

Л.А. Міщенко, д., мед. н., О.Г. Купчинська, ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Контроль артеріального тиску та поліпшення прогнозу пацієнтів із гіпертонією: можливості комбінації телмісартану з амлодипіном

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у світі та Україні зокрема поступово зростає. На сьогодні близько 40% населення нашої країни мають підвищений артеріальний тиск (АТ). Зважаючи на його роль як фактора ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і передчасної смерті, актуальність адекватного лікування АГ із досягненням та утриманням цільового АТ не викликає сумнівів. Наявність у пацієнтів з АГ метаболічних порушень і супутньої патології ще більше ускладнює ситуацію. Досить часто АГ пов'язана з цукровим діабетом (ЦД), причому цей зв'язок є зворотним – наявність ЦД вдвічі підвищує частоту виявлення АГ, а в осіб з АГ зростає ризик розвитку ЦД.

Важливу роль у підтриманні гомеостазу організму відіграють циркулююча та локальна ланки ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка є регулятором судинного тонуусу, водно-сольової рівноваги і рівня АТ, диференціації та росту тканин, процесів системного запалення й апоптозу. Основним ефекторним пептидом РААС є ангіотензин II (АТ-II), пресорна дія якого реалізується через активацію АТ₁-рецепторів. Крім того, через АТ₁-рецептори ангіотензин II реалізує проліферативні, прозапальні та профібротичні ефекти, сприяючи ремоделюванню судинної стінки, міокарда, розвитку нефросклерозу. Саме тому важливе місце в лікуванні пацієнтів з АГ посідають препарати, що протидіють активації РААС.

Блокатори РААС як важлива ланка у терапії АГ

На сьогодні блокатори РААС є основою лікування АГ. Останні європейські та міжнародні настанови з АГ виділяють інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) + блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) як базову складову подвійну комбінацію, з якої у більшості випадків рекомендують розпочинати лікування АГ (Williams, 2018; Unger, 2020). При цьому за європейського «сценарію» другим компонентом комбінації є діуретик (тіазидний/тіазидоподібний) або блокатор кальцієвих каналів (БКК). Натомість у міжнародних рекомендаціях 2020 р. пріоритет надано БКК для поєднання з іАПФ або БРА.

БКК змінюють функціональні властивості кальцієвих каналів L-типу, внаслідок чого зменшується вхід кальцію у клітини, нівелюється вазоконстрикторний ефект ендотеліну I, який потенціює вазоконстрикторну дію серотоніну та норадреналіну. Найчастіше для лікування АГ використовують дигідропіридинні похідні 3-го покоління (амлодипін, ліцидипін, леркандипін), які мають найбільшу тривалість дії. Головним аргументом на користь вибору БКК як другого компонента для стартової терапії є доведені органопротекторні властивості й потужна доказова база препаратів цієї групи, амлодипіну зокрема, щодо поліпшення прогнозу в осіб з АГ. Крім того, в дослідженні ACCOMPLISH у пацієнтів з АГ доведено відносне зниження ризику ССЗ і смерті при поєднаному застосуванні іАПФ + БКК порівняно з іАПФ + тіазидний діуретик (Lithell et al., 2003).

Основні характеристики телмісартану

Представник БРА телмісартан характеризується високою афінністю до АТ₁-рецепторів (>3000 разів вища, ніж до АТ₂-рецепторів), що є більшою, ніж у лозартану, ірбесартану та валсартану (Kakuta, 2005). Біодоступність препарату, що характеризує швидкість його потрапляння до системного кровотоку, становить 30-60%, що значно перевищує таку більшість інших БРА, зокрема валсартану (23-25%), олмесартану (26-29%), лозартану (33%), поступаючись лише ірбесартану (60-80%), що зумовлено його ліпофільністю. Приймання їжі не впливає на біодоступність телмісартану, він не метаболізується через систему цитохрому 450 та не взаємодіє з більшістю інших ліків.

Пікову концентрацію у крові телмісартану досягає найшвидше з усіх БРА – через 0,5-1 год, а період напіввиведення має найдовший – 24 год, що забезпечує тривале збереження ефекту – понад добу після використання. Стабільна концентрація препарату в плазмі при його регулярному прийманні досягається на 5-7-й день.

