метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой, без участия цитохрома P450, а следовательно, минимален риск лекарственных взаимодействий у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Телмисартан обладает наибольшим сродством к PPAR $\gamma$ -рецепторам, что особенно важно при выборе гипотензивной терапии у пациентов с АГ и нарушением обмена веществ, инсулинорезистентностью, метаболическими нарушениями.

Телмиста® (телмисартан, производство КРКА, Словения) – качественный гипотензивный препарат, который может с успехом применяться у пациентов с АГ и для сердечно-сосудистой профилактики, снижения риска ССО у больных с проявлениями атеротромботических, сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульт, периферические заболевания сосудов в анамнезе) и у пациентов с СД типа 2 с подтвержденным поражением органов-мишеней. Сравнительное исследование Телмисты с референтным препаратом доказало сопоставимую клиническую эффективность и переносимость по более доступной цене.

## Литература/References

- Шальнова С.А. Мониторинг показателей сердечно-сосудистого здоровья населения России. Значение для практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6: 83–7. / Shal'nova S.A. Monitoring pokazatelei serdечно-sosudistogo zdorov'ia naseleniia Rossii. Znachenie dlia praktiki. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2010; 6: 83–7. [in Russian]
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Лечение гипертонии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? Лечащий врач. 2016; 7: 17–23. / Shal'nova S.A., Deev A.D., Balanova Iu.A. i dr. Lechenie gipertonii u patients vysokogo riska. Monoterapiia ili kombinatsiia? Lechashchii vrach. 2016; 7: 17–23. [in Russian]
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial Hypertension. J Hypertension 2013; 31 (7): 1281–357.
- Диагностика и лечение артериальной гипертонии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертонии. 2010; 7 (3): 5–26 / Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26 [in Russian]
- Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Максимов М.Л. Нефропротекция у больных с метаболическим синдромом: подходы к назначению антигипертензивных препаратов. Системные гипертонии. 2016; 13 (2): 77–83. / Ostrooumova O.D., Zyкова A.A., Maksimov M.L. Nephroprotective in patients with metabolic syndrome: approaches to the appointment of antihypertensive drugs. Systemic Hypertension 2016; 13 (2): 77–83. [in Russian]
- Максимов М.Л., Дралова О.В., Ермолаева А.С. Современный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента зофеноприл в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2014; 10: 4–8. / Maksimov M.L., Dralova O.V., Ermolaeva A.S. Sovremennyy inhibitor angiotenzinprevrashchaishego fermenta zofenopril v pervichnoi i vtorichnoi profilaktike serdечно-sosudistykh zabolevani. Kardiologiya. 2014; 10: 4–8. [in Russian]
- Максимов М.Л. Клинико-фармакологические подходы к регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертонией и хронической болезнью почек. Дис. ... д-ра мед. наук. М.: ГОУВПО «Московская медицинская академия», 2011. / Maksimov M.L. Kliniko-farmakologicheskie podkhody k regulatsii aktivnosti renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i khronicheskoi bolezni'u pochek. Dis. ... d-ra med. nauk. M.: GOUVPO «Moskovskaia meditsinskaia akademiia», 2011. [in Russian]
- Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. Circulation 1993; 87: 1816–28.
- Unger T. Blood pressure lowering and renin-angiotensin system blockade. J Hypertens 2003; 21 (Suppl. 6): S3–S7.
- Perazella MA, Setaro JF. Renin-angiotensinaldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders. J Nucl Cardiol 2003; 10: 184–94.
- Kobori H, Navar LG, Nishiyama A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. Pharmacol Rev 2007; 59: 251–87.
- Gasparo M, Catt KJ, Inagami T et al. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. Pharmacol Rev 2000; 52: 415–72.
- Goodfriend TL. Angiotensins: actions and receptors. In: Oparil S, Weber M. Hypertension. Philadelphia, Pennsylvania, US: W.B.Saunders Co, 2000: p. 11–3.
