

Остроумова О. Д., Гусева Т. Ф.

# КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ – НАШИ ОЖИДАНИЯ

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,  
г. Москва, Россия

Ostroumova O. D., Guseva T. F.

# COMBINATION THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION - OUR EXPECTATIONS

Moscow State Medical and Dental University of A.I. Evdokimov,  
Moscow, Russia

## РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются различные аспекты комбинированной терапии артериальной гипертонии. Приведены взаимодополняющие эффекты и преимущества комбинации блокаторов рецепторов к ангиотензину II и антагонистов кальция, описаны клинические ситуации, где ее использование является приоритетным. Подробно проанализированы имеющиеся литературные данные об эффективности и безопасности фиксированной комбинации телмисартана с амлодипином, в том числе у больных с ожирением, сахарным диабетом, тяжелой артериальной гипертонией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, фиксированные комбинации, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, телмисартан, антагонисты кальция, амлодипин.

## SUMMARY

The article is devoted to various aspects of the combined therapy of arterial hypertension. Given the complementary effects and advantages of the combination blockers receptors to angiotensin II and calcium antagonists, are described clinical situation, where its use is a priority. Analyzed in detail the available literature data on the efficacy and safety of fixed combination telmisartan with amlodipine, including in patients with obesity, diabetes, severe arterial hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, fixed combinations, angiotensin receptor blockers II, telmisartan, calcium antagonists, amlodipine.

## Контактная информация:

**Остроумова  
Ольга Дмитриевна**

профессор, д.м.н.  
Профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова.  
Тел.: (495) – 303-9307 (раб); 8-903-169-6828 (моб). ostroumova.olga@mail.ru

**Гусева  
Татьяна Федоровна**

к.м.н.  
Доцент кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова; Тел.: (495) – 303-9307 (раб); 8-916-603-3989 (моб).

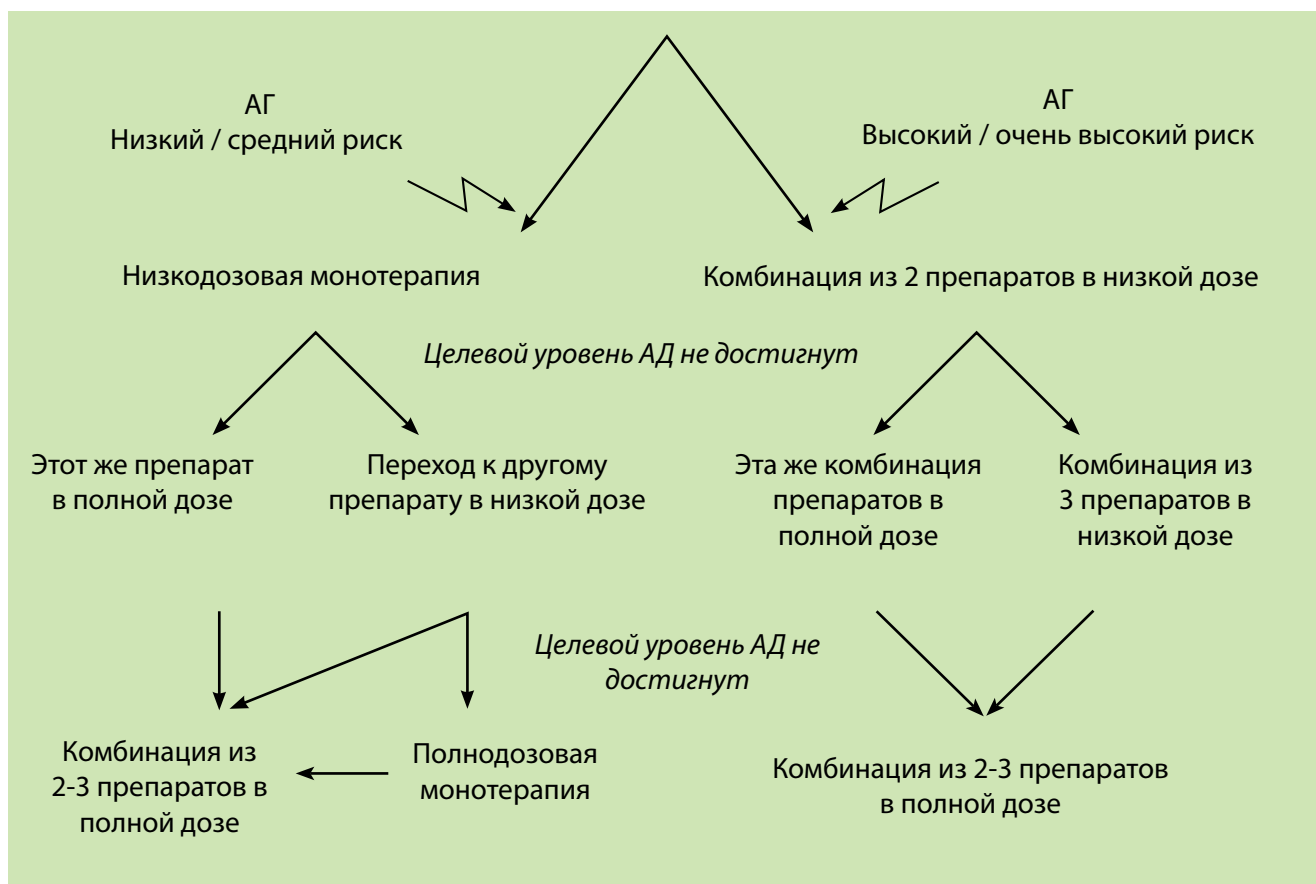
Согласно современным подходам к лечению артериальной гипертонии (АГ) многим больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия (рис.1) [1]. Комбинацию 2 антигипертензивных препаратов в низких дозах назначают пациентам с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, то есть наличием у них поражений органов-мишеней, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД), ассоциированных клинических состояний, 3-х и более дополнительных факторов риска (Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ, 2010 г.) [1]. К преимуществам комбинированной терапии (в том числе и на старте лечения) относят тот факт, что в большинстве случаев назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого артериального давления (АД) у большего количества больных, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов [1]. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [1]. Необходимо отметить, что эти преимущества относятся только к рациональным комбинациям антигипертензив-

ных средств. Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в одной таблетке повышает приверженность больных к лечению [1].