Ще однією клінічно значущою характеристикою телмісартану є шлях елімінації – переважно печінковий (98-99%), нирками виводиться лише 1-2%. Це робить безпечним застосування препарату в осіб із порушеннями функції нирок і незамінним у пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі. Але у хворих із порушенням функції печінки навіть легкого або помірного ступеня тяжкості доза не повинна перевищувати 40 мг/добу.

Терапевтичні ефекти телмісартану

Телмісартан чинить виразний антигіпертензивний ефект, зокрема у пацієнтів із високим ризиком ССЗ, що доведено в дослідженнях PRISMA I та II, SMOOTH, ATHOS і PROBE, а також MISCAT-2, результати якого базуються на даних не лише офісного, але й добового АТ. В останньому продемонстроване значне зменшення ранкового приросту АТ на тлі приймання телмісартану, особливо у хворих із значним вихідним його зростанням (>30 мм рт. ст. для систолічного АТ [САТ]) – на 17,2 мм рт. ст.

Антигіпертензивна дія телмісартану має дозозалежний характер. Виразний антигіпертензивний ефект та тривалий період дії препарату забезпечують високі значення відношення залишкового зниження САТ і діастолічного АТ (ДАТ) до максимального (коефіцієнт Т/Р), яке теж демонструє залежність від дози – при застосуванні 40 і 80 мг/добу Т/Р становить для САТ 66 і 92%, для ДАТ – 100% в обох випадках відповідно. Значуща антигіпертензивна дія та тривалий період напіввиведення зумовлюють збереження ефекту в ранішні години наступної доби після приймання препарату. Це дуже важливо, зважаючи на дані фремінгемського й інших досліджень щодо часу виникнення

більшості ССЗ та раптової смерті – саме вранці (Neutel, Smith, 2003). Застосування телмісартану сприяє нормалізації добового ритму АТ – у пацієнтів із надлишковим його зниженням під час сну – зменшує, а у разі недостатнього (порушення за типом нон-дипер і найт-пікер) – збільшує добовий індекс.

Таким чином, інтенсивність та тривалість антигіпертензивного ефекту, нормалізуючий вплив телмісартану на добовий ритм АТ є важливою складовою його позитивного впливу на прогноз хворих.

3-поміж представників БРА є препарати, здатні активувати PPAR- γ -рецептори. Їхня активація поліпшує чутливість тканин до інсуліну, впливає на диференціацію і функціонування жирової тканини, поліпшуючи обмін ліпідів, пригнічує проліферацію гладеньких м'язових клітин, індукуює апоптоз різних типів клітин, зменшує інтенсивність запалення, секрецію інтерлейкіну-2 (Расин та співавт., 2006). Повними блокаторами PPAR- γ -рецепторів є цукрознижувальні препарати групи тіазолідиніонів (розіглізатон, піоглізатон), проте вони мають певні негативні ознаки (погіршують ліпідний спектр крові, збільшуючи вміст тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності, спричиняють затримання натрію та рідини), які не властиві частковим агоністам цих рецепторів.

Телмісартан, ірбесартан, кандесартан та лозартан є частковими активаторами PPAR- γ -рецепторів, однак лише телмісартан у терапевтичній дозі впливає на них. Часткова активація PPAR- γ -рецепторів сприяє підвищенню концентрації у крові адипонектину, який чинить цукрознижувальну та протизапальну дію, збільшує продукцію оксиду азоту. Частковою блокадою PPAR- γ рецепторів пояснюють зниження натше вмісту інсуліну в крові ($p=0,008$), глікемії ($p=0,03$), глікованого гемоглобіну ($p=0,005$), тригліцеридів ($p<0,05$), С-реактивного білка ($p<0,05$) на тлі зростання рівня адипонектину ($p<0,0001$) (Bochard, 2014; Miura, et al., 2015).

У клінічних дослідженнях доведено здатність телмісартану до зменшення жорсткості артерій, причому ефективнішого, ніж на тлі периндоприлу та амлодипіну. Препарат запобігав прогресуванню потовщення комплексу інтима-медія судин і навіть сприяв регресу наявного його потовщення, а також покращував пізні результати стентування коронарних артерій непокритим або покритим лікарським засобом стентом у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, АГ та АГ із ЦД (Wago et al., 2010; Ono et al., 2009; Liet et al., 2009; Hasegawa et al., 2011; Yamaguchi et al., 2014; Yokoyama et al., 2009; Terashima et al., 2012; Hong et al., 2011).

