

# Телмисартан в комплексной терапии артериальной гипертензии: от фармакологических особенностей к клиническим преимуществам

Саятина Е. В., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Осадчук М. А.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Настоящая работа посвящена вопросам фармакологических особенностей и преимуществ использования антагониста рецепторов ангиотензина II телмисартана в реальной клинической практике. Данный бифункциональный представитель класса блокаторов рецепторов ангиотензина II первого типа обладает рядом уникальных фармакокинетических особенностей: наибольшей продолжительностью действия, высокой степенью липофильности и максимальной эффективностью в отношении активации рецепторов PPAR $\gamma$ . Представлены результаты многочисленных исследований, подтверждающих высокую эффективность телмисартана и способность контролировать артериальное давление в течение суток и ранние утренние часы по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Основные плеотропные свойства телмисартана доказаны на большинстве этапов кардиоваскулярного и ренального континуумов, главными из которых являются снижение инсулинорезистентности, повышение уровня адипонектина, улучшение функциональной активности эндотелия, ангио и ренопротективные эффекты и способность обеспечивать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка. Доказана способность телмисартана влиять на прогноз у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и обеспечивать снижение летальности и количества сердечно-

сосудистых осложнений. Опираясь на результаты масштабных исследований, рассмотрены возможности использования телмисартана 80 мг/сут., в т.ч. в сочетании с гидрохлоротиазидом, как наиболее мощной двойной фиксированной комбинации и одной из основных современных стратегий антигипертензивной терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, высокий сердечно-сосудистый риск, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, поражение органов-мишеней, блокаторы РААС, телмисартан, тиазидные диуретики.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 18/01-2020

Рецензия получена 20/01-2020

Принята к публикации 27/01-2020



**Для цитирования:** Саятина Е. В., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Осадчук М. А. Телмисартан в комплексной терапии артериальной гипертензии: от фармакологических особенностей к клиническим преимуществам. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2453. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2453

## Telmisartan in the hypertension treatment: from pharmacological characteristics to clinical benefits

Sayutina E. V., Butorova L. I., Tuaeva E. M., Osadchuk M. A.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The current study describes pharmacological features and benefits of using the angiotensin II receptor blocker telmisartan in actual clinical practice. This bifunctional agent has a number of unique pharmacokinetic features: the longest duration of action, high lipophilicity and maximum efficiency in PPAR $\gamma$  activation. The results of numerous studies confirmed the high efficacy of telmisartan and the ability to control blood pressure during the day and the early-morning hours compared to other antihypertensive drugs. The main pleiotropic effects of telmisartan have been proven at most stages of the cardiovascular and renal continuum, the main of which are a decrease in insulin resistance, an adiponectin levels increase, an improvement of endothelial function, angioprotective and renoprotective effects, and the regression of left ventricular hypertrophy. The ability of telmisartan to improve prognosis of patients with high cardiovascular risk and to reduce mortality and the number of cardiovascular complications has been proven. Based on the data of large-scale studies, the possibilities of using telmisartan (80 mg/day) were considered, including in combination with hydrochlorothiazide, as the most effective dual fixed-dose combination and one of the main modern antihypertensive strategies.

**Key words:** hypertension, high cardiovascular risk, combination antihypertensive therapy, fixed-dose combinations, target organ damage, RAAS inhibitors, telmisartan, thiazide diuretics.

**Relationships and Activities:** not.

Sayutina E. V.\* ORCID: 0000-0001-9611-5096, Butorova L. I. ORCID: 0000-0003-4689-2844, Tuaeva E. M. ORCID: 0000-0002-6542-2277, Osadchuk M. A. ORCID: 0000-0003-0485-6802.

\*Corresponding author: 493400@gmail.com

**Received:** 18/01-2020

**Revision Received:** 20/01-2020

**Accepted:** 27/01-2020

**For citation:** Sayutina E. V., Butorova L. I., Tuaeva E. M., Osadchuk M. A. Telmisartan in the hypertension treatment: from pharmacological characteristics to clinical benefits. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2453. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2453. (In Russ.)

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: 493400@gmail.com

телефон: 8 (963) 695-14-05

[Саятина Е. В.\* — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-9611-5096, Буторова Л. И. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-4689-2844, Туаева Е. М. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-6542-2277, Осадчук М. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-0485-6802].

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, АТ II — ангиотензин II, АТ1-рецепторы — ангиотензиновые рецепторы 1 типа, АТ2-рецепторы — ангиотензиновые рецепторы 2 типа, БРА — блокатор рецептора ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГХТ — гидрохлоротиазид, ДАД — диастолическое АД, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МИ — мозговой инсульт, МС — метаболический синдром, ПОМ — поражения органов-мишеней, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТД — тиазидный диуретик, ФК — фиксированные комбинации, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦВП — цереброваскулярная патология, PPARγ — Peroxisome Proliferator Activated Receptor, RR — относительный риск.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении десятилетий остаются глобальной медико-социальной проблемой современности. Распространенность ССЗ связана не только с увеличением продолжительности жизни населения планеты, но и напрямую зависит от растущей “эпидемии” факторов риска (ФР). Если от фатальных кардиоваскулярных событий ежегодно умирает ~17 млн человек, то количество пациентов, имеющих бессимптомное поражение органов-мишеней (ПОМ) на фоне наличия неконтролируемых ФР насчитывает сотни млн человек во всем мире [1, 2].

В РФ кардиоваскулярная патология остается ведущей причиной смертности населения на протяжении многих десятилетий. Ежегодно на долю ССЗ приходится ~1 млн смертей, причем >80% из них связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговыми инсультами (МИ) [1].

К наиболее значимым ФР развития ССЗ относят высокий уровень артериального давления (АД), дислипидемию, курение, ожирение, сахарный диабет (СД), а также хроническую болезнь почек (ХБП). Именно они являются триггерами развития таких прогностически неблагоприятных заболеваний, как ИБС, цереброваскулярная патология (ЦВП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Всемирная организация здравоохранения позиционирует артериальную гипертензию (АГ) как одну из наиболее значимых причин ранней смертности и важнейшим потенциально обратимым ФР. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2000г в мире насчитывалось 972 млн больных АГ, и, согласно прогнозам, к 2025г эта цифра возрастет до 1,56 млрд человек [3]. Хорошо известно, что течение АГ и дальнейший прогноз заболевания во многом определяются сочетанием нескольких ФР, т.к. в этом случае синергизм ФР повышает общий суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР).

Именно поэтому, современные подходы к ведению пациентов с АГ не ограничиваются только достижением целевого уровня АД для конкретной категории больных. Основной целью лечения АГ является снижения общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также коррекция всех выявленных модифицируемых ФР и обеспечение защиты от ПОМ [4].

#### **Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**

Прогрессирование ССЗ рассматривается через концепцию сердечно-сосудистого и кардиореналь-

ного континуумов, которая была предложена для оценки патологических процессов, связывающих ФР, бессимптомное ПОМ с клиническими проявлениями ССЗ вплоть до развития терминального поражения и, в конечном итоге, приводящих к летальному исходу. Терапевтическое вмешательство на любом этапе сердечно-сосудистого континуума позволит нарушить течение патофизиологического процесса и предотвратить фатальное прогрессирование заболевания [5].