Комбинации двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [1]. К рациональным комбинациям относят, в том числе, и комбинацию блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) с антагонистом кальция (АК) [1].

Среди пяти основных классов антигипертензивных препаратов БРА являются наиболее динамично развивающейся группой. Их отличительной чертой являются высокая антигипертензивная эффективность, мощное органопротективное действие (кардио-, нефро- и церебропротективное) и низкая, практически сопоставимая с плацебо, частота побочных эффектов (включая максимально разрешенные к применению дозы БРА) [1]. АК дигидропиридинового ряда – единственный класс антигипертензивных препаратов, не имеющих абсолютных противопоказаний для использования. Оба этих класса препаратов, к тому же, обладают положительным влиянием на углеводный и липидный обмены [1].

**Рис.1. Выбор стартовой терапии для достижения целевого уровня АД (российские рекомендации по диагностике и лечению АГ, 2010 г., РМОАГ)**



Дигидропиридиновый АК 3 поколения амлодипин является лидером своего класса, обладает мощным антигипертензивным действием за счет системного вазодилирующего действия [2]. Он оказывает также натрийуретическое действие, антипролиферативное и, как уже было упомянуто, антиатеросклеротическое. АК не способны вызывать венодилатирующий эффект, сопоставимый с расширением артерий. Кроме того, они могут приводить к венострикции за счет активации симпатoadреналовой системы. Это создает дисбаланс гидростатического давления в периферических капиллярах и облегчает выход жидкости в ткани, формируя отеки нижних конечностей, особенно в области лодыжек. Отеки лодыжек являются наиболее частым побочным эффектом, который приводит к отмене АК. Этот побочный эффект является дозозависимым [1,2]. Комбинация АК с БРА, которые вызывают венодилатацию, обеспечивает полное предотвращение или, по крайней мере, резко уменьшает вероятность развития отеков. БРА одновременно вызывает расширение артериальных и венозных сосудов, что приводит к уравниванию гидростатического давления в периферических капиллярах и таким образом уменьшает трансудацию жидкости в интерстиций. Наряду с этим добавление БРА ослабляет вызываемую АК активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем [3]. Лучшая переносимость такой комбинации, несомненно, будет способствовать высокой приверженности больных к лечению [1,3].

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2010 г. впервые сформулированы показания к назначению рациональных комбинаций [1]. Комбинация БРА и АК имеет самый широкий из всех рациональных комбинаций спектр показаний и включает [1]:

- ИБС
- гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ)
- атеросклероз сонных и коронарных артерий
- дислипидемия
- сахарный диабет (СД)
- метаболический синдром (МС)
- пожилые
- изолированная систолическая гипертония (ИСГ)
- кашель при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

В последние годы к комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и АК имеется большой интерес с точки зрения использования в клинической практике

(повышение эффективности лечения АГ и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений). Это стало очевидным после окончания двух мега-исследований. Первое из них – это исследование ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) [4]. В исследовании участвовали более 19 тысяч больных АГ, которые были рандомизированы к приему либо комбинации АК амлодипина/иАПФ или комбинации бета-блокатор/тиазидный диуретик. В результате на фоне лечения комбинацией амлодипин/блокатор РААС выявлено достоверно большее снижение общей смертности на 11%, сердечно-сосудистой смертности – на 24%, фатального и нефатального инсульта – на 23% по сравнению с лечением комбинацией бета-блокатором/тиазидным диуретиком. Вероятность развития новых случаев СД оказалась ниже на 30% в группе больных, получавших амлодипин и блокатор РААС [4]. Второе исследование, которое выявило значительные преимущества эффективности комбинации блокатора РААС и АК – это исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [5]. Целью данного исследования было сравнение влияния двух режимов фиксированной комбинированной терапии на частоту сердечно-сосудистых осложнений у 11506 больных АГ высокого риска. Больные были рандомизированы и принимали либо комбинацию блокатора РААС с амлодипином, либо комбинацию того же блокатора РААС с гидрохлортиазидом. Средний возраст участников составил 68 лет, большинство пациентов уже получали ранее антигипертензивную терапию, которая не обеспечила достижение целевого уровня артериального давления (АД) (3/4 пациентов получали 2 и более антигипертензивных препарата, но только у 37,3% пациентов был достигнут целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст.). Исследование было прекращено досрочно, через 3 года, поскольку в группе пациентов, получавших лечение блокатором РААС/амлодипин, частота сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности была меньше на 19,6% по сравнению с группой, получавшей терапию блокатором РААС/тиазидный диуретик (9,6 против 11,8%; ОР 0,80, 95% ДИ 0,72–0,90;  $p < 0,001$ ). В группе, получавшей фиксированную комбинацию блокатор РААС/амлодипин, также меньше была и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальных инфарктов миокарда и нефатальных инсультов (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,92;  $p = 0,002$ ) [5].

Практическую значимость результатов исследования ACCOMPLISH трудно переоценить.

Во-первых, это первое исследование сравнительной эффективности двух фиксированных комбинаций, причем наиболее широко используемых в клинической практике. И оно впервые продемонстрировало наглядно и убедительно преимущества комбинации блокатора РААС и АК, также впервые выявило преимущества амлодипина над гидрохлортиазидом по клиническим исходам (при равном контроле АД).

