

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

Телмісартан у лікуванні артеріальної гіпертензії: від фармакологічних особливостей до клінічних переваг

Однією із ключових мішеней у терапії артеріальної гіпертензії (АГ) є ренін-ангіотензинова система (РАС). Зважаючи на роль надмірної активації РАС у патогенезі АГ, у 60-70-х рр. XX ст. почалася розробка препаратів, здатних пригнічувати її активність.

Першим, у 1971 р., був синтезований конкурентний інгібітор АТ-рецепторів – саралазин, який не використовували у клінічній практиці з цілої низки причин (нетривала дія, часті непередбачувані ефекти у вигляді гіпо- чи гіпертензії, паренхеральний шлях уведення). У 1977 р. створений перший пероральний інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) капторил, а з 1994 р. бере свій відлік історія блокаторів АТ₁-рецепторів ангіотензину II (БРА): був синтезований перший непептидний селективний АТ₁-блокатор лосартан. Сьогодні сімейство БРА налічує вісім препаратів, які ухвалені для використання у клінічній практиці. Вони різняться між собою за хімічною структурою, афінністю та конкурентністю до рецепторів ангіотензину II, наявністю активних метаболітів, типом екскреції, періодом напіввиведення, тож кожному із препаратів притаманні свої особливості дії.

Один з останніх представників БРА – телмісартан – вирізняється з-поміж інших препаратів цього класу певними властивостями, що зумовлюють його особливі сприятливі клінічні ефекти. Насамперед це стосується тривалого періоду напіввиведення телмісартану: він є найдовшим зі всіх БРА й сягає 24 год (рисунок) за рахунок найменшої швидкості напіврозпаду (0,0032/хв) та найбільшого часу напіврозпаду (213 хв).

Завдяки цьому забезпечується тривала дія препарату впродовж доби. Підтвердженням є високий показник пік/корити – відношення залишкового зниження артеріального тиску (АТ) до максимального ефекту, що становить 92 та 100% відповідно для систолічного й діастолічного АТ у разі застосування телмісартану в дозі 80 мг. Ефективний контроль АТ протягом доби при одноразовому прийомі підтверджується результатами численних клінічних досліджень, у яких телмісартан був ефективнішим за амлодипін, лосартан, валсартан, кандесартан і раміприл (PRISMA I та PRISMA II) у зниженні АТ в останні 6 год міждозового інтервалу, тобто в ранній ранковий період (Остроумова О.Д. і співавт., 2018). Ефективний контроль АТ у ранкові години є важливою потенційною складовою зниження ризику серцево-судинних ускладнень і раптової смерті, що суттєво зростає в цей період доби. За даними Фремінгемського дослідження, максимальний ризик раптової смерті припадає на період із 7:00 до 9:00; більшість інфарктів та інсультів розвиваються від 6:00 до 12:00 (Weber M.A. et al., 2004). У дослідженні K. Kario et al. (2003) був наочно продемонстрований негативний вплив високого ранкового приросту АТ на частоту «німих» інфарктів головного мозку (за даними МРТ) і ризик розвитку мозкового інсульту.

З огляду на останні рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (2018), надзвичайно актуальним є використання подвійних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів, починаючи зі старту терапії. Для лікування неускладненої АГ як перший крок пропонується застосовувати комбінації на основі блокаторів РАС (іАПФ або БРА) з тiazидними діуретиками чи антагоністами кальцію. Ефективність фіксованої комбінації телмісартану з гідрохлоротіазидом (ГХТЗ) доведено в пацієнтів не тільки з неускладненою АГ, а й з ізольованою систолічною гіпертензією та цукровим діабетом (ЦД). За результатами дослідження ATHOS, комбінація телмісартану із ГХТЗ була ефективнішою за таку амлодипіну із ГХТЗ у хворих віком понад 60 років з ізольованою АГ. У дослідженні SMOOTH застосування комбінації телмісартану з ГХТЗ у пацієнтів з АГ в поєднанні з ЦД та/або ожирінням було не тільки ефективним, але й безпечним, зокрема з точки зору розвитку метаболічних побічних ефектів.