Ключевым звеном в развитии и прогрессировании ССЗ и, в частности, АГ является РААС, одна из основных нейрогормональных систем, влияющая на течение заболевания и определяющая процессы сосудистого и миокардиального ремоделирования. Активация РААС приводит к накоплению главного эффекторного пептида, ангиотензина II (АТ II), взаимодействие которого с ангиотензиновыми рецепторами I типа (АТ1-рецепторы) на системном уровне проявляется мощной вазоконстрикцией, прооксидантной и прокоагулянтной активностью, а в тканевых РААС-системах — запуском каскада воспалительных реакций, способствующих развитию фибротических и склеротических изменений в тканях и вызывающих ПОМ.

Тем самым, фармакологическая блокада АТ II имеет важнейшее значение как для контроля АД, так и предотвращения его пагубного патофизиологического воздействия на сердечно-сосудистую систему, почки и головной мозг на всех этапах кардиоваскулярного континуума [6].

Согласно обновленным отечественным и международным рекомендациям блокаторы РААС, представителями которых являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецептора ангиотензина II (БРА) — сартаны, сохранили лидирующие позиции среди основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) и рассматриваются в настоящее время как базовые лекарственные средства, в т.ч. в составе иницирующей комбинированной терапии [4, 7].

Синтезированные в начале 70-х годов прошлого столетия, БРА на сегодняшний день представляют собой один из наиболее динамично развивающихся классов АГП. Основное отличие БРА от ИАПФ состоит в том, что они подавляют отрицательные эффекты АТ II вне зависимости от путей его образования, целенаправленно предотвращая его связывание с АТ1-рецепторами и обеспечивая, тем самым, более полную и селективную блокаду РААС. Кроме того, сартаны обеспечивают реализацию защитных

Таблица 1

## БРА: фармакологические характеристики

БРА	Лозартан	Валсартан	Эпросартан	Ирбесартан	Кандесартан	Телмисартан	Олмесартан	Азилсартан
Пролечиваемость (АМ)	да	нет	нет	нет	да	нет	да	да
T <sub>1/2</sub> , час	6-9	6-9	5-9	11-15	5-10	24	13	11
T <sub>max</sub> , час	1-4	1-2	1-2	2	3-4	0,5-1	1-2	1,5-3
Кратность приема	1-2	1-2	2	1	1-2	1	1	1
Суточная доза, мг	50-100	80-160	600-800	150-300	8-32	40-80	10-40	20-80
Метаболизм цитохром Р 450	да	нет	нет	да	да	нет	нет	да
Взаимодействие с пищей	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Выведение почки/печень, %	35/60	30/70	7/90	20/80	33/67	2/98	40/60	40/55

Примечание: АМ — активный метаболит, T<sub>1/2</sub> — период полувыведения, T<sub>max</sub> — максимальная концентрация.

эффектов АТ II путем взаимодействия с ангиотензиновыми рецепторами 2 типа, (АТ2-рецепторами) и не оказывают непосредственного влияния на калликреин-кининовую систему, с активацией которой связаны основные побочные эффекты ИАПФ — кашель и ангионевротический отек [8]. Подобные благоприятные фармакологические эффекты и связанные с этим безопасность при длительном приеме и хорошая переносимость у большинства пациентов делают сартаны привлекательной альтернативой другим АГП при лечении АГ.

**Фармакологические характеристики телмисартана**

В настоящее время в клинической практике доступны восемь представителей БРА, причем именно телмисартан выгодно отличается уникальными фармакологическими свойствами (таблица 1) и выраженными органопротективными эффектами от других препаратов своего класса.

Телмисартан является первым представителем БРА второго поколения, для которого характерна бифункциональная активность: блокада РААС и влияние на рецепторы активатора пролиферации пероксисом подтипа  $\gamma$  — PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) [5].

Являясь неконкурентным антагонистом главного эффекторного пептида РААС, телмисартан демонстрирует стойкое связывание с АТ1-рецептором, обладая высоким селективным сродством и выраженной аффинностью к данному подтипу АТ-рецепторов, превышающую таковую у АТ II в тысячи раз. В исследовании *in vitro* были получены данные, свидетельствующие о наличии у телмисартана наибольшей способности связывать АТ1-рецепторы среди различных сартанов: телмисартан > олмесартан > кандесартан  $\geq$  валсартан  $\geq$  лозартан. Такая способность препарата стабилизировать АТ1-рецепторы в неактивном состоянии конвертируется, в частности, в уменьшение выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [9].

Важнейшей фармакокинетической особенностью телмисартана является его продолжительность дей-

ствия, связанная с наибольшим среди сартанов периодом полувыведения (~24 ч), что дает возможность суточного контроля АД при однократном приеме.

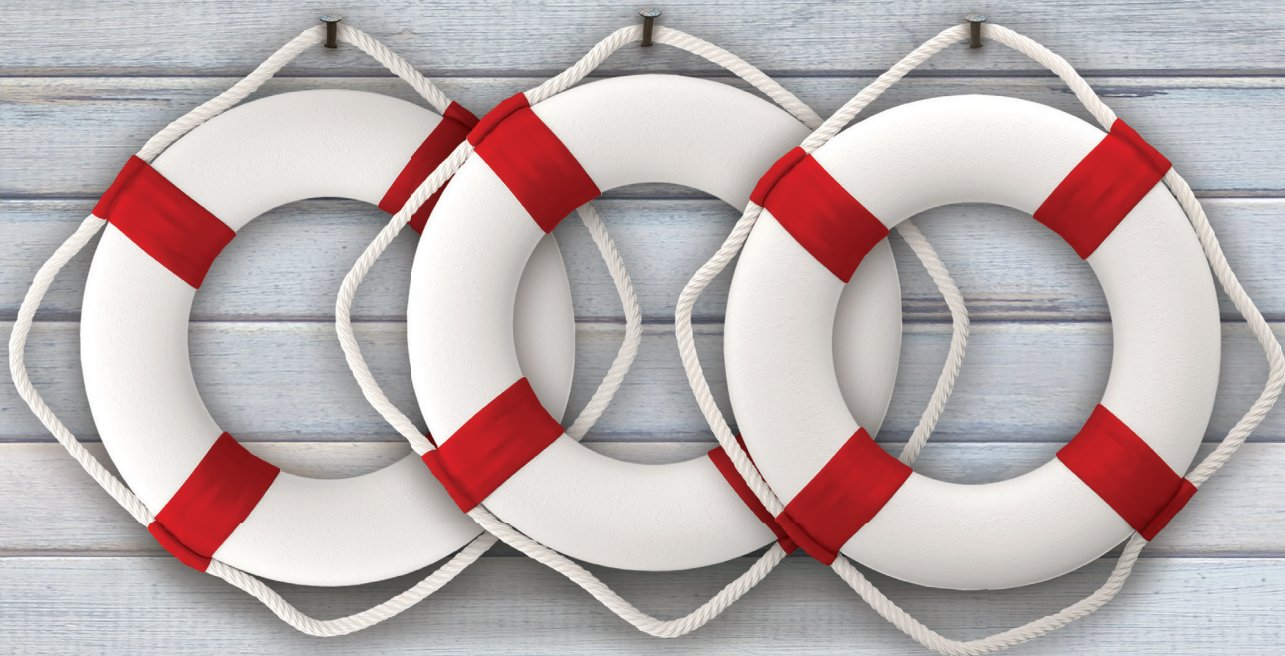
Данный сартан не нуждается в предварительной активации, разрушается в печени с образованием инертного метаболита — ацилглюкуронида, экскретируемого с желчью. При этом в почках метаболизируется <2% препарата. У телмисартана отсутствует эффект метаболического окисления через систему изоферментов цитохрома Р 450 и влияние пищи на его биодоступность. Препарат практически не вступает во взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Высокие липофильные свойства телмисартана обеспечивают быстрое всасывание препарата при пероральном приеме и способность легко проникать в клетки и ткани, блокируя как системную, так и тканевую РААС [10].