Могут ли быть результаты этих двух исследований перенесены на комбинацию БРА с АК? Мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих иАПФ и БРА II у больных АГ, демонстрируют одинаковую антигипертензивную эффективность этих классов препаратов, однако БРА характеризуются более благоприятным профилем переносимости [6]. Лучшая переносимость (например, отсутствие сухого кашля) и лучшая приверженность пациентов к БРА являются дополнительным преимуществом комбинации БРА/АК по сравнению с иАПФ/АК. БРА также эффективно снижают риск развития ИМ, сердечно-сосудистую и общую смертность, как и иАПФ, однако, более эффективными препаратами для снижения риска развития инсульта [7]. Дополнительным преимуществом комбинации АК/БРА по сравнению с комбинацией АК/иАПФ является отличная переносимость [1].

АК и БРА обладают синергичным влиянием на

уровень АД [8-10]. Так, выброс ренина катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который, в свою очередь, конвертируется АПФ в ангиотензин II, что приводит к вазоконстрикции, повышению секреции альдостерона и задержке натрия/воды в организме, активации симпатической нервной системы [8]. БРА блокируют эффекты ангиотензина II за счет связывания с рецепторами AT1, что обуславливает расширение артериальных и венозных сосудов, снижает активность симпатической нервной системы, секрецию альдостерона и повышает секрецию натрия и воды [8]. АК в различной степени активируют симпатическую нервную систему, которая, в свою очередь, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [9, 10]. Общий эффект сводится к ослаблению гипотензивного эффекта АК. За счет блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы БРА при совместном назначении могут нивелировать данные эффекты АК, поддерживая тем самым выраженный гипотензивный эффект АК [9,10]. Дополнительно к этому, АК обладают диуретическим и натрийуретическим свойствами, индуцируя состояние отрицательного баланса натрия, что еще более усиливает гипотензивный эффект БРА [9, 10].

Все вышеперечисленные преимущества комбинации блокатора РААС (в том числе БРА) с АК, и, прежде всего, полученные результаты ASCOT

**Табл. 1. Программа клинических исследований комбинации телмисартана (Т) и амлодипина (А) III/IV фазы**

Исследование	Цель
<b>III фазы</b>	
• <b>Факториального дизайна 4x4</b> <sup>11,12</sup>	Комбинация Т (20–80 мг) и А (2,5–10 мг) против соответствующих монотерапий у больных артериальной гипертензией 1 или 2 стадии
• <b>TEAMSTA-5</b> <sup>13</sup>	Фиксированные комбинации Т (40–80 мг)/А (5 мг) против монотерапии А (5–10 мг) у больных гипертензией, не достигших адекватного контроля на фоне терапии А (5 мг) (ДАД ≥ 90 мм рт. ст.)
• <b>TEAMSTA-5 (продленная фаза)</b> <sup>15</sup>	Продленная фаза исследования TEAMSTA-5 длительностью 6 месяцев (оценки эффективности и безопасности)
• <b>TEAMSTA-10</b> <sup>14</sup>	Фиксированные комбинации Т (40–80 мг)/А (10 мг) против монотерапии А (10 мг) у больных гипертензией, не достигших адекватного контроля на фоне терапии А (10 мг) (ДАД ≥ 90 мм рт. ст.)
• <b>TEAMSTA-10 follow-up (продленная фаза)</b> <sup>15</sup>	Продленная фаза исследования TEAMSTA-10 длительностью 6 месяцев (оценки эффективности и безопасности)
<b>IIIb/IV фазы</b>	
• <b>TEAMSTA Severe HTN</b> <sup>16</sup>	Фиксированная комбинация Т (80 мг)/А (10 мг) против монотерапии Т (80 мг) и А (10 мг) у больных тяжелой гипертензией (САД ≥ 180 мм рт. ст. и ДАД ≥ 95 мм рт. ст.)
• <b>TEAMSTA Diabetes</b> <sup>17</sup>	Фиксированная комбинация Т (80 мг)/А (10 мг) против монотерапии А (10 мг) у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом
• <b>TEAMSTA Switch</b>	Перевод пациентов, не ответивших на терапию ИРАС, на фиксированные комбинации телмисартана и амлодипина
• <b>TEAMSTA Protect</b>	Комбинация телмисартана и амлодипина против комбинации олемсартана и ГХТ с оценкой влияния на АД и выраженность дисфункции эндотелия

и ACCOMPLISH, существенно расширили возможности применения комбинации блокатора РААС и АК в клинической практике, поэтому в последние годы появляются все новые фиксированные комбинации из этой группы. Так, в феврале 2013 г. в России зарегистрирована к применению фиксированная комбинация амлодипина с телмисартаном.

В таблице 1 представлены клинические исследования комбинации телмисартана и амлодипина (Т/А) III/IV фазы. Всего в программу клинических исследований комбинации телмисартана и амлодипина включено 9 исследований, 7 из которых завершены:

1) исследование факториального дизайна 4x4 [11, 12]:

рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование различных доз с активным контролем длительностью 8 недель, в котором оценивалась эффективность комбинации телмисартана/амлодипина в снижении диастолического АД (ДАД) по сравнению с обоими монокомпонентами комбинации у больных АГ 1 или 2 ст. Основная конечная точка — изменение ДАД в положении сидя относительно исходного уровня;

2) исследования TEAMSTA-5 и -10 (TElmisartan/AMlodipine single-pill STudy to Assess the efficacy in patients with essential hypertension not controlled on A5 or A10 [TEAMSTA 5 and 10]) [13,