Варто наголосити на здатності телмісартану до часткової активації рецепторів PPAR-γ. Їхня стимуляція сприяє поліпшенню вуглеводного обміну за рахунок збільшення чутливості тканин до інсуліну. Активність саме цих рецепторів лежить в основі дії тiazолідиндіонів – препаратів для лікування ЦД. Представниками цієї групи – розиглітазон і піоглітазон, є повними агоністами рецепторів PPAR-γ. Експериментальні дані позитивного впливу телмісартану на вуглеводний метаболізм підтверджені результатами численних клінічних випробувань. Метааналіз 33 рандомізованих досліджень, який охопив загалом 2033 пацієнти з АГ, підтвердив покращення вуглеводного метаболізму за рахунок збільшення чутливості тканин до інсуліну, про що свідчить зменшення концентрації інсуліну в крові на 11% і, як наслідок, зниження індексу інсулінорезистентності НОМА на 16% (Takagi H. et al., 2014). За даними метааналізу N. Suksomboon et al. (2012), який включав вісім досліджень,

телмісартан ефективніше за інші БРА знижує рівень глюкози натще та сприяє збільшенню концентрації адипонектину в пацієнтів із ЦД або інсулінорезистентністю. Застосування у цих хворих телмісартану в дозі 80 мг/добу приводить до зниження рівня інсуліну та зменшення інсулінорезистентності. Водночас виразний позитивний вплив на вуглеводний обмін є запорукою метаболічної «безпеки» при поєднаному застосуванні телмісартану із ГХТЗ у дозі 25 мг/добу, що іноді розцінюють як потенційно небезпечно щодо розвитку вуглеводного та ліпідного дисбалансу.

Ще однією важливою особливістю телмісартану з погляду безпеки застосування є структура молекули. Телмісартан – активна речовина, що не потребує метаболічної трансформації та не взаємодіє із системою цитохрому P450. Інтактність щодо цього цитохрому суттєво зменшує наслідки медикаментозних взаємодій, особливо в умовах коморбідності, як із точки зору впливу на ефективність, так і з позицій безпеки та зменшення ризику небажаних побічних явищ унаслідок медикаментозних взаємодій.

До переваг телмісартану також можна віднести шлях виділення з організму: елімінація відбувається майже повністю печінкою (97-99%), і лише 1-2% виводиться через нирки. Це дає можливість використовувати препарат у пацієнтів із порушеннями функції нирок, без додаткових ризиків, пов'язаних зі зменшенням їхньої фільтраційної функції. Високу ефективність і безпечність телмісартану в осіб із нирковою недостатністю, зокрема тяжкою (такою, що потребує програмного гемодіалізу), доведено в дослідженні ESPRIT, де препарат забезпечував істотне зниження АТ у пацієнтів із різними ступенями погіршення функціонального стану нирок. Телмісартан не виводиться при гемодіалізі, корекція дози препарату в таких хворих не потрібна. На сьогодні телмісартан є одним з основних лікарських засобів, які застосовують у пацієнтів з АГ і тяжкою нирковою недостатністю, що потребує проведення гемодіалізу.

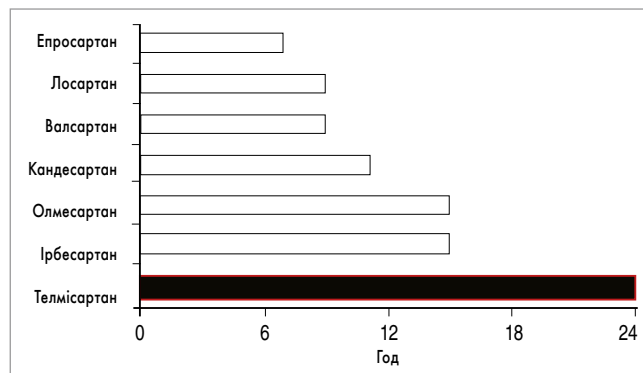


Рисунок. Період напіввиведення препаратів групи БРА

Зважаючи на шлях елімінації телмісартану, вивчення нефропротекторних властивостей цього БРА було предметом цілої низки випробувань. За даними дослідження DETAIL, телмісартан сприяв сповільненню розвитку нефропатії в пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу, не поступаючись еналаприлу. У випробуванні AMADEO за участю хворих на АГ, ЦД 2-го типу й нефропатію телмісартан був на 30% ефективніший за лосартан у регресі протеїнурії та мікроальбумінурії за зів'язаних показників АТ. У дослідженні INNOVATION у пацієнтів із ЦД за відсутності АГ телмісартан істотно зменшував мікроальбумінурію й уповільнював розвиток нефропатії. При цьому нефропротекторний ефект максимально проявлявся при застосуванні дози 80 мг/добу: досягнення нормоальбумінурії спостерігалось у 19,6% випадків, тоді як у разі використання 40 мг – у 15,5%. За даними дослідження TRANSCEND, на тлі прийому телмісартану порівняно із плацебо спостерігали зменшення мікроальбумінурії/протеїнурії, прогресування мікроальбумінурії у протеїнурію. Телмісартан проявляє дозозалежний не тільки антигіпертензивний, але й нефропротекторний ефект: збільшення дози від 40 до 80 мг сприяє суттєвішому зменшенню екскреції альбуміну із сечею, ніж додавання амлодипіну до 40 мг телмісартану. Метааналіз H. Takagi et al. (2013), що включав 20 досліджень, з яких 6 – із телмісартаном (ONTARGET, TRANSCEND, DETAIL, INNOVATION, AMADEO та VIVALDI), підтвердив здатність цього БРА ефективно зменшувати протеїнурію чи запобігати її прогресуванню. Телмісартан чинить більший ефект на зниження екскреції альбуміну/протеїну та відношення



Л.А. Міщенко



О.Г. Купчинська

альбуміну/протеїну до креатиніну сечі порівняно з іншими БРА на 20%, іАПФ – на 14% та іншими препаратами – на 40%.