Как ранее указывалось, помимо основного действия препарата в качестве мощного антигипертензивного агента, телмисартан обладает уникальными плейотропными эффектами, оказывая благотворное влияние на углеводный и липидный обмены.

Эти свойства телмисартана реализуются посредством частичного воздействия на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом подтипа  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), причем при назначении препарата в дозировках, рекомендуемых для лечения АГ. Расположенные в белковой и жировой ткани PPAR $\gamma$  принимают непосредственное участие в развитии нарушений углеводного и жирового обменов, и представляют собой терапевтическую мишень при лечении инсулинорезистентности, СД и метаболического синдрома (МС). Появляется все больше доказательств того, что активация PPAR $\gamma$  повышает выработку адипонектина, и оказывает противовоспалительное, антиоксидантное и антипролиферативное действие на стенки сосудов, оказывая тем самым самый мощный ангиопротективный эффект и снижая риск развития атеросклеротического процесса [11]. Способность активировать PPAR $\gamma$  характерна





## Живите долго!

- Стабильный контроль АД в течение суток<sup>1,2</sup>
- Надежная защита органов-мишеней и, как следствие, снижение заболеваемости и смертности<sup>3,4,5,6</sup>
- Доказанное благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен<sup>7,8</sup>



Рег. номер: ЛП-004400

Рег. номер: ЛП-004330

Реклама

1.David H.G. Smith et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies.//Blood Pressure Monitoring 2003; 8:111-117. 2.Y.Lacourciere et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan.//Blood Pressure Monitoring 2004;9:203-210. 3.H.Takagi et al. Blood pressure-independent effects of telmisartan on regression of left ventricular mass: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials.//International Journal of Cardiology 2013;165:564-567. 4.G. Bakris et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy.//Kidney International 2008;74:364-369. 5.S.Yusuf et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET investigators.//N Engl J Med 2008;358:1547-59. 6.Инструкция по медицинскому применению препарата Телпрес. 7.C.Vitale et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome.//Cardiovascular Diabetology 2005;4:6. 8.Y.Miura et al. Replacement of Valsartan and Candesartan by Telmisartan in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes.//Diabetes Care 2005;28:757-758.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

и для других представителей БРА, но, согласно ряду исследований *in vitro*, это влияние значительно слабее по сравнению с телмисартаном и проявляется при назначении более высоких концентраций [12].

#### Антигипертензивная эффективность телмисартана

Контроль АД жизненно важен для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшения прогноза. Проведенные за последние десятилетия многочисленные клинические исследования выявили значительное превосходство телмисартана в достижении и сохранении целевых уровней АД.

Антигипертензивная эффективность телмисартана, в т.ч. в комбинации с гидрохлоротиазидом, в реальной клинической практике оценивалась в крупном исследовании MICCAT-2 (MICARDIS® Community Access Trial), которое включало 1619 пациентов с неконтролируемой АГ, причем часть больных ранее уже получала антигипертензивную терапию (АГТ). Исходно назначался телмисартан в дозе 40 мг, через 2 нед. доза увеличивалась до 80 мг/сут. при офисном АД  $>140/85$  мм рт.ст., через 4 нед. при необходимости добавлялся гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг. Спустя еще 4 нед. терапии анализировался достигнутый антигипертензивный эффект.

В результате лечения уровень офисного систолического АД/диастолического АД (САД/ДАД) снизился на 22,7/12,6 мм рт.ст., соответственно, у пациентов, ранее не лечившихся, и на 16,8/10,3 мм рт.ст. у больных, ранее получавших АГТ. По данным суточного мониторирования АД среднесуточное АД уменьшилось на 16,8/11,4 мм рт.ст. у лиц с исходным уровнем АД в течение сут.  $\geq 130/85$  мм рт.ст. В целом, по окончании исследования у 79% пациентов были достигнуты целевые уровни АД при измерении офисного АД и у 70% — при суточном мониторинговании АД [13].

В ряде исследований оценивалась эффективность контроля АД на протяжении суток и, особенно, в ранние утренние часы, потенциально опасном периоде времени в плане развития серьезных ССО. Было показано, что терапия телмисартаном привела к достоверному ( $p<0,001$ ) снижению показателей утреннего САД/ДАД на -11,5/-7,0 мм рт.ст., соответственно, а у пациентов с исходно высокими показателями АД в эти часы оно снизилось на -17,2/-10,1 мм рт.ст. [14].

В ряде работ, в т.ч. сравнительных, было продемонстрировано более продолжительное и более выраженное антигипертензивное действия телмисартана по сравнению с другими представителями класса БРА.

Целью исследования [15] было сравнить эффективность и продолжительность действия четырех БРА — лозартана (25-100 мг), кандесартана (2-12 мг),

валсартана (40-80 мг) и телмисартана (10-40 мг) у пациентов с эссенциальной АГ с помощью самостоятельного измерения АД в домашних условиях 2 раза/сут. В ходе исследования было показано достоверное ( $p<0,05$ ) более эффективное и более длительное снижение АД на фоне приема телмисартана по сравнению с другими оцениваемыми представителями класса БРА. В выводах данной работы было отмечено, что подобные свойства препарата являются существенно важными для современного АГТ, а измерение АД в домашних условиях полезно для определения эффективности АГТ.

#### Телмисартан в составе комбинированной АГТ

В Европейские (2018) [7] и Российские (2019) [4] рекомендации по диагностике и лечению АГ были внесены существенные изменения, ключевыми из которых стали внедрение двухкомпонентной АГТ на старте лечения исключительно в виде фиксированной комбинации (ФК) (стратегия “одной таблетки”) и упрощение терапевтических алгоритмов у большинства пациентов. Подобный подход является абсолютно оправданным, т.к. в реальной клинической практике порядка 75% пациентов с целью достижения целевого уровня АД нуждаются в комбинации нескольких АГП [16].