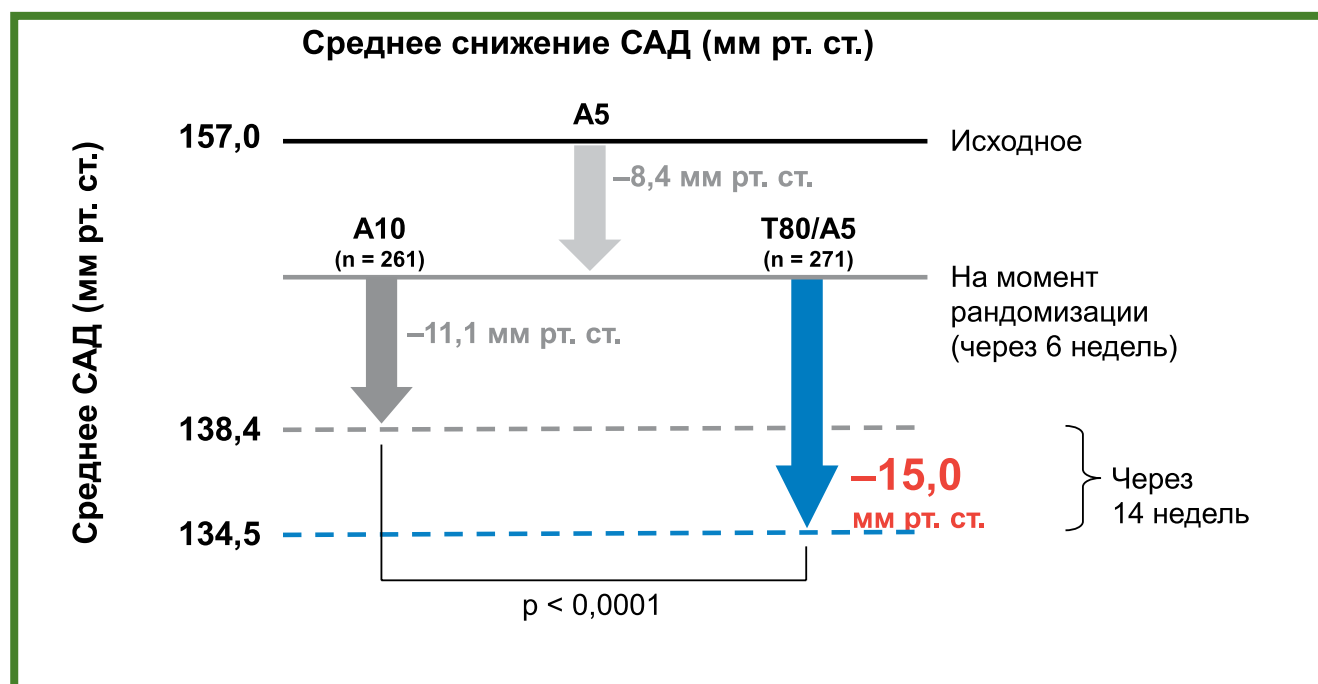
14], и их продленные фазы [15]:

проспективные, рандомизированные, двойные слепые, многоцентровые, параллельные исследования с активным контролем длительностью 8 недель после рандомизации, в которые были включены пациенты, не имевшие адекватного контроля АД на фоне монотерапии амлодипином в соответствующих дозах. Сравнивали эффективность и безопасность фиксированной комбинации телмисартана/амлодипина с таковой амлодипина в монотерапии. Основной конечной точкой являлось изменение ДАД в положении сидя относительно исходного уровня (а также частота отеков – в исследовании TEAMSTA-5). Оба исследования предусматривали проведение открытых продленных фаз длительностью 6 месяцев;

3) исследование TEAMSTA Severe HTN [16]:

рандомизированное, двойное слепое, контролируемое, международное, многоцентровое исследование с форсированным титрованием дозы препарата длительностью 8 недель, в котором оценивалось превосходство фиксированной комбинации Т (80 мг)/А (10 мг) в качестве терапии первой линии в снижении АД в положении сидя по сравнению с соответствующими вариантами монотерапии у больных тяжелой АГ (АД  $\geq$  180 мм рт. ст. и  $\geq$  95 мм рт. ст.). Основной конечной точкой являлось изменение среднего систолического АД

**Рис.2. Комбинация телмисартана и амлодипина обеспечивает достоверное дополнительное снижение АД у больных, не достигших целевых значений на фоне терапии амлодипином в дозе 5 мг**



(САД) через 8 недель терапии относительно исходного уровня;

4) исследование TEAMSTA Diabetes [17]:

фиксированная комбинация Т (80 мг)/А (10 мг) против монотерапии А (10 мг) у больных АГ и СД.

Продолжается исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации Т (80 мг)/А (10 мг) у пациентов, не достигших целевых значений АД на фоне терапии ингибиторами АПФ или БРА (TEAMSTA Switch). Еще в одном исследовании сравнивается протективный эффект в отношении сосудистой системы дополнительного контроля АД на фоне терапии комбинациями телмисартана/амлодипина и олмесартана/ГХТ (TEAMSTA Protect).