Окрім того, телмісартан виявляв кардіопротекторну дію, зменшуючи ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) ефективніше, ніж карведилол та гідрохлоротіазид. За даними дослідження TRANSCEND, ризик виникнення нових випадків ГЛШ був нижчим на 37% ($p<0,001$) у групі телмісартану порівняно із плацебо (Подзолков, Тарзіманова, 2017). Слід зауважити, що на тлі регресу ГЛШ під впливом телмісартану також відбувалося поліпшення систолічної та діастолічної функції ЛШ, зменшення порожнин серця – ЛШ і передсердь, ознак порушення діастолічного розслаблення ЛШ у хворих на ранню діабетичну кардіоміопатію. Зменшення ремоделювання серця, зокрема передсердь, може бути однією з передумов зниження ризику виникнення порушень серцевого ритму, зокрема фібриляції/тріпотіння передсердь. На додачу, виявлено здатність телмісартану запобігати розвитку рецидивів фібриляції передсердь (Verdecchia, 2005; Mizuguchi, 2009; Galzerano, 2005; Pan, 2014; Fogary, 2012).

У багатьох дослідженнях та їхніх метааналізах підтверджено нефропротекторний ефект телмісартану, зокрема порівняно з іншими препаратами, що впливають на активність РААС – зменшення альбумінурії/протеїнурії, сповільнення прогресування нефропатії. У дослідженні DETAIL виявлено сповільнення розвитку нефропатії у хворих на АГ та ЦД 2-го типу, аналогічне ефекту еналаприлу, а також зниження серцево-судинної смертності. Причому пацієнти краще переносять телмісартан, ніж еналаприл. Переваги телмісартану над лозартаном та ірбесартаном щодо сповільнення погіршення функції нирок підтверджено при порівнянні даних досліджень DETAIL, RENAAL, IRMA-2 (Takagi, 2013; Aranda, 2005; Vogt, 2005).

Серед представників БРА телмісартан виділяється й у розрізі доказової бази. Його органопротекторні властивості, які здебільшого притаманні й іншим БРА, продемонстровані у численних дослідженнях. Проте це єдиний представник БРА, прогностичну ефективність якого було проаналізовано у проспективному прямому порівняльному дослідженні з іАПФ раміприлом у пацієнтів високого ризику. В межах випробування ONTARGET, присвяченого вивченню ефекту телмісартану та раміприлу на прогноз хворих, виявлений практично однаковий вплив на ССЗ і смертність – 16,7 і 16,5% у групах БРА й іАПФ відповідно. Проте телмісартан продемонстрував кращий профіль безпеки – у пацієнтів рідше виникали кашель та ангіоневротичний набряк. Окрім того, поширеність та виникнення нових випадків ГЛШ на тлі приймання телмісартану зменшилися ($p<0,0017$).

Ще переконливішими виявилися результати дослідження, у якому в осіб із хронічною серцевою недостатністю (II-III класу) або фракцією викиду $<40\%$ на діалізі спостерігали зменшення загальної та серцево-судинної смертності (на 49 і 58% відповідно; $p<0,01$), а також частоти госпіталізації із приводу серцевої недостатності (на 62%; $p<0,0001$) (Verdecchia et al. 2011; Verdecchia et al., 2009; Cice et al., 2001).

Переваги застосування комбінації телмісартану та амлодипіну

Активний розвиток ринку фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів відповідає потребам часу та надає змогу персоналізованого вибору терапії. Комбінації на основі БРА набувають все ширшого застосування, зважаючи на їхню ефективність та сприятливий профіль переносимості. Особливу увагу привертають комбінації на основі телмісартану.

У цьому контексті варто відзначити появу в Україні першої фіксованої комбінації телмісартану з амлодипіном. Відомі переваги амлодипіну – зокрема його довгочасний та стабільний антигіпертензивний ефект, що забезпечується тривалим періодом напіввиведення (35-52 год). За даними F.H. Leenen, навіть через два дні пропуску препарату АТ зберігається на досягнутому рівні. Варто пам'ятати, що стабільний антигіпертензивний ефект амлодипіну формується поступово – через 5-7 днів застосування. Гіпотензивна дія амлодипіну зростає зі збільшенням дози і не залежить від приймання та характеру їжі (навіть алкоголь не чинить на неї суттєвого впливу).