По сравнению с предыдущими пересмотрами, в обновленных документах значительно расширился круг больных, кому фиксированная комбинация АГП показана в качестве иницилирующей терапии. Эту группу традиционно составляют пациенты высокого и очень высокого ССР, а также все больные с АГ II степени и выше и пациенты с впервые выявленной АГ  $<80$  лет (за исключением пациентов низкого риска с АГ I степени (САД  $<150$  мм рт.ст.), пожилых  $>80$  лет и больных со старческой астенией независимо от возраста) [4, 7].

Упрощенный алгоритм стартового лечения АГ предусматривает отдавать предпочтение комбинациям блокатора РААС: ИАПФ или БРА с антагонистом кальция (АК) и/или тиазидным диуретиком (ТД), а  $\beta$ -адреноблокаторы должны назначаться только в специфических клинических ситуациях [4, 7].

Комбинация блокаторов РААС и ТД в ряде исследований продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность, обеспечивая большее снижение АД, чем каждый компонент данной терапии в отдельности. Этому способствует не только аддитивное влияние этих препаратов на патогенетические механизмы АГ, но и неоспоримый факт того, что кроме диуретиков благоприятно воздействовать на повышение объема жидкости никакой другой класс АГП не может [7].

В 2018г были опубликованы результаты анализа результатов 44534 пациентов с АГ в возрасте 40-80 лет (Италия, регион Ломбардия). В этом исследовании оценивалось влияние двух стратегий АГТ



(монотерапия или двойная фиксированная комбинация АГП), продолжавшейся в течение 1 года, на риск развития ССЗ, а также госпитализаций по поводу ССЗ. В подавляющем большинстве случаев (77%) пациентам, которые в качестве АГТ получали фиксированную комбинацию АГП, назначался ингибитор РААС с ТД. В ходе работы был сделан вывод, что в отличие от монотерапии, в реальных условиях использование двойной ФК антигипертензивных препаратов на старте лечения приводит к более эффективной защите и снижает риск развития любого сердечно-сосудистого события на 21%, риск развития ИБС — на 39%, риск ФП — на 37% (таблица 2) [17].

Несмотря на имеющую место критику в адрес ТД из-за их отрицательного влияния на показатели обмена у больных СД и другими метаболическими нарушениями, сложно опровергнуть тот факт, что без участия этого класса АГП проблематично достичь целевых цифр АД [18, 19]. Кроме того, в настоящее время нет достоверных данных, которые ставили бы под сомнение метаболическую нейтральность малых доз ТД, особенно, в комбинации с ИАПФ или БРА, способными нивелировать потенциальные негативные последствия такого рода взаимодействий [7].

Гидрохлоротиазид (ГХТ) — ТД, реализующий свой антигипертензивный эффект за счет увеличения экскреции ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . Диуретический эффект ГХТ сопровождается выведением  $\text{K}^+$  и гидрокарбонатов и приводит к увеличению активности ренина плазмы, повышению секреции альдостерона. При одновременном приеме ГХТ с БРА отмечается уменьшение потери  $\text{K}^+$ , вызываемой ГХТ, предположительно за счет блокады РААС [20].

В этой связи важным и перспективным является наличие в реальной клинической практике препарата, представляющего собой фиксированную комбинацию телмисартана и ГХТ — препаратов, имеющих обширную доказательную базу антигипертензивной эффективности и безопасности и длительный опыт использования.

В 2001г было выполнено одно из масштабных исследований, сравнивших антигипертензивные эффекты монотерапии телмисартаном 80 мг и фиксированной комбинации телмисартана 80 мг с ГХТ 12,5 мг. В исследование были включены 818 больных с эссенциальной АГ легкой и средней степени тяжести и недостаточным контролем АД на фоне монотерапии телмисартаном в течение 8 нед. По окончании этого периода ~500 пациентов (62,9% мужчин, средний возраст — 55,3 года) с уровнем ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. были рандомизированы для приема телмисартана 80 мг/ГХТ 12,5 мг один раз в сут. ( $n=246$ ) или телмисартана 80 мг/сут. ( $n=245$ ). В конце двойного слепого периода лечения (спустя 8 нед.) пациенты, получавшие комбинированную терапию, имели

Таблица 2

Риск развития сердечно-сосудистых событий и АГТ: монотерапия vs фиксированные комбинации АГП

Любое сердечно-сосудистое событие	0,79 (0,71-0,88)	$p<0,01$
ИБС	0,61 (0,50-0,75)	$p<0,01$
ЦВП	0,95 (0,73-1,22)	$p=0,67$
ХСН	0,82 (0,55-1,23)	$p=0,34$
ФП	0,63 (0,45-0,88)	$p<0,01$

дополнительный эффект снижения САД/ДАД по сравнению с монотерапией телмисартаном 80 мг —  $-5,7/-3,1$  мм рт.ст. ( $p<0,01$ ). В целом, достижение целевых значений САД отмечалось у 85% пациентов в группе комбинированной терапии и у 60% больных, получавших монотерапию телмисартаном. Результаты исследования показывали, что использование ФК телмисартана 80 мг/ГХТ 12,5 мг обеспечивает более значимое дополнительное снижение АД по сравнению с монотерапией телмисартаном 80 мг/сут. [21].

Более поздний сравнительный анализ антигипертензивной эффективности различных дозровок фиксированной комбинации телмисартан (40-80 мг)/ГХТ (12,5-25 мг) и монотерапии телмисартаном (80 мг) был проведен в 2013г и объединил 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включивших в общей сложности 3654 пациента с АГ I-III ст., подавляющее большинство которых было моложе 65 лет. Средний период наблюдения составил 8 нед. Результаты мета-анализа показали, что комбинированная терапия телмисартана/ГХТ обеспечивала более выраженное снижение САД по сравнению с монотерапией телмисартаном, причем наиболее эффективной оказалась комбинация телмисартана 80 мг с ГХТ 25 мг у больных с исходно самым высоким уровнем АД. Помимо этого, комбинированное лечение способствовало большей частоте достижения целевого уровня САД в сравнении с монотерапией телмисартаном 80 мг/сут., при этом ДАД наиболее существенно снижалось на фоне приема телмисартана 80 мг/ГХТ 25 мг в обеих группах по сравнению с другими изучаемыми режимами дозирования АГП. Следует отметить, что все изучаемые в этом мета-анализе режимы АГТ (телмисартан, телмисартан/ГХТ) имели хороший профиль безопасности и переносимости вне зависимости от возраста больных, а частота побочных эффектов во всех группах была ничтожно мала и сопоставима с плацебо [22].

На сегодняшний день доступны результаты многочисленных исследований, включая мета-анализы, подтверждающие превосходство комбинации телмисартана/ГХТ над подобными сочетаниями других представителей класса БРА и ТД. Так, Neutel JM, et al. [23] показал, что комбинация тел-

мисартана 40-80 мг с ГХТ 12,5 мг демонстрирует более выраженный контроль как САД, так и ДАД в течение сут., и особенно в последние 6 ч действия перед приемом очередной дозы препарата, чем лозартан в дозе 50 мг, принимаемый совместно с ГХТ 12,5 мг.