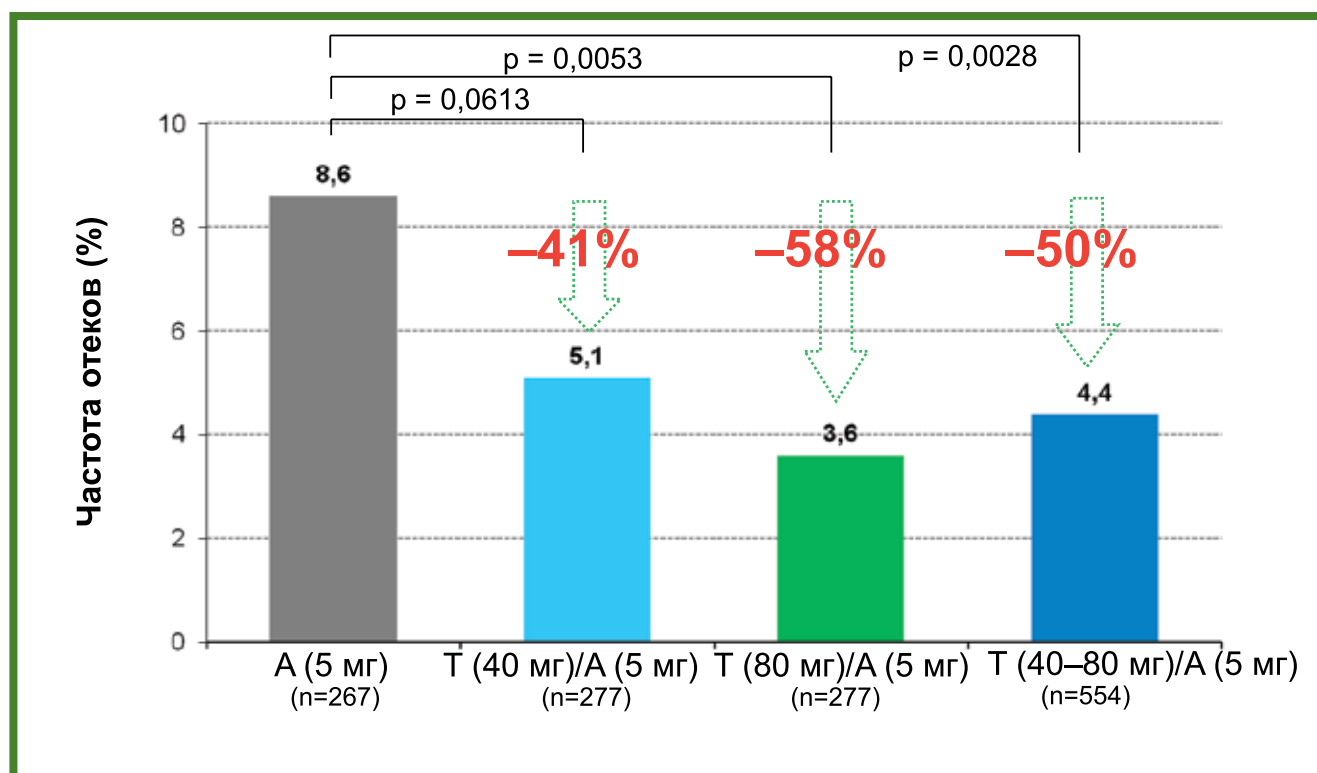
В исследовании TEAMSTA-5 выявлено дополнительное снижение АД на фоне использования фиксированной комбинации телмисартана (80 мг)/амлодипина (5 мг) у пациентов, не достигших адекватного контроля АД на фоне монотерапии амлодипином в дозе 5 мг (рис.2) [13]. После 8 недель терапии фиксированная комбинация телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг обеспечивала более выраженное снижение систолического АД (САД) в положении сидя по сравнению с использованием амлодипина в дозе 10 мг (-15,0 мм рт. ст. против -11,1 мм рт. ст., скорректированное среднее различие и соответствующий 95% ДИ: -3,9 мм рт.

ст. [-5,7; -2,0];  $p < 0,0001$ ) [13].

При этом зафиксирована лучшая переносимость фиксированной комбинации телмисартан/амлодипин по сравнению с монотерапией амлодипином. Так, использование фиксированной комбинации телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг ассоциировалось со снижением частоты периферических отеков на 87% по сравнению с использованием амлодипина в дозе 10 мг в монотерапии у пациентов, не достигших адекватного контроля АД на фоне монотерапии амлодипином в дозе 5 мг [13]. После 8 недель терапии у 3,6% пациентов, получавших фиксированную комбинацию телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг, не было зарегистрировано не менее одного эпизода периферических отеков (основная конечная точка) по сравнению с 27,2% на фоне терапии амлодипином в дозе 10 мг ( $p < 0,0001$ ) [13].

В этом же исследовании обнаружено, что использование фиксированной комбинации телмисартан (в дозе 40-80 мг)/амлодипин (в дозе 5 мг) ассоциировалось со снижением частоты периферических отеков на 50% по сравнению с использованием амлодипина в дозе 5 мг в монотерапии у пациентов, не достигших адекватного контроля АД на фоне монотерапии амлодипином в дозе 5 мг (рис. 3) [13]. После 8 недель терапии отеки являлись наиболее частым нежелательным явлени-

**Рис.3. Комбинация телмисартана и амлодипина переносится лучше, чем амлодипин в дозе 10 мг, у пациентов, не достигших целевого АД на фоне терапии последним в дозе 5 мг**



Neldam S, Lang M, Jones R. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011;13:459-66

ем (5,1% — на фоне терапии телмисартаном 40 мг/амлодипином 5 мг и 3,6% — на фоне терапии телмисартаном 80 мг/амлодипином 5 мг против 8,6% — на фоне терапии амлодипином (в дозе 5 мг) [и 27,2% — на фоне терапии амлодипином в дозе 10 мг, как упомянуто выше; эти данные на рис. 3 не представлены]) [13].