Амлодипін, як, зокрема, інші БКК, має вазодилатувальний вплив. Причому він стосується не тільки периферичних артерій, але й коронарних і ниркових – його ефекти охоплюють практично всі судинні басейни. За механізмом дії амлодипін є потужним периферичним вазодилататором, який не викликає рефлекторної тахікардії на відміну від попередніх поколінь БКК. У багатьох клінічних дослідженнях продемонстровані його кардіо- та васкулопротекторні можливості.

Крім того, амлодипін є антиангінальним препаратом, який застосовують для лікування стенокардії, зокрема вазоспастичної. Згідно з результатами випробування CAPPE, у пацієнтів з епізодами ішемії міокарда приймання амлодипіну сприяло зменшенню кількості нападів стенокардії, вживання нітрогліцерину, а також скороченню частоти епізодів ішемії міокарда та загального часу ішемії за даними дводобового моніторингу електрокардіограми. На функцію синусового вузла, атріовентрикулярну провідність амлодипін не впливає.

Також важливо зазначити, що амлодипін не чинить негативного впливу на ліпідний та вуглеводний обмін. Він відноситься до метаболічно нейтральних засобів, що надає переваги при використанні у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну.

Антигіпертензивну ефективність фіксованої комбінації телмісартану й амлодипіну вивчали в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Twynsta. За результатами, застосування комбінації телмісартану (80 мг) та амлодипіну (10 мг) протягом восьми тижнів забезпечило виразний антигіпертензивний ефект (Littlejohn et al., 2009):

- відповідь на терапію отримано більш як у 90% хворих;
- контролю САТ досягнуто у 76,5%, а ДАТ – у 85,3% пацієнтів.

Аналогічні дані отримали також Nautel et al. (2012), провівши аналіз впливу на АТ комбінації телмісартану з амлодипіном порівняно з монотерапією цими препаратами окремо. Зниження САТ/ДАТ під впливом телмісартану й амлодипіну становило 37/14 та 43/16 мм рт. ст. відповідно, комбінованого лікування – 48/19 мм рт. ст., що достовірно перевищувало ефект монотерапії.

Висока антигіпертензивна ефективність та сприятливий профіль переносимості фіксованої генеричної комбінації препаратів телмісартан + амлодипін (Телдіпін) були продемонстровані в дослідженні Telmistar у різних категоріях хворих на АГ (з ожирінням, ЦД, нефропатією, ССЗ в анамнезі). Лікування протягом шести місяців сприяло зниженню САТ і ДАТ на 23 та 13,2 мм рт. ст. відповідно і досягненню ефективного контролю АТ у 70 й 90% для САТ і ДАТ відповідно. Важливо зазначити відмінний профіль переносимості – на тлі терапії рівень сечової кислоти, сечовини, креатиніну та основних електролітів (калію, натрію, хлору) не зазнав змін, а в осіб із вихідною гіперурикемією навіть спостерігалось зниження сироваткового вмісту сечової кислоти на 39,4 мкмоль/л.

Окрім того, Телдіпін сприяв поліпшенню вуглеводного та ліпідного метаболізму. Про це свідчить зниження концентрації загального холестерину на 5,7% за рахунок зменшення холестерину ЛПНЩ на 9,2% та глюкози на 11,5%, що, ймовірно, є наслідком стимуляції PPAR- γ -рецепторів (Carpmnda et al. 2020).

Таким чином, фіксована комбінація телмісартан/амлодипін є ефективною та безпечною у пацієнтів з АГ та коморбідними захворюваннями. Поєднання двох препаратів із тривалим періодом напіввиведення при одноразовому прийманні забезпечує стабільний та ефективний контроль АТ протягом доби, знижуючи ранковий приріст АТ. Вкрай важливим є доведена сприятлива переносимість терапії та позитивний вплив комбінації на вуглеводний, ліпідний і пуриновий метаболізм.