Несмотря на многообразие ФК АГП, их потенциальная эффективность зависит от характеристик каждого препарата в отдельности и дополнительных преимуществах действия при совместном использовании.

#### **Органопротективная эффективность телмисартана**

Важнейшим требованием к современной АГТ является наличие у нее высокого органопротективного потенциала и способности позитивно влиять на основные метаболические параметры. Обладая бифункциональной активностью, телмисартан не только обеспечивает стабильный контроль АД в течение суток, но и проявляет целый спектр плеiotропных эффектов, доказанных практически на всех этапах сердечно-сосудистого и почечного континуумов.

**Ангиопротективные эффекты.** Эндотелиальная дисфункция является важным предвестником и ранним маркером атеросклеротического процесса, играющим важную роль в развитии ССЗ, СД и ХБП.

Антиатерогенный и противовоспалительный эффекты телмисартана реализуются как за счет непосредственной блокады негативного воздействия АТ II на функцию эндотелия, так и посредством активации PPAR $\gamma$ -рецепторов, что, в свою очередь, приводит к подавлению экспрессии молекул адгезии и активации тромбоцитов, а также снижению образования провоспалительных цитокинов [24].

В ряде исследований было доказано преимущество телмисартана в способности улучшать функцию эндотелия у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, включая СД 2 типа, по сравнению с другими представителями класса БРА и АК. В пользу регресса эндотелиальной дисфункции свидетельствовали улучшение показателей поток-зависимой вазодилатации, увеличения среднего соотношения реактивной гиперемии, а также динамика некоторых маркеров состояния функции эндотелия [25-26].

Согласно ряду клинических данных, телмисартан способен позитивно влиять на ригидность артериального русла. В 2010г в Японии было проведено сравнительное исследование, в котором оценивалось влияние телмисартана и группы дигидропиридиновых АК на жесткость сосудистой стенки, которая оценивалась с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), экскрецию альбумина с мочой и уровень АД у пациентов с АГ. Результаты исследования показали, что терапия телмисартаном способствовала достоверно большему снижению CAVI и экскреции альбумина с мочой ( $p<0,05$ ), чем

лечение АК. Помимо этого, у пациентов, получавших телмисартан, отмечен достоверно ( $p<0,05$ ) лучший контроль ДАД [27-28].

Телмисартан также способен препятствовать прогрессированию утолщения комплекса интимы-медии, причем в большей степени, чем лозартан; а также уменьшать уже имеющееся утолщение интимы-медии у пациентов с АГ [29].

Важнейшим преимуществом телмисартана является его способность стабилизировать “мягкую” атеросклеротическую бляшку, с наличием которой ассоциировано развитие острых сердечно-сосудистых катастроф. В 2014г в Японии было проведено исследование, которое выявило способность препарата увеличивать толщину фиброзной покрышки и параллельно редуцировать объем липидного содержимого в бляшках коронарных артерий, способствуя, тем самым, их стабилизации [30].

**Метаболические эффекты.** Телмисартан, как частичный агонист PPAR $\gamma$ -рецепторов, является единственным представителем своего класса, который способен всесторонне влиять на показатели углеводного, липидного обменов, а также регулировать основные патогенетические механизмы развития МС и ожирения. Благодаря таким уникальным свойствам данный представитель класса БРА получил статус “метаболического сартана”. Телмисартан способен активировать PPAR $\gamma$ -рецепторы всего лишь в 2 раза менее активно, чем класс тиазолидиндионов, одобренный для лечения СД.

Истинные антидиабетические свойства телмисартана были продемонстрированы в исследованиях TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) [31] и PROFESS (Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes) [32]. В мета-анализе, проведенном на основании этих двух исследований, на фоне терапии телмисартаном было отмечено снижение риска развития СД 2 типа на 16% ( $p<0,05$ ) в когорте пациентов с высоким ССР. Анализируя полученные данные, Kurts TW, et al. [33] отметили, что “телмисартан представляет собой мост в будущее, соединяющий первую генерацию БРА, действующих преимущественно на АТ1-рецепторы, и новый класс сартанов, которые будут способны на большее, чем только блокирование активности РААС”.

Действуя как селективный модулятор рецепторов PPAR $\gamma$ , телмисартан способен повышать концентрацию адипонектина в сыворотке крови — важнейшего медиатора из группы адипокинов, обладающего доказанным антидиабетическим, противовоспалительным и кардиопротективным действием [34].

В 2011г японскими коллегами были представлены результаты мета-анализа 11 РКИ, включивших в общей сложности >1 тыс. пациентов. Было показано, что на фоне приема телмисартана отме-

чалось увеличение уровня адипонектина на 16% в сравнении с группами пациентов, принимавших другие БРА ( $p=0,04$ ). Кроме того, телмисартан продемонстрировал способность снижать уровень глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и оказывать положительное влияние на функцию эндотелия, контролируя синтез провоспалительных цитокинов [35].

Немного позднее были опубликованы результаты первого мета-анализа, посвященного метаболическим эффектам телмисартана. Было проанализировано 10 РКИ, включивших в общей сложности 546 пациентов с МС. Объединенный анализ показал достоверное снижение уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и инсулина, а также достоверное увеличение уровня адипонектина в группах, рандомизированных к приему телмисартана по сравнению с группами, где проводилась контрольная терапия [36].

Подчеркивая важность выбора АГТ у больных с метаболическими расстройствами, также следует упомянуть результаты исследования SMOOTH (Study of Micardis in Obese/Overweight Type-2 diabetics with Hypertension). В этом проспективном многоцентровом РКИ проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности использования телмисартана в составе комбинированной АГТ у 840 пациентов с АГ в сочетании с СД или ожирением (индекс массы тела  $>27$  кг/м<sup>2</sup>). Результаты исследования показали, что комбинация телмисартана 80 мг/сут. с ГХТ 12,5 мг/сут. оказалась достоверно более эффективной, чем комбинация валсартан/ГХТ (160/12,5 мг/сут.) по степени АД в течение сут., снижая САД и ДАД на 3,9 и 2,0 мм рт.ст., соответственно ( $<0,001$ ), а также контроля АД в ранние утренние часы. В группе телмисартана была отмечена хорошая переносимость АГТ и отсутствие негативных изменений метаболических параметров, таких как уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов и калия в плазме крови [37].

Подобные результаты, доказывающие высокую эффективность и безопасность телмисартана в сочетании с ГХТ, позволяют сделать вывод о том, что именно “метаболические” свойства этого сартана в наибольшей степени нивелируют потенциально возможные побочные эффекты ТД, используемых в составе комбинированной терапии. Действительно, в ряде исследований [18, 38, 39] было показано, что применение ТД у метаболически скомпрометированных пациентов с АГ способствует повышению уровней глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов и усиливает инсулинорезистентность.