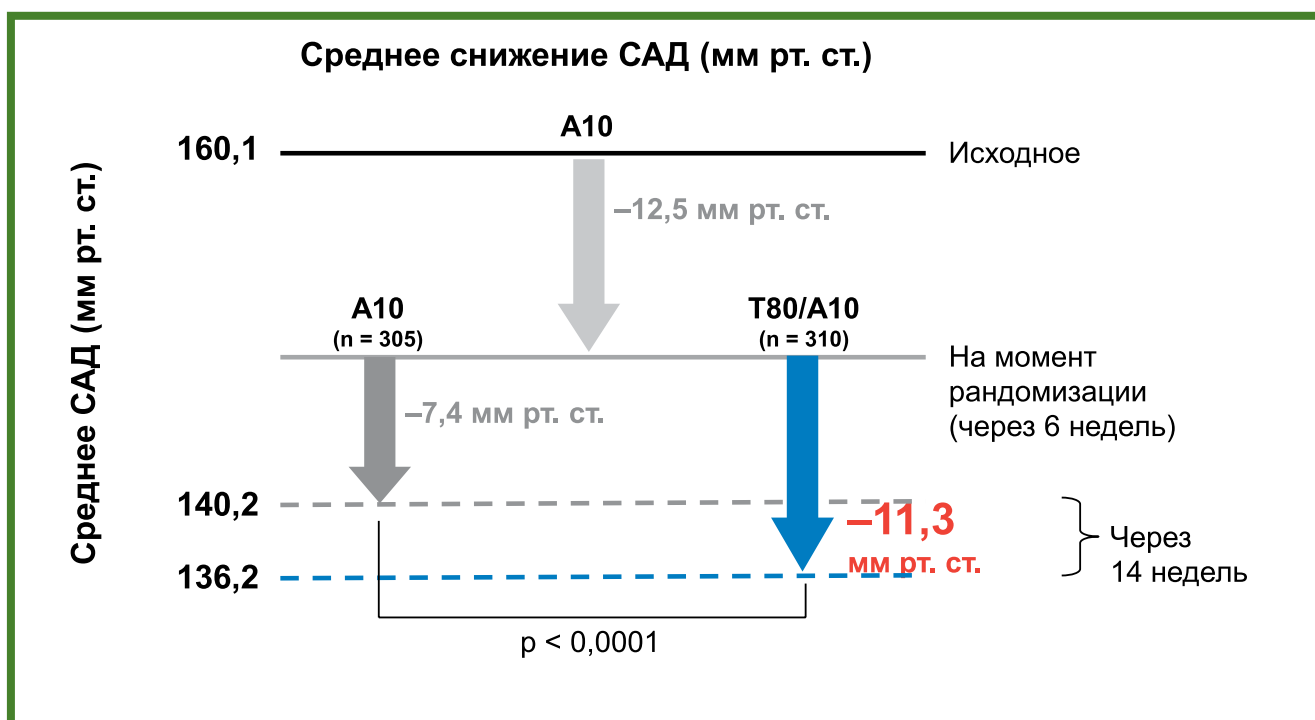
Исследование TEAMSTA-10 продемонстрировало дополнительное снижение АД на фоне использования фиксированной комбинации телмисартан (в дозе 80 мг)/амлодипин (в дозе 5 мг) у пациентов, не достигших адекватного контроля АД на фоне монотерапии амлодипином в дозе 10 мг [14]. Так, после 8 недель терапии фиксированная комбинация телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг обеспечивала более выраженное снижение САД в положении сидя по сравнению с использованием амлодипина в дозе 10 мг (-11,3 мм рт. ст. против -7,4 мм рт. ст., скорректированное среднее различие и соответствующий 95% ДИ: -3,9 мм рт. ст. [-5,3; -2,4];  $p < 0,0001$ ) (рис. 4) [14]. Данное исследование также выявило лучшую переносимость и более низкую частоту нежелательных явлений при использовании фиксированной комбинации телмисартан/амлодипин по сравнению с монотерапией амлодипином [14].

Как уже было сказано выше, оба исследования (TEAMSTA-5 и TEAMSTA-10) предусматривали проведение открытых продленных фаз длитель-

ностью не менее 6 месяцев [15]. В течение данного периода наблюдения также зафиксированы высокие эффективность и безопасность фиксированной комбинации телмисартан/амлодипин в различных сочетаниях доз [15]. Так, в течение периода наблюдения прием фиксированной комбинации телмисартан 40-80 мг/амлодипин 5-10 мг продолжили более 98% больных, при этом % достижения целевого ДАД (менее 90 мм рт. ст.) составил 67-93% (для различных сочетаний дозировок телмисартана и амлодипина), при этом лишь в 1-19% случаев потребовалось назначение дополнительных антигипертензивных препаратов [15]. Наиболее частыми побочными эффектами (табл. 2) являлись периферические отеки – в 1,9-3,9% случаев (для различных сочетаний дозировок телмисартана и амлодипина) и головокружение – 1,5% (только в группе телмисартан 80 мг/амлодипин 5 мг). Частота прекращения приема фиксированной комбинации в течение периода наблюдения (табл. 2) составила 0,7-1,5% (для различных дозировок телмисартана и амлодипина) [15].

Представляют особый интерес результаты исследования TEAMSTA Severe HTN, дизайн которого описан выше, поскольку они наиболее ярко демонстрируют очень высокую антигипертензивную эффективность и при этом высокую безопасность фиксированной комбинации телмисартан 80 мг/амлодипина 10 мг [16]. Фиксированная ком-

**Рис.4. Комбинация телмисартана и амлодипина обеспечивает снижение АД у пациентов, не достигших целевых значений на фоне приема амлодипина в дозе 10 мг**



Neldam S, Edwards C, Jones R. Curr Med Res Opin 2011;27:2145-53 (data on file; Boehringer Ingelheim).

