

# Телмисартан в лечении пациентов высокого и очень высокого риска: возможности, доступные для всех

По материалам научно-практической конференции «Медико-социальные аспекты артериальной гипертензии» (30 мая – 1 июня, г. Одесса)

**Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) в настоящее время назначаются многим пациентам высокого сердечно-сосудистого (СС) риска независимо от уровня артериального давления (АД), поскольку помимо антигипертензивного эффекта обладают доказанным влиянием на прогноз таких больных. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующими заболеваниями, повышающими СС-риск, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) являются препаратами выбора для контроля АД, предупреждения/замедления ремоделирования органов-мишеней, снижения риска развития СС-осложнений. На одном из научных симпозиумов были рассмотрены различные ситуации, когда назначение блокаторов РАС, в частности БРА, обеспечивает максимальные преимущества у пациентов высокого риска, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), с сопутствующим метаболическим синдромом (МС).**



Профессор кафедры внутренней медицины № 1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук Наталья Юрьевна Осовская начала свое выступление с рассмотрения наиболее важных аспектов лечения пациентов, перенесших ИМ с процедурой реваскуляризации.

У пациентов, перенесших ИМ, риск повторной коронарной катастрофы остается крайне высоким, даже если была выполнена процедура реваскуляризации. В связи с тем, что атеросклероз является системным процессом, крайне высока вероятность его манифестации в других сосудистых бассейнах с развитием инсульта и других тромбоэмболических осложнений. У многих пациентов после ИМ развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), частыми осложнениями также являются нарушения ритма сердца и внезапная сердечная смерть. Постинфарктные пациенты нередко оказываются и на приеме у невролога по поводу возникновения неврозов, депрессии, когнитивных нарушений. Таким образом, спектр проблем, с которыми сталкивается врач при ведении таких больных, разнообразен, и каждая из них требует рационального решения. Сегодня пациенты с ИМ в возрасте около 50 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения, имплантированными стентами коронарных артерий уже не являются редкостью. Как правило, у них диагностируются также гипертоническая болезнь II-III ст., высокий уровень АД, проявления поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, поражения почек и т.д.). И если ведение таких больных на госпитальном этапе чаще всего происходит в соответствии с действующими международными стандартами, то вторичная долгосрочная профилактика является серьезной проблемой. Часто самостоятельная отмена многокомпонентной терапии происходит из-за непонимания того, что стентирование коронарных артерий – процедура, направленная на улучшение качества жизни, тогда как медикаментозная терапия, включающая двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ), статины, блокаторы РАС, β-адренорецепторные препараты, снижает риск осложнений и продлевает жизнь.

Длительность ДАТ у пациентов, перенесших реваскуляризацию, зависит от вида стента и составляет не менее 6 мес. Отмена даже одного из антиагрегантов – ацетилсалициловой кислоты (АСК)\* или клопидогреля\*\* (наиболее часто назначаемого сегодня в Украине в качестве второго компонента долгосрочной ДАТ) – ранее рекомендованного срока связана с высоким риском развития рикошетного тромбоза стента и других осложнений. В связи с этим отмена АСК или клопидогреля должна быть мотивированной, и главным обоснованием является значительно более высокий риск осложнений, связанных с приемом антиагрегантов, по сравнению с пользой от проведения ДАТ, однако такие случаи немногочисленны.

Как и все БРА, телмисартан обладает способностью обеспечивать полную (двойную) блокаду РАС, ингибируя все пути образования ангиотензина II. Это, в свою очередь, способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению обмена глюкозы. Таким образом, БРА влияют на патогенетические механизмы развития СД и МС. Однако даже среди своих «одногруппников» телмисартан выделяется тем, что является наиболее сильным стимулятором рецепторов PPAR-γ. Это свойство телмисартана обуславливает такие важные эффекты, как активация пролиферации пероксисом, оптимизация внутриклеточного метаболизма липидов и глюкозы, уменьшение воспаления. Антиоксидантный и антипролиферативный эффекты телмисартана определяют его положительное влияние на сосудистый эндотелий, метаболические показатели (уровень глюкозы, триглицеридов), инсулинорезистентность.

Как и всем пациентам высокого риска, больным, перенесшим ИМ, обязательно следует назначать статины в высоких дозах (например, atorvastatin 40-80 мг) со снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности ≤1,8 ммоль/л или ≥50% от исходного.