В этой связи становится вполне очевидным, что комбинация телмисартана 80 мг и ГХТ 12,5 мг представляется наиболее безопасной и привлекательной

в сравнении с другими комбинациями БРА и ГХТ, т.к. способствует большему снижению риска развития возможных побочных метаболических эффектов, тем более что телмисартан в дозе 80 мг существенно снижает риск развития гипокалиемии, как основной причины повышения уровня глюкозы.

**Ренопротективные эффекты.** ХБП и АГ — взаимоотношающиеся патологические состояния, в основе развития и прогрессирования которых лежит гиперактивация РААС. С одной стороны, АГ является одной из причин развития нефропатии и ХБП. В свою очередь, нефропатия существенно усугубляет течение АГ и ухудшает возможности контроля АД. Помимо этого, у пациентов, страдающих различного рода метаболическими расстройствами, достаточно часто развивается сопутствующая патология почек.

Применение препаратов, блокирующих РААС, способствует регрессу поражения почек у пациентов с АГ, СД, МС посредством снижения давления в почечных клубочках, активности воспаления и окислительного стресса. Нефропротективный эффект телмисартана проявляется независимо от его антигипертензивного действия и продемонстрирован на всех этапах кардиоренального континуума, включая ранние фазы развития нефропатии, в т.ч. диабетической, и при наличии выраженных проявлений ХБП.

В плацебо-контролируемом исследовании TRANSCEND оценивалось нефропротективное влияние телмисартана у пациентов высокого риска с ССЗ или СД с органическими поражениями. Снижение комбинированной вторичной конечной точки, включавшей случаи гемодиализа, увеличение суточного креатинина в 2 раза или новых случаев альбуминурии и/или протеинурии составило 19% в группе пациентов, принимавших телмисартан в сравнении с группой больных, находившихся на плацебо, — относительный риск (RR) = 0,81 ( $p<0,049$ ). При этом было отмечено снижение новых случаев альбуминурии/протеинурии на 23% — 11,4% vs 14,8% (RR=0,77), а также уменьшение прогрессирования альбуминурии в протеинурию на 42% — 9,8% vs 17,9% (RR=0,58) [31].

Исследование INNOVATION (INcipientNtto OVerT: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type 2 diabetic Nephropathy) продемонстрировало, что телмисартан в суточной дозе 40–80 мг способен предотвращать развитие протеинурии у больных с СД и нормальным уровнем АД. У 21% больных на фоне приема телмисартана 80 мг/сут. микроальбуминурия полностью регрессировала. Результаты данного исследования в очередной раз подтвердили наличие дополнительных нефропротективных свойств телмисартана, механизмы которых напрямую не связаны с его антигипертензивным эффектом [40].



Сравнительное исследование VIVALDI (investigate the efficacy of telmIsartan versus VALsartan in hypertensive type 2 DIabetic patients with overt nephropathy) оценивало способность телмисартана 80 мг/сут. и валсартана 160 мг/сут. уменьшать выраженность протеинурии у больных СД. В ходе работы было выявлено, что у обследуемых пациентов оба препарата одинаково уменьшали экскрецию белка с мочой, не было различий по показателям клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации, однако больным, получавшим валсартан, достоверно чаще требовалась комбинированная АГТ [41].

В аналогичном VIVALDI сравнительном исследовании AMADEO (A comparison of telMisartan versus losArtan in hypertensive type 2 DiabEtic patients with Overt nephropathy) было доказано преимущество ренопротективного влияния телмисартана по сравнению с лозартаном после 52 нед. терапии. В группе больных, принимавших телмисартан, было отмечено более значимое снижение соотношения белка к креатинину в моче в отличие от группы пациентов, принимавших лозартан (29% vs 20%;  $p=0,03$ ) при сопоставимом уровне коррекции АД [42].

Важно подчеркнуть, что применение комбинации блокатора РААС с ТД пациентам с АГ и ХБП позволяет не только потенцировать антигипертензивный эффект у данной категории больных, но и увеличить антипротеинурический эффект в значительно большей степени, чем комбинированное использование блокатора РААС и АК.

Исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) было первым, в рамках которого сравнивалась эффективность двух режимов фиксированной комбинированной терапии — блокатор РААС/ТД и блокатор РААС/АК — у 11462 больных с АГ и высоким ССР в отношении развития кардиоваскулярных событий. При одинаковом контроле за уровнем АД (разница составила 0,7 мм рт.ст.) применение фиксированной комбинации ИАПФ + АК по сравнению с ФК ИАПФ + ТД у пациентов с АГ и высоким ССР через 39 мес. лечения на 20% снижало ССЗ и смертность ( $p<0,0002$ ). При этом не было получено достоверных различий между группами по влиянию на сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и МИ, частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и общую смертность [43].

При комбинации ИАПФ с ТД оказалось более выражено снижение альбуминурии (на -63,8% vs -29,0% в группе ИАПФ+АК;  $p<0,001$ ), в т.ч. и среди больных с исходной ХБП (-26,8% vs +2,9%, соответственно;  $p=0,0001$ ). Из 2207 пациентов с микроальбуминурией к моменту завершения исследования большее число больных из группы ИАПФ и ТД возвратились к нормальным показателям альбуми-

нурии, по сравнению с теми пациентами, которые получали терапию ИАПФ и АК ( $n=750$ , 68,3% vs  $n=463$ , 41,7%, соответственно;  $p=0,0016$ ). Аналогично в подгруппе 585 пациентов с исходной альбуминурией  $>33,9$  мг/ммоль норма- или микроальбуминурия чаще отмечалась к концу исследования при терапии ИАПФ и ТД, чем при лечении ИАПФ и АК ( $n=251$ , 89,6% vs  $n=146$ , 49,7%, соответственно;  $p=0,0012$ ) [43].

Согласно полученным в исследовании ASCOMPLISH результатам [44], комбинированная терапия доказала свою состоятельность как основная терапевтическая стратегия лечения АГ, что нашло свое отражение в последних версиях как Российских, так и международных рекомендаций.

### Регресс ГЛЖ

ГЛЖ является важнейшим независимым ФР развития фибрилляции предсердий (ФП), ХСН и внезапной смерти у пациентов с АГ [45]. Как уже ранее отмечалось, клиническая эффективность АГТ и снижение ССР на ее фоне напрямую связаны со способностью АГП приводить к регрессу ПОМ, обусловленных самим фактом наличия АГ или СД.

Кардиопротективные свойства телмисартана были продемонстрированы в субисследованиях ONTARGET и TRANSCEND, куда включали пациентов с высоким риском развития ССО и контролируемой АГ. Результаты субанализов показали, что телмисартан, так же, как и рамиприл, эффективно уменьшал ГЛЖ, но переносился значительно лучше ИАПФ [31, 46]. В сравнении с плацебо телмисартан был не только достоверно более эффективен, но и на 37% уменьшал частоту появления новых случаев ГЛЖ [31].

Помимо влияния на регресс ГЛЖ, телмисартан способствовал улучшению региональной сократимости и процессов расслабления миокарда левого предсердия у пациентов с АГ [47, 48].