бинация Т (80 мг)/А (10 мг) обеспечивала стойкое снижение САД в положении сидя через 8 недель терапии у больных тяжелой гипертензией (САД  $\geq$  180 мм рт. ст. и ДАД  $\geq$  95 мм рт. ст.) относительно исходного уровня независимо от исходной категории САД (180 < 185 мм рт. ст.; 185 < 190 мм рт. ст.; 190 < 195 мм рт. ст. и 195 < 200 мм рт. ст.). Так, пациенты, имевшие исходное САД в диапазоне 180 < 185 мм рт. ст.; 185 < 190 мм рт. ст.; 190 < 195 мм рт. ст. и 195 < 200 мм рт. ст. достигали снижения САД, составлявшего 47,0 мм рт. ст.; 48,3 мм рт. ст.; 48,7 мм рт. ст. и 49,5 мм рт. ст., соответственно [16]. Показано, что фиксированная комбинация Т (80 мг)/А (10 мг) обеспечивает снижение САД на  $\geq$  50 мм рт. ст. почти у половины пациентов (46,3%), страдающих тяжелой АГ [16]. Как показано на рис. 5, фиксированная комбинация Т (80 мг)/А (5-10 мг) обеспечивает выраженное и быстрое снижение АД [16]. Так, значительное снижение АД наблюдалось уже через одну неделю после начала терапии у больных тяжелой АГ (САД  $\geq$  180 мм рт. ст. и ДАД  $\geq$  95 мм рт. ст.) при использовании данной фиксированной комбинации по сравнению с монотерапией амлодипином (рис. 5) [16]. Среднее снижение САД/ДАД через 1 неделю терапии комбинацией Т (80 мг)/А (5 мг) (n=387) составило -31,9/-10,9 мм рт. ст. по сравнению с -28,6/-9,6 мм рт. ст. при использовании только амлодипина в дозе 5 мг (n=207) [16]. Также заслуживает особого

внимания тот факт, что высокая антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации телмисартан 80 мг/амлодипин 10 мг выявлена у различных групп больных – с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ожирением, у пожилых лиц (рис. 5) [16].

Поскольку одними из самых частых клинических ситуаций для использования фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина являются сочетание АГ с ожирением и/или СД, представляется необходимым рассмотреть ее возможности для лечения этих категорий больных.

Результаты исследования RM Guthrie и соавт. [18] свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности и низкой частоте побочных эффектов фиксированной комбинации телмисартана 40-80 мг/амлодипина 5-10 мг, то есть всех 4-х вариантов сочетания доз, у пациентов с АГ и ожирением. Снижение АД и % достижения целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.) на фоне лечения телмисартаном 80 мг/амлодипином 10 мг было сопоставимо у больных с ожирением (-24,6/-19,9 мм рт. ст., 76,1%) и без ожирения (-27,1/-19,2 мм рт. ст., 76,9%) [18]. Частота отеков на фоне терапии фиксированной комбинацией телмисартана 80 мг/амлодипина 10 мг в группе пациентов с ожирением был ниже (7,9%), чем на фоне монотерапии амлодипином в дозе 10 мг, при этом ни

**Табл.2. Комбинации телмисартана (в дозах 40 мг и 80 мг) и амлодипина обладали идентичной безопасностью и переносимостью**

	T40/A5 (n = 976)		T80/A5 (n = 397)		T40/A10 (n = 838)		T80/A10 (n = 611)	
	n (%)	Пациентов на 100 пациенто-лет	n (%)	Пациентов на 100 пациенто-лет	n (%)	Пациентов на 100 пациенто-лет	n (%)	Пациентов на 100 пациенто-лет
Пациенты, имевшие любые НЯ	381 (39,0)	94,5	201 (50,6)	96,7	102 (12,2)	50,2	157 (25,7)	46,3
Пациенты, имевшие тяжелые НЯ	17 (1,7)	4,2	9 (2,3)	4,3	5 (0,6)	2,5	6 (1,0)	1,8
Пациенты, имевшие НЯ, связанные с применением препарата	51 (5,2)	12,6	30 (7,6)	14,4	28 (3,3)	13,8	38 (6,2)	11,2
НЯ, связанные с применением препарата и зарегистрировавшиеся у > 1% пациентов								
Периферические отеки	23 (2,4)	5,7	11 (2,8)	5,3	16 (1,9)	7,9	24 (3,9)	7,1
Головокружение	–	–	6 (1,5)	2,9	–	–	–	–
Пациенты, имевшие НЯ, ставшие причиной досрочной отмены терапии	12 (1,2)	3,0	4 (1,0)	1,9	6 (0,7)	3,0	9 (1,5)	2,7
Пациенты, имевшие серьезные НЯ	22 (2,3)	5,5	6 (1,5)	2,9	4 (0,5)	2,0	13 (2,1)	3,8