Препараты с влиянием на РАС также занимают важное место в схеме лечения пациентов после ИМ. Выявленные плейотропные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БРА обеспечивают органопротекцию на всех уровнях СС-континуума, и особенно важное значение это имеет при наличии АГ, ХСН, сахарного диабета (СД), нарушении почечной функции.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению АГ (2013)\*\*\* у пациентов, перенесших ИМ и/или процедуру реваскуляризации миокарда, препаратами выбора для снижения АД являются ИАПФ и БРА.

Еще одна многочисленная когорта пациентов высокого СС-риска – это пациенты с трудно контролируемой АГ и МС. Помимо висцерального ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемий, у таких больных часто выявляется СД, который считается эквивалентом ИБС и обуславливает необходимость назначения прогнозомодифицирующих препаратов.

Основными причинами смерти при СД являются макрососудистые (чаще всего ИМ) и микрососудистые осложнения (нефропатия). При этом путь к макрососудистым событиям, как правило, оказывается более коротким.

СД 2 типа увеличивает риск развития ИБС и инсульта в 2-3 раза, почечной недостаточности – в 15-20 раз, риск полной потери зрения – в 10-20 раз, возникновения гангрены – в 20 раз. АГ выявляется у 80-85% больных СД, и сочетание этих заболеваний дополнительно увеличивает риск СС- и почечных осложнений в 2-3 раза (King et al., 1998).

Блокаторы РАС у пациентов с АГ и МС, СД являются неотъемлемой частью медикаментозной терапии, и у таких больных особенно важно выбрать правильный препарат, обладающий благоприятным метаболическим профилем и убедительной доказательной базой эффективности и безопасности у пациентов с МС и СД.

С этой точки зрения обращает на себя внимание представитель группы БРА телмисартан (Хипотел) производства компании «Кусум Фарм».

Как и все БРА, телмисартан обладает способностью обеспечивать полную (двойную) блокаду РАС, ингибируя все пути образования ангиотензина II. Это, в свою очередь, способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению обмена глюкозы. Таким образом, БРА влияют на патогенетические механизмы развития СД и МС. Однако даже среди своих «одногруппников» телмисартан выделяется тем, что является наиболее сильным стимулятором рецепторов PPAR-γ. Это свойство телмисартана обуславливает такие важные эффекты, как активация пролиферации пероксисом, оптимизация внутриклеточного метаболизма липидов и глюкозы, уменьшение воспаления. Антиоксидантный и антипролиферативный эффекты телмисартана определяют его положительное влияние на сосудистый эндотелий, метаболические показатели (уровень глюкозы, триглицеридов), инсулинорезистентность.

Телмисартан (Хипотел) – препарат, который можно выбрать для снижения АД практически у всех пациентов с АГ высокого риска с поражением органов-мишеней. Телмисартан обладает доказанной эффективностью в снижении риска всех типов СС-осложнений (ИМ, инсульт, СС-смерть). В исследованиях продемонстрированы выраженные органопротекторные эффекты этого препарата, а у пациентов с метаболическими нарушениями он является препаратом выбора благодаря своим уникальным свойствам.

Современные подходы к ведению пациентов высокого риска предусматривают назначение комбинированной антигипертензивной терапии, основой которой являются блокаторы РАС. Чаще всего у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза и метаболическими нарушениями в качестве второго антигипертензивного препарата назначают антагонист кальция, поскольку препараты этой группы обладают выраженным церебропротекторным, вазодилаторным, антиатеросклеротическим, антиангинальным и антиишемическим эффектами. Наиболее широкая и убедительная доказательная база накоплена для антагониста кальция амлодипина – препарата с длительным (не менее 24 ч) антигипертензивным эффектом, который применяли в крупных рандомизированных исследованиях у пациентов с АГ высокого риска, ставших сегодня классикой в этой области.

**Следует отметить, что в настоящее время на фармацевтическом рынке присутствуют разные препараты амлодипина: как рацемические (соединение правовращающего – R(+) и левовращающего – S(-) изомеров), так и содержащие чистый левовращающий изомер. Изомеры амлодипина могут иметь разные фармакологические свойства и оказывать разные фармакокинетические и фармакодинамические эффекты. Например, известно, что выраженный вазодилаторный эффект обеспечивает именно S-изомер амлодипина (Семлопин производств компании «Кусум Фарм»). Кроме того, для S-изомера характерна более сильная связь с дигидропиридиновыми рецепторами, и это объясняет возможные отличия в клиренсе, биодоступности и клинической активности между разными формами препарата. Применение чистого левовращающего фармакологически активного S-изомера связано с важными преимуществами, такими как возможность применения более низких доз и снижение риска развития побочных эффектов (отеки нижних конечностей).**



Результаты исследования, в котором были изучены эффекты применения телмисартана (Хипотел) и S-амлодипина (Семлопин) у пациентов с АГ, озвучила кандидат медицинских наук Оксана Леонидовна Рековец (ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев).