В 2012г был выполнен мета-анализ 9 РКИ, включивших в целом 698 пациентов с АГ, которые были рандомизированы к приему телмисартана и другой АГТ (лозартан, валсартан, небиволол, карведилол). Объединенный анализ продемонстрировал статистически значимое снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) на фоне приема телмисартана по сравнению с терапией другими АГП (-0,29; 95% ДИ, -0,44 до -0,14;  $p=0,0002$ ), причем данное значение не коррелировало со степенью снижения АД в сравниваемых группах [49].

Полученные результаты подтверждают целесообразность использования телмисартана не только у больных с АГ и ГЛЖ с целью регресса массы миокарда ЛЖ, но и с целью профилактики ГЛЖ у пациентов с высоким ССР.

**Профилактика пароксизмов ФП.** ФП — одна из наиболее распространенных видов аритмий

Таблица 3

БРА: показания к применению на разных этапах сердечно-сосудистого континуума [54, 55]

БРА	Лозартан	Ирбесартан	Валсартан	Кандесартан	Олмесартан	Азилсартан	Телмисартан
АГ	√	√	√	√	√	√	√
Нефропатия у пациентов с АГ и СД	√	√					
Профилактика МИ у пациентов с АГ и ГЛЖ	√						
ССЗ атеротромботического генеза							√
ИБС							√
Заболевание периферических артерий							√
СД 2 типа с ПОМ							√
ХСН	√		√	√			
Острый ИМ, осложненный систолической дисфункцией миокарда ЛЖ			√				

и независимый ФР развития инсультов и сердечно-сосудистой смерти. Способность телмисартана контролировать суточное АД, влиять на выраженность ГЛЖ, улучшать сократительную способность и процессы расслабления миокарда левого предсердия, наиболее вероятно, конвертируются в его антиаритмический эффект. Ряд сравнительных исследований подтвердил преимущество телмисартана в сравнении с другими АГП, в частности, β-адреноблокаторы и дигидропиридиновыми АК в предотвращении как рецидивирования пароксизмов ФП, так и превращения пароксизмальной в персистирующую форму ФП [50–52].

В 2014г был выполнен мета-анализ 4 контролируемых РКИ, включивших, в общей сложности, 1050 больных с АГ (средний возраст 63 года, среднее АД 156/94 мм рт.ст.). Несмотря на сопоставимое снижение АД, частота рецидивирования пароксизмов ФП была достоверно ниже в группах пациентов, которые получали телмисартан, в сравнении с группами больных, лечившихся другими АГП — отношение рисков 0,54, доверительный интервал 0,34–0,86 ( $p < 0,05$ ). Таким образом, телмисартан оказался на 46% эффективнее другой АГТ в плане предотвращения рецидивов пароксизмов ФП у пациентов с АГ [53].

**Телмисартан в снижении риска сердечно-сосудистых событий.** Особое значение для клинической практики имеют результаты широкомасштабного многоцентрового исследования ONTARGET, определившие, в конечном итоге, перспективы применения БРА 1 типа у больных с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых событий.

В двойном слепом РКИ оценивалась профилактическая эффективность длительного (~5,5 лет) применения телмисартана (80 мг), рамиприла (10 мг) или их сочетания у пациентов с АГ и высоким риском ССО или диабетических осложнений. Всего в РКИ было включены 25620 пациентов, большинство из которых имели ИБС, а также ИМ

и МИ в анамнезе, заболевания периферических артерий, СД 2 типа и альбуминурию. Первичная конечная точка была обозначена как сочетание сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, МИ и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Вторичными конечными точками стали впервые диагностированная ХСН и СД, процедуры реваскуляризации миокарда, деменция, новые эпизоды ФП, а также микрососудистые осложнения СД [46].

Сравнение между рамиприлом и телмисартаном в исследовании ONTARGET оказалось неслучайным. Хорошо известно, что рамиприл — это не только один из наиболее изученных ИАПФ в рамках многочисленных РКИ, но и препарат, уже доказавший в эпохальном исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) свою эффективность у пациентов с высоким ССР. При этом, телмисартан — высокоэффективный БРА 1 типа с самым продолжительным периодом полувыведения среди всех БРА и высокой степенью липофильности, обеспечивающей выраженные органопротективные свойства препарата.

По результатам РКИ было установлено, что частота достижения первичной конечной точки в группе рамиприла составила 16,5% (1412 больных), а в группе телмисартана 16,7% (1423 больных) в отсутствии достоверной разницы между группами.

Результаты исследования ONTARGET позволили сделать вывод о сопоставимой эффективности телмисартана и рамиприла в отношении профилактики ССО у пациентов с АГ и высоким риском их развития. И на сегодняшний день телмисартан является единственным представителем из класса сартанов, у которого в перечне показаний к назначению имеется как АГ, так и высокий риск ССО, что дает возможность использовать данный препарат у широкого контингента больных, в т.ч. с ИБС, ЦВП, заболеваниями периферических артерий, СД и нефропатией (таблица 3).

## Заключение

В арсенале современного врача-терапевта имеется огромное количество АГП, с помощью которых достигаются целевые уровни АД. Но, если существует потребность в максимально метаболически безопасной терапии, обладающей высоким органопротективным потенциалом, следует отдать предпочтение телмисартану 80 мг, в т.ч. в комбинации с ГХТ. Помимо этого, на сегодняшний день телмисартан является первым и единственным представителем класса сартанов, имеющим показание “снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким риском”.

В настоящее время на Российском фармацевтическом рынке доступен препарат Телпрес (телми-