Безперечно, органопротекторні ефекти телмісартану не обмежуються нефропротекцією. Позитивні нефро-, кардіо- та васкулопротекторні властивості цього препарату лежать в основі покращення прогнозу та попередження серцево-судинних хвороб.

Телмісартан – єдиний БРА, показаний для зниження ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із маніфестованими кардіоваскулярними захворюваннями або їхнім високим ризиком. У 2009 р. у США та Європі на підставі результатів дослідження ONTARGET було ухвалено особливе показання для застосування телмісартану – запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів із клінічними проявами ішемічної хвороби серця, перенесеним інсультом, ураженням периферичних артерій, ЦД з ураженням органів-мішеней. Підґрунтям до проведення цього дослідження стали результати випробування HOPE, в якому було продемонстровано зниження частоти кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів високого ризику на тлі лікування раміприлом, що у дослідженні ONTARGET виступав еталонним препаратом. Під спостереженням знаходилися 25 577 хворих високого ризику, котрим до стандартної терапії додавали телмісартан, раміприл або їхню комбінацію з метою вивчення впливу телмісартану на прогноз порівняно з раміприлом. Було встановлено, що телмісартан не поступається раміприлу щодо частоти розвитку комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, інсульт або госпіталізація із приводу серцевої недостатності), проте співвідношення ефективності/переносимості було дещо кращим у групі телмісартану. Автори дійшли висновку, що телмісартан є ефективним препаратом для поліпшення прогнозу пацієнтів високого ризику, з хорошим профілем безпеки та переносимості. Слід зауважити, що кашель та епізоди артеріальної гіпотензії в групі телмісартану виникали рідше, ніж при застосуванні раміприлу.

У плацебо-контрольованому дослідженні TRANSCEND вивчали ефективність телмісартану в пацієнтів високого ризику з непереносимістю іАПФ. Було виявлено достовірно меншу частоту госпіталізацій через серцево-судинні причини, макрота мікроваскулярних подій, із протеїнурією включно, а також гіпертрофії лівого шлуночка. Крім того, поєднаний аналіз результатів TRANSCEND і PROFESS продемонстрував істотний ефект телмісартану в зниженні серцево-судинної смертності, частоти інфаркту міокарда й інсульту.

Отже, телмісартан є ефективним антигіпертензивним препаратом, який забезпечує надійний контроль АТ протягом доби та не втрачає свою ефективність у ранкові години. Доведені у численних масштабних клінічних дослідженнях органопротекторні властивості телмісартану та його переваги в лікуванні пацієнтів із ЦД, ураженням нирок, маніфестованими серцево-судинними захворюваннями дають змогу рекомендувати його для широкого кола осіб з АГ.

Окрім того, наявність на ринку фіксованої комбінації телмісартану із ГХТЗ виробництва компанії KRKA (Телміста) в широкому спектрі доз (телмісартан по 40 і 80 мг, ГХТЗ по 12,5 і 25 мг) задовольняє сучасним потребам і дає можливість індивідуально підійти до підбору дози у фіксованій комбінації для досягнення цільового АТ.

Список літератури знаходиться у редакції.



Висока якість препаратів КРКА базується на більш ніж 60-річному досвіді

Доведений,
тривалий
і рівномірний
контроль АТ
24 години на добу*

Телміста® 24

телмісартан 40 мг, 80 мг

Телміста® Н 24

телмісартан 40 мг/гідрохлоротіазид 12,5 мг
телмісартан 80 мг/гідрохлоротіазид 12,5 мг

Телміста® HD 24

телмісартан 80 мг/гідрохлоротіазид 25 мг



Гарні новини щодня

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 C09C A07. **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 АТХ C09D A07. Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Гіперчутливість до інших похідних сульфонамідів (гідрохлоротіазид – речовина, похідна сульфонамідів). Вагітність та планування вагітності (див. розділи «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 $< 1/1000$), а також спостерігалася гостра ниркова недостатність. Артеріальна гіпотензія, інфекція верхніх відділів дихальних шляхів, інфекція сечостатевого тракту, анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, посилення або активація системного червоного вовчачка, 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 міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних представників.

*АТ- артеріальний тиск

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 2. 2. 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 3. 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.

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 знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою –
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.