Исследование ХИПСТЕР-АГ проходило одновременно в двух клинических центрах: в ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» (отдел симптоматических гипертензий и отдел гипертонической болезни) и в ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (отдел клинической и эпидемиологической кардиологии).

Исследование было организовано с целью оценить метаболические эффекты препарата телмисартан (Хипотел, «Кусум Фарм», Украина) в качестве монотерапии или в комбинации с S-амлодипином (Семлопин, «Кусум Фарм», Украина) у пациентов с мягкой и умеренной АГ. У части пациентов была выявлена инсулинорезистентность, и телмисартан был выбран, как препарат, который превосходит другие БРА в отношении влияния на показатели углеводного обмена (G. Derosa et al., 2006; C. Vitale et al., 2005).

Пациентам назначали телмисартан (Хипотел) в дозе 40-80 мг 1 р/сут в течение 2 нед. При недостижении целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) к терапии добавляли амлодипин (Семлопин) в дозе 2,5-5 мг 1 р/сут для приема в течение 1 мес. При недостижении целевого уровня АД к двойной терапии присоединяли третий препарат – диуретик гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг 1 р/сут. Общая продолжительность наблюдения составила 6 мес.

В числе исследований, которые проводились в начале и в конце наблюдения, – суточное мониторирование АД, измерение центрального АД, определение уровня глюкозы, инсулина крови, индекса НОМА, оценка липидного спектра крови, биохимическое исследование крови, общий анализ крови и мочи.

Исходно средний индекс массы тела у пациентов составил 29,41 кг/м<sup>2</sup>; средние цифры офисного АД в начале исследования – 155,8/92,60 мм рт. ст. Средние уровни АД при амбулаторном мониторинге составляли 139,37/82,47 мм рт. ст. Средняя суточная частота сердечных сокращений – 71,38 уд/мин.

В начале исследования 95% пациентов была назначена монотерапия телмисартаном, а через 24 нед 65% пациентов получали комбинированную терапию. При этом большая часть больных (40%) через 24 нед достигли целевых цифр АД на двойной терапии телмисартан 80 мг + амлодипин 5 мг; у 25% достаточной оказалась монотерапия телмисартаном в дозе 40 мг, и почти в 20% случаев для достижения цели использовали дозу телмисартана 80 мг без добавления второго антигипертензивного препарата. Согласно результатам мониторинга офисного систолического АД (САД), его уровень через 24 нед в среднем сопоставимо снижался на фоне монотерапии телмисартаном и на фоне приема комбинации телмисартан + амлодипин (снижение на 26,8 и 25,7 мм рт. ст.) (рис. 1).

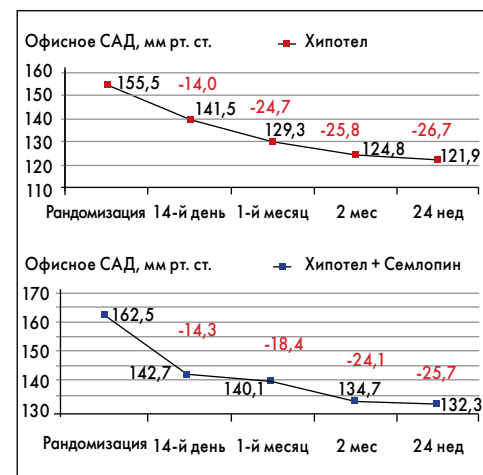


Рис. 1. Динамика офисного САД на фоне монотерапии телмисартаном и на фоне приема комбинации телмисартан + амлодипин

\*В Украине зарегистрирован генерический препарат АСК Лоспирин компании «Кусум Фарм», Украина.

\*\*В Украине зарегистрирован генерический препарат клопидогреля Платогрил компании «Кусум Фарм», Украина.

\*\*\*В руководстве ЕОК 2018 года данная рекомендация не изменилась.