Доведений, тривалий та рівномірний контроль АТ 24 години на добу¹



Телміста® 24

телмісартан

Таблетки по 40 мг, 80 мг

Телміста® Н 24

телмісартан/гідрохлоротіазид

Таблетки по 40 мг/12,5 мг, 80 мг/12,5 мг

Телміста® HD 24

телмісартан/гідрохлоротіазид

Таблетки по 80 мг/25 мг



Перша європейська комбінація телмісартана з амлодипіном для контролю АТ 24 години на добу та максимального захисту!²

Телдіпін®

телмісартан/амлодипін



Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телміста

Склад: Телміста: 1 таблетка містить 20 мг або 40 мг, або 80 мг телмісартану; Телміста Н: 1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 80 мг телмісартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду; Телміста HD: 80 мг телмісартану та 25 мг гідрохлоротіазиду. **Лікарська форма. Таблетки.** Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС С09С А07. **Показання. Гіпертензія.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Попередження серцево-судинних захворювань. Зниження захворюваності на серцево-судинні хвороби у пацієнтів з: маніфестним атеротромботичним серцево-судинним захворюванням (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із задокументованим ураженням органів-мішеней. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТС С09D А07. Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Гіперчутливість до інших похідних сульфонамідів (гідрохлоротіазид – речовина, похідна сульфонамідів). Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Холестатичні та біліарні обструктивні порушення. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Рефрактерна гіпокаліємія, гіперкальціємія. Годування груддю. Симптомна гіперурикемія (подагра). Дитячий вік (до 18 років). **Побічні реакції.** Побічною реакцією, що спостерігалась часто, було запаморочення. Серйозні побічні явища, що включають анафілактичну реакцію та ангіоневротичний набряк, можливі в поодиноких випадках (від $\geq 1/10000$ до $1/100000$), а також спостерігалась гостра ниркова недостатність. Артеріальна гіпотензія, інфекція верхніх відділів дихальних шляхів, інфекція сечостатевого тракту, анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, посилення або активація системного червоного вовчка, гіперчутливість, гіпокаліємія (у діабетичних пацієнтів), тривога, безсоння, депресія, кашель, вертиго, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання, сухість у роті, метеоризм, астенія, свербіж, посилене потовиділення, висипання, біль у грудях, біль у спині, судоми м'язів, міальгія, підвищення креатиніну в крові. **Спосіб застосування.** Слід приймати препарат Телміста Н, Телміста HD перорально один раз на добу, запиваючи рідиною, незалежно від вживання їжі. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телдіпін

Склад: 1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату) або 40 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або 80 мг телмісартану та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або 80 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори рецепторів ангіотензину-II, комбінації. Телмісартан та амлодипін. Код АТС С09D В04. **Показання.** Препарат Телдіпін показаний як замісна терапія для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які вже лікувалися телмісартаном та амлодипіном, що призначалися одночасно в тій самій дозі, як і в комбінації. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Біліарні обструктивні порушення. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжка артеріальна гіпотензія. Шок (у тому числі кардіогенний). Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад, через тяжкий аортальний стеноз). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Одночасне застосування препарату Телдіпін з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції – запаморочення та периферичний набряк. Рідко може виникнути повна втрата свідомості (менше ніж 1 випадок на 1000 пацієнтів). Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, почервоніння. Сонливість, мігрень, головний біль, парестезія. Вертиго. Брадикардія, відчуття серцебиття. Кашель. Біль у животі, діарея, нудота. Свербіж. Артралгія, м'язові спазми (судоми в ногах), міалгія. Еректильна дисфункція. Підвищення рівня печінкових ферментів. **Спосіб застосування.** Рекомендована доза препарату Телдіпін становить 1 таблетку. Препарат Телдіпін можна приймати незалежно від прийому їжі. Рекомендується запивати таблетки Телдіпін невеликою кількістю рідини. **Категорія відпуску.** За рецептом

Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

Виробник: KRKA, д.д., Ново мєсто, Словенія/KRKA, d.d., Адреса: Шмар'єшка cesta 6, 8501 Ново мєсто, Словенія/Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», м.Київ, вул. Старонаводницька, 13

www.krka.ua

1.Parati G, Schumacher H, Bilo G et al. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. Journal of Hypertension 2010; 28:2177–83; Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan–amlodipine monotherapy and combination. Hypertension Research 2014; 37: 187–193; Rus I. Final report. Post-authorization safety and efficacy study with Telmisartan (Tolura®) and the fixed-dose combination of telmisartan and hydrochlorothiazide (Tolucombi®) in patients with essential arterial hypertension (TANDEM). Data on file, Krka d. d., Novo mesto, Slovenia, 2016. 2. Pharmstandart UA 1-6 2020; http://www.drzjz.com.ua; Інструкція МОЗ України з медичного застосування препарату Телдіпін KRKA Словенія

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67; e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші інновації та досвід –
запорука ефективних
та безпечних препаратів
найвищої якості.