- Кукес В.Г. и др. Клиническая фармакология. Учебник. Под ред. В.Г.Кукеса, Д.А.Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Kukes V.G. i dr. Klinicheskaia farmakologiya. Uchebnik. Pod red. V.G.Kukesa, D.A.Sycheva. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
- Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю.Б.Белосуова, В.Г.Кукеса и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Klinicheskaia farmakologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Iu.B.Belousouva, V.G.Kukesa i dr. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
- Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник. 11-е изд., перераб., доп. и испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Kharkevich D.A. Farmakologiya. Uchebnik. 11-e izd., pererab., dop. i ispr. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Телмисартан. [http://grls.rosminzdrav.ru/Instruksiia\\_po\\_primeneniiu\\_lekarstvennogo\\_preparata\\_dlia\\_meditsinskogo\\_primeneniia\\_Telmisartan](http://grls.rosminzdrav.ru/Instruksiia_po_primeneniiu_lekarstvennogo_preparata_dlia_meditsinskogo_primeneniia_Telmisartan). <http://grls.rosminzdrav.ru> [in Russian]
- Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. Vascular Health and Risk Management 2010; 6: 113–33.
- Халимов Ю.Ш., Кадин С.В. Телмисартан и новые перспективы контроля артериального давления и нефропротекции у больных сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия. 2009; 8: 6–11. / Khalimov Iu.Sh., Kadin S.V. Telmisartan i novye perspektivy kontrolya arterial'nogo davleniia i nefroproteksii u bol'nykh sakharnym diabetom. Effektivnaia farmakoterapiia. 2009; 8: 6–11. [in Russian]
- Wienen W, Haeuel N, Van Meel J et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. Br J Pharmacol 1993; 110 (1): 245–52.
- Calkin AC, Thomas MC. PPAR agonists and cardiovascular disease in diabetes. Hindawi Publishing Corporation PPAR Research. 2008; Vol.: Article ID 245410, 12.
- Benson SC, Pershad Singh H, Ho C et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR $\gamma$ -modulating activity. Hypertension 2004; 43: 993–1002.
- Yamagishi S, Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartan due to its unique PPAR $\gamma$ -inducing property. Med Hypotheses 2005; 64: 476–8.
- Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний – возможности терапии телмисартаном. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2010; 12: 42–7. / Pavlova T.V., Dupliakov D.V. Snizhenie serdечно-sosudistoi zabolevaemosti i smertnosti u patientsov s vysokim riskom serdечно-sosudistykh zabolevaniy – vozmozhnosti terapii telmisartanom. Effektivnaia farmakoterapiia. Kardiologiya i angiologiya. 2010; 12: 42–7. [in Russian]
- Yusuf S, Teo K, Pogue J et al. ONTARGET Investigators Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358 (15): 1547–59.
- Cowan BR, Young A et al. Left ventricular mass and volume with Telmisartan, Ramipril, or combination patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (ONTARGET). Am J Cardiol 2009; 104 (11): 1484–9.
- Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. TRANSCEND Investigators, Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients in tolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet 2008; 372 (9644): 1174–83.
- Diener HC et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamol versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. Lancet Neurol 2008; 7 (10): 875–84.
- Diener HC. Preventing stroke: the PRO-FESS, ONTARGET, and TRANSCEND trial programs. J Hypertens 2009; 27 (Suppl. 5): S31–S36.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation. 2011; 123: 2434–506.
- Трубицына Н.П., Кацая Г.В., Гончаров Н.П. и др. Эффективность блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией. Consilium Medicum. 2007; 9 (9): 61–4. / Trubitsyna N.P., Katsaia G.V., Goncharov N.P. i dr. Effektivnost' blokady renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa s diabeticheskoi nefropatiei. Consilium Medicum. 2007; 9 (9): 61–4. [in Russian]

32. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Телмисартан – новый нефропротектор при сахарном диабете: результаты международных и российского исследований. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (9): 35–8. / Shestakova M.V., Chugunova L.A., Shamkhalova M.Sh. Telmisartan – novyi nefroprotektor pri sakharnom diabete: rezul'taty mezhdunarodnykh i rossiiskogo issledovaniy. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (9): 35–8. [in Russian]
33. Недогода С.В., Саласюк А.С., Чалыби Т.А. и др. Влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II на гипертрофию миокарда левого желудочка, сосудистую эластичность, показатели липидного и углеводного обмена при метаболическом синдроме. Системные гипертензии. 2013; 10 (2): 27–3. / Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Chalyabi T.A. et al. Effect of angiotensin II receptor antagonists on left ventricular hypertrophy, vascular elasticity, and lipid and carbohydrate metabolic parameters in metabolic syndrome. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (2): 27–3. [in Russian]
34. Luknar M, Goncalvesova E, Lesny P, Fabian J. Telmisartan and metabolic syndrome after heart transplantation. *Clin Transplant* 2010; 24 (1): 36–9.
35. Derosa G, Cicero AF, 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.
36. Chujo D, Yagi K, Asano A et al. Telmisartan treatment decreases visceral fat accumulation and improves serum levels of adiponectin and vascular inflammation markers in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2007; 30 (12): 1205–10. DOI: 10.1291/hyres.30.1205
37. Бибик В.Н., Соина К.Г., Клименко Н.Н. и др. Влияние телмисартана и кандесартана на показатели адипонектина и лептина у больных с ожирением, гипертонической болезнью и нарушением толерантности к глюкозе. Харьков, 2015. / Bibik V.N., Soina K.G., Klimenko N.N. i dr. Vliianie telmisartana i kandesartana na pokazateli adiponektina i leptina u bol'nykh s ozhireniem, gipertonicheskoi bolezni'iu i narusheniem tolerantnosti k gliukoze. Khar'kov, 2015. [in Russian]
38. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y et al. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan versus losartan for reduction of ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 2013; 36 (11): 959–66. DOI: 10.1038/hr.2013.78
39. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–61.
40. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl. 1): S42–9.
41. Burnier M. Telmisartan: a different angiotensin receptor blocker protecting a different population? *JIMR* 2009; 37 (6).
42. Maillard MP et al. In vitro and in vivo characterization of the activity of telmisartan: an insurmountable angiotensin II receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 320: 1089–95.
43. Kakuta H et al. 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.
44. Burnier M, Maillard M. The comparative pharmacology of angiotensin II receptor antagonists. *Blood Press* 2001; 10 (Suppl. 1): 6–11.
45. Stangier J et al. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and elderly volunteers and hypertensive patients. *J Int Med Res* 2000; 28: 149–67.
46. Stangier J et al. Absorption, metabolism and excretion of intravenously and orally administered telmisartan in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1312–22.
47. Пристром А.М., Самоходкина С.В., Рачок С.М. и др. Отчет сравнительного рандомизированного открытого контролируемого пострегистрационного клинического испытания эффективности и безопасности лекарственного средства Телмиста, таблетки 40 мг, 80 мг, заявитель КРКА, d.d., Словения, производства КРКА Polska, sp. z.o.o., Польша, применяемого у пациентов с артериальной гипертензией легкой и средней степени тяжести в сравнении с лекарственным средством Микардис, таблетки 40 мг, 80 мг, производства Boehringer. УЗ «1-я Городская Клиническая больница» г. Минска, кафедра кардиологии и ревматологии БелМАПО, Республика Беларусь. / Pristrom A.M., Samokhodkina S.V., Rachok S.M. i dr. Otchet sravnitel'nogo randomizirovanogo otkrytogo kontroliruемого postregistratsionnogo klinicheskogo ispytaniia effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo sredstva Telmista, tabletki 40 mg, 80 mg, zaiavitel' KRKA, d.d., Sloveniia, proizvodstva KRKA Polska, sp. z.o.o., Pol'sha, primeniaемого u patsientov s arterial'noi gipertenziei legkoi i srednei stepeni tiazhesti v sravnenii s lekarstvennym sredstvom Mikardis, tabletki 40 mg, 80 mg, proizvodstva Boehringer. UZ «1-ia Gorodskaiia Klinicheskaiia Bol'nitsa» g. Minska, kafedra kardiologii i revmatologii BelMAPO, Respublika Belarus'. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Максимов Максим Леонидович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ НЦЭСМП. E-mail: maksim\_maksimov@mail.ru

Дралова Ольга Викторовна – канд. мед. наук, доц. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»