Среднее снижение АД при суточном мониторинге через 24 нед наблюдения составило 15,7/9,3 мм рт. ст. При этом резкие колебания уровня АД в течение суток к концу периода наблюдения отсутствовали (рис. 2). В целом необходимые уровни АД были достигнуты у 80% пациентов, участвовавших в исследовании. У тех, кто оставался до конца наблюдения на монотерапии телмисартаном, целевые уровни АД через 24 нед при офисном измерении были зарегистрированы в 100% случаев; у пациентов, получавших комбинированную терапию, – в 72% случаев. Достижение целевого АД при суточном мониторинге на фоне монотерапии телмисартаном отмечено у 93% пациентов, а на фоне комбинированной терапии – в 80% случаев. Эти данные свидетельствуют о том, что пациенты, нуждавшиеся в комбинированном лечении, в целом были более тяжелыми и имели сопутствующие состояния, препятствующие эффективному контролю АД.

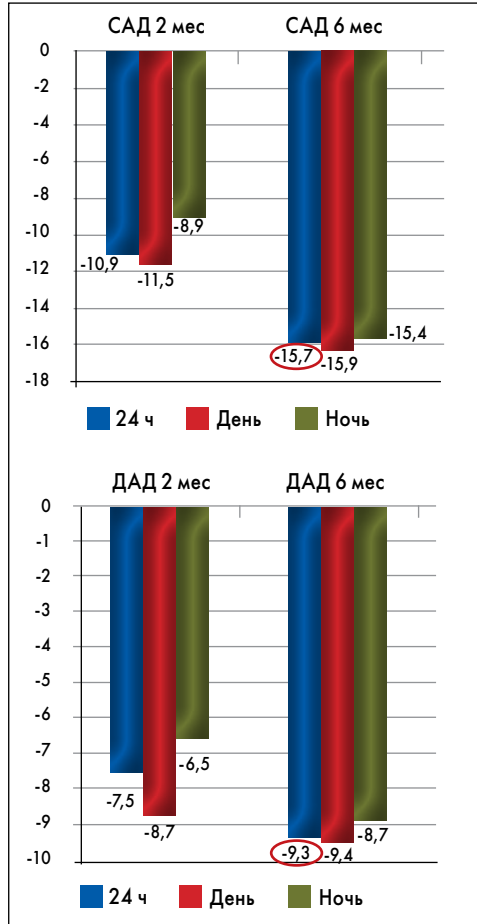


Рис. 2. Динамика АД при суточном мониторинговании

Примечание. ДАД – диастолическое АД.

Центральное САД через 24 нед лечения снизилось в среднем на 14,2 мм рт. ст. В ходе исследования у части пациентов была выявлена инсулинорезистентность, и именно у этих больных наблюдалось наиболее выраженное и достоверное уменьшение показателей центрального АД и индекса аугментации.

Через 24 нед наблюдения у участников исследования было отмечено также снижение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекса НОМА (соотношение уровня инсулина и глюкозы крови, помогающее выявить нарушения углеводного обмена, в частности СД на ранних стадиях развития). Степень снижения индекса НОМА коррелировала со степенью снижения уровня инсулина крови и пульсового АД при суточном мониторинговании. Было также установлено, что у пациентов с АГ уровень глюкозы крови коррелирует с показателями офисного и центрального САД. Так, чем более значительно снижался уровень глюкозы крови в конце исследования, тем большей была степень снижения центрального САД в конце лечения.

Как показали результаты оценки метаболических показателей, телмисартан в дозе 40–80 мг в качестве монотерапии или в комбинации с амлодипином и гидрохлортиазидом продемонстрировал нейтральное или положительное влияние на инсулинорезистентность, уровни глюкозы и инсулина крови, а также на липидные показатели в течение 24 нед терапии.

Немаловажно, что у пациентов мужского пола, участвовавших в исследовании, согласно анкетным данным отмечалось некоторое улучшение показателей эректильной функции в результате лечения.

На основании данных исследования были сделаны выводы, что телмисартан (Хипотел)

в монотерапии или в комбинации с S-амлодипином (Семлопином) и гидрохлортиазидом обеспечивает следующие эффекты:

- эффективно снижает уровень АД по результатам офисного и суточного мониторингования;
- выражено снижает центральное САД;
- уменьшает жесткость стенки сосудов, о чем свидетельствует снижение СРПВ на фоне лечения;
- оказывает нейтральное или положительное влияние на метаболические показатели (уровень глюкозы крови, индекс НОМА, липидный спектр крови);
- снижает уровень инсулина в крови у пациентов с гиперинсулинемией.