сартан) и Телпрес Плюс (комбинация телмисартана и ГХТ). Телпрес представлен широким ассортиментом доз и форм выпуска: 20 мг, 40 мг и 80 мг, Телпрес плюс — 40 мг телмисартана+12,5 ГХТ, 80 мг телмисартана+12,5 ГХТ, 80 мг телмисартана+25 ГХТ. Телпрес (телмисартан) отличает европейское качество, доступная стоимость и хорошая переносимость при длительном приеме, что, как уверены авторы, позволит не только успешно контролировать АД, но и будет способствовать снижению частоты сердечно-сосудистых событий в российской популяции.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7-122. (In Russ) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors 2020 and Beyond. Journal of the American College of Cardiology Volume 74, Issue 20, 19 November 2019, Pages 2529-2532. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.009.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365:217-23. doi:10.1016/s0140-6736(05)70151-3.
- Chazova IE, Zhernakova YV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S, et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:113-33. doi:10.2147/VHRM.S7857.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet. 2000;355:637-45. doi:10.1016/s0140-6736(99)10365-9.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Burnier M. Pathophysiological and clinical implications of AT(1) and AT(2) angiotensin II receptors in essential hypertension. Drugs. 2002;62(1):21-9.
- Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, 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.
- Stangier J, Su CA, Roth W. Pharmacokinetics of Orally and Intravenously Administered Telmisartan in Healthy Young and Elderly Volunteers and in Hypertensive Patients. J Int Med Res. 2000;28(4):149-67. doi:10.1177/14732300000280040.
- Li L, Luo Z, Yu H, et al. Telmisartan Improves Insulin Resistance of Skeletal Muscle Through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\delta$  Activation. Diabetes. 2013;62(3):762-74. doi:10.2337/db12-0570.
- Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR — modulating activity. Hypertension. 2004;43:993-1002. doi:10.1161/01.HYP.0000123072.34629.57.
- White WB, Giles T, Bakris GL, 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.
- White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: Impact on the early morning period. Am J Hypertension. 2004;17(4):347-53. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.02.016.
- 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.
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens. 2010;4:90-8. doi:10.1016/j.jash.2010.03.001.
- Rea F, Corrao G, Merlino L, et al. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. Eur Heart J. 2018;39(40):3654-61. doi:10.1093/eurheartj/ehy420.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-97. doi:10.1001/jama.288.23.2981.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The RENAAL Study Investigation. N Engl J Med. 2001;345:861-9. doi:10.1056/NEJMoa011161.
- Duarte JD, Cooper-DeHoff RM. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010;8(6):793-802. doi:10.1586/erc.10.27.
- Lacourciere Y, Tytus R, O'Keefe D, et al. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan plus hydrochlorothiazide in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. J Hum Hypertens. 2001;15(11):763-70. doi:10.1038/sj.jhh.1001267.
- Kjeldsen SE, Schumacher H, Neldam S, et al. Telmisartan/Hydrochlorothiazide combination therapy for the treatment of hypertension: a pooled analysis in older and younger patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(6):380-8. doi:10.1111/jch.12089.
- Neutel JM, Littlejohn TW, Chrysant SG, et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. Hypertens Res. 2005;28:555-63. doi:10.1291/hyres.28.555.
- Siragusa M, Sessa WC. Telmisartan exerts pleiotropic effects in endothelial cells and promotes endothelial cell quiescence and survival. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 August; 33(8): doi:10.1161/ATVBAHA.112.300985.
- Wago T, Yoshimoto T, Akaza I, et al. Improvement of endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes after treatment with telmisartan. Hypertens Res. 2010;33(8):796-801. doi:10.1038/hr.2010.107.
- Perl S, Schmölzer I, Sourij H, et al. Telmisartan improves vascular function independently of metabolic and antihypertensive effects in hypertensive subjects with impaired glucose tolerance. Int J Cardiol. 2010;139(3):289-96. doi:10.1016/j.ijcard.2008.10.048.
- Benndorf RA, Appel D, Maas R, et al. Telmisartan improves endothelial function in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 2007;50(4):367-71. doi:10.1097/FJC.0b013e31811dfbe7.
- Kinouchi K, Ichihara A, Sakoda M, et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. Kidney Blood Press. Res. 2010;33(4):304-12. doi:10.1159/000316724.
- Hasegawa H, Takano H, Narumi H, et al. Effects of telmisartan and losartan on cardiovascular protection in Japanese hypertensive patients. Hypertens Res. 2011;34(11):1179-84. doi:10.1038/hr.2011.114.
- Yamaguchi K, Wakatsuki T, Soeki T, et al. Effects of telmisartan on inflammatory cytokines and coronary plaque component as assessed on integrated backscatter intravascular ultrasound in hypertensive patients. Circ J. 2014;78(1):240-7. doi:10.1253/circ.jc.13-0741.
- 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.
32. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole 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. doi:10.1016/S1474-4422(08)70198-4.
  33. Kurtz TW, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertension Research*. 2009;32:826-34. doi:10.1038/hr.2009.135.
  34. Liu Y, Vu V, Sweeney G. Examining the Potential of Developing and Implementing Use of Adiponectin-Targeted Therapeutics for Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol*. 2019 11 December; doi:10.3389/fendo.2019.00842.
  35. Taguchi I, Inoue T, Kikuchi M, et al. Pleiotropic effects of ARB on dyslipidemia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(2):129-35. doi:10.2174/157016111794519336.
  36. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(3):229-35. doi:10.1016/j.jash.2013.02.006.
  37. Sharma AM, Davidson J, Koval S, et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:28. doi:10.1186/1475-2840-6-28.
  38. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356(9227):366-72. doi:10.1016/S0140-6736(00)02527-7.
  39. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
  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. doi:10.1007/s00592-005-0180-4.
  41. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy—rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: angiotensin II receptor blocker, telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) Study. *J Int Med Res*. 2005 Nov-Dec;33(6):677-86. doi:10.1177/147323000503300610.
  42. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S; VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Oct;23(10):3174-83. doi:10.1093/ndt/gfn230.
  43. Bakris G, Burgess E, Weir M, et al. AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2008 Aug;74(3):364-9. doi:10.1038/ki.2008.204.
  44. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
  45. Katholi RE, Couri DM. Left Ventricular Hypertrophy: Major Risk Factor in Patients with Hypertension: Update and Practical Clinical Applications. *International J Hypertens*. 2011;Article ID 495349. doi: 10.4061/2011/495349.
  46. Yusuf S, Teo KK, 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. doi:10.1056/NEJMoa0801317.
  47. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, et al. Telmisartan improves morphologic and functional changes in both left ventricular myocardium and carotid arterial wall in patients with hypertension: assessment by tissue Doppler imaging and carotid ultrasonography. *Echocardiography*. 2010;27(7):864-72. doi:10.1111/j.1540-8175.2010.01163.x.
  48. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, et al. Beneficial effects of telmisartan on left ventricular structure and function in patients with hypertension determined by two-dimensional strain imaging. *J Hypertens*. 2009;27(9):1892-9. doi:10.1097/HJH.0b013e32832d8785.
  49. Takagi H, Mizuno Y, Iwata K, et al. Blood pressure-independent effects of telmisartan on regression of left ventricular mass: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials 2012. *Int J Cardiol*. 2013 May 25;165(3):564-7. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.044.
  50. Fogari R, Zoppi A, Maffioli P, et al. Effect of telmisartan on paroxysmal atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with normal or increased left atrial size. *Clin Cardiol*. 2012;35(6):359-64. doi:10.1002/clc.21994.
  51. Galzerano D, Di Michele S, Paolisso G, et al. A multicentre, randomized study of telmisartan versus carvedilol for prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012;13(4):496-503. doi:10.1177/1470320312443909.
  52. Du H, Fan J, Ling Z, et al. Effect of nifedipine versus telmisartan on prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *Hypertension*. 2013;61(4):786-92. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.202309.
  53. Pan G, Zhou X, Zhao J. Effect of telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(4):184-8. doi:10.1111/1755-5922.12073.
  54. Ruilope LM. Telmisartan for the management of patients at high cardiovascular risk. *Journal Current Medical Research and Opinion*. 2011;27(8):1673-82.
  55. Instructions for medical use of losartan, irbesartan, valsartan, candesartan, olmesartan, azilsartan, telmisartan. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лозартана, ирбесартана, валсартана, кандесартана, олмесартана, азилсартана, телмисартана.