В целом переносимость телмисартана (Хипотела) как при монотерапии, так и в комбинации с S-амлодипином (Семлопином) была удовлетворительной. Приверженность к терапии через 24 нед несколько улучшилась по сравнению с исходным показателем, а наиболее

высокая приверженность наблюдалась у пациентов, принимавших монотерапию телмисартаном.

Полученные в этом исследовании данные крайне важны с точки зрения наличия взаимосвязи между обеспечением контроля АД и влиянием на компоненты МС. Данные этого исследования позволили в очередной раз убедиться, что контроль АД – наиболее простой и дешевый способ снижения СС-риска, особенно если для этого выбран препарат, оказывающий дополнительные положительные эффекты. Очевидно, что улучшение метаболических показателей оказывает существенное влияние на прогноз пациентов с СС-заболеваниями, и с этой позиции телмисартан можно рассматривать как препарат выбора в лечении АГ при наличии нарушений углеводного обмена.

В пользу телмисартана свидетельствует также и его доказанное влияние на жесткие конечные точки у пациентов с АГ – общую и СС-смертность. Так, по результатам одного из крупных регистров пациентов с АГ (690 473 человека),

которым назначали БРА со сроком наблюдения до 4,1 года, из всех представителей этой группы телмисартан оказывал наиболее выраженное влияние на вышеуказанные конечные точки (J.W. Lin et al., 2014).

В ходе симпозиума были сделаны выводы о том, что препараты группы БРА, в частности телмисартан (Хипотел), должны как можно шире использоваться в современной клинической практике для улучшения прогноза у пациентов с высоким СС-риском. Для Украины, где еще и сегодня БРА назначаются незаслуженно редко, этот месседж более чем актуален, и врачам следует задать себе вопрос: по какой причине представители этой группы остаются за пределами их внимания, несмотря на появление на украинском рынке доступных по цене качественных генерических препаратов?

Подготовили Людмила Онищук  
и Наталья Очеретяная

# ХИПОТЕЛ

ТЕЛМИСАРТАН 40, 80 МГ

## 24-годинний контроль АТ і захист органів-мішеней на сучасному рівні

**- Доведена біоеквівалентність оригінальному препарату**

**- Вироблено в Україні за стандартом GMP**

Виробник:  
**ТОВ «Кусум Фарм»**  
Україна, м. Суми  
тел.: 0 (44) 495 82 88  
[www.kusumpharm.com](http://www.kusumpharm.com)

ХИПОТЕЛ Р.П. МОЗ України № UA/13322/01/02, № UA/13322/01/03. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Склад. Діюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмисартану 20 мг, 40 мг, 80 мг; допоміжні речовини: натрію гідроксид, меліонін, маніт (Е 421), крошлєводок, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакологічна група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС. С09С А07. Показання. Лікування хворих на артеріальну гіпертензію. Профілактика серцево-судинних захворювань та їх ускладнень у пацієнтів із високим ступенем ризику їх розвитку (атеросклероз коронарних артерій, атеросклероз судин головного мозку, інсульт в анамнезі, захворювання периферичних артерій, цукровий діабет II типу, ускладнений ураженнями органів-мішеней). Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Другий та третій триместри вагітності та годування груддю. Обструктивні захворювання жовчаних проток. Печінкова недостатність тяжкого ступеня. Спосіб застосування та дози. Хипотел застосовують внутрішньо незалежно від вживання їжі. Лікування артеріальної гіпертензії. Рекомендована доза для дорослих становить 40 мг на добу. Для деяких пацієнтів достатньою буде доза у 20 мг на добу. Якщо рівень артеріального тиску не знижується до бажаних цифр, то можна підвищити дозу препарату Хипотел до 80 мг на добу. Телмисартан також може призначатися у комбінації з тiazидними діуретиками, такими як гідрохлортиазид, які мають властивість додаткового ефекту щодо зниження артеріального тиску при призначенні разом із препаратом Хипотел. При вирішенні питання про підвищення дози слід мати на увазі, що максимальний гіпотензивний ефект від препарату настає через 4–8 тижнів від початку лікування. Профілактика серцево-судинних захворювань та їх ускладнень. Рекомендована доза для дорослих становить 80 мг один раз на добу. Невідомо, чи доза телмисартану нижче 80 мг є ефективною у зменненні ступеня ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для застосування.