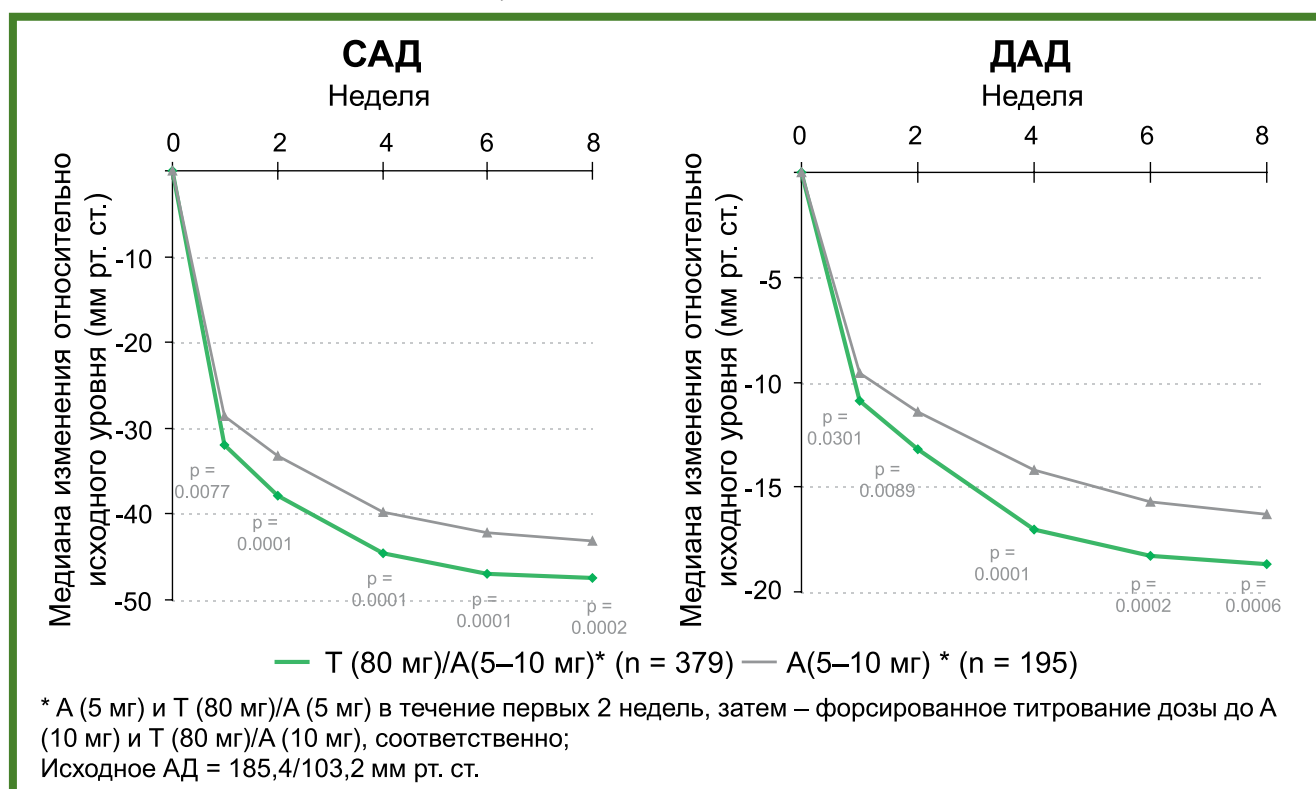
одному из больных в группе фиксированной комбинации не потребовалась отмена препарата из-за развития отеков, тогда как в группе амлодипина частота отмены препарата по причине отеков составила 2,9% [18]. В исследовании по применению фиксированной комбинации телмисартана с амлодипином у больных с тяжелой АГ, которое рассмотрено выше, также выявлена высокая антигипертензивная эффективность препарата у пациентов с ожирением: снижение САД в этой подгруппе достигало  $-46,8$  мм рт. ст. (рис. 5) [16]. В продленных фазах исследований TEAMSTA-5 и TEAMSTA-10 выявлено, что высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость фиксированной комбинации телмисартана с амлодипином сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, который составлял не менее 6 месяцев [15].

Центральным исследованием по эффективности и безопасности фиксированной комбинации телмисартана с амлодипином у больных АГ и СД является, безусловно, TEAMSTA Diabetes [17]: фиксированная комбинация телмисартан 80 мг/амлодипин 10 мг (352 больных) против монотерапии амлодипином в дозе 10 мг (354 пациента), срок наблюдения 8 недель. В конце периода наблюдения снижение САД составило  $-28,9$  мм рт. ст. в группе, получавшей фиксированную комбинацию, против  $-22,9$  мм рт. ст. в группе моноте-

рапии амлодипином в дозе 10 мг ( $p < 0,0001$ ) [17]. Процент достижения целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.) составил 71,4% на фоне лечения телмисартаном 80 мг/амлодипином 10 мг и всего лишь 53,8% – на фоне монотерапии амлодипином в дозе 10 мг. В этом исследовании антигипертензивную эффективность оценивали не только при помощи рутинного изменения АД, но и методом суточного мониторирования АД (СМАД). По данным СМАД частота достижения целевого среднесуточного АД (менее 130/80 мм рт. ст.) составила 52,9% в группе фиксированной комбинации и 39,1% – в группе монотерапии амлодипином, при этом на фоне лечения телмисартаном 80 мг/амлодипином 10 мг наблюдалось достоверно большее снижение как САД, так и ДАД на протяжении суток [17]. В этом исследовании также зафиксирована невысокая частота побочных эффектов, в том числе отеков, фиксированной комбинации телмисартана с амлодипином.

В исследовании RM Guthrie и соавт. [18] среди всех больных АГ 231 имели СД. Авторы отмечают, что частота достижения целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у пациентов с АГ и СД была даже выше (87,0%), чем без СД (74,3%) [18]. А в исследовании TEAMSTA Severe HTN [16] в подгруппе больных с СД обнаружена высокая антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации телмисартана с амлодипином: снижение САД от-

**Рис.4 Комбинация телмисартана и амлодипина обеспечивала достоверное снижение АД (САД на  $> 31$  мм рт. ст.) уже через 1 неделю после начала лечения**



1. Neutel J., Mancia G., Black H., et al. Journal of Clinical Hypertension (Greenwich), 2012; 14 (4): 206 – 215

носителем исходных значений достигало  $-43,2$  мм рт. ст. (рис.5) [16].

В рамках исследования, имевшего факториальный дизайн 4x4, в которое включались пациенты, имевшие исходное ДАД  $\geq 95$  мм рт. ст., но  $\leq 119$  мм рт. ст., у части больных (562 из 1461) проведено СМАД [19]. Его результаты выявили, что комбинация телмисартана (в дозе 80 мг) и амлодипина (в дозе 5-10 мг) обеспечивала стойкое и достоверно большее снижение АД на протяжении как минимум 24 часов по сравнению с отдельными ее компонентами, применяемыми в виде монотерапии (рис.6) [19]. Сходные результаты получены и при сравнении комбинации телмисартана в дозе 40 мг и амлодипина в дозе 5-10 мг с отдельными компонентами (телмисартан 40 мг, амлодипин 5 мг, амлодипин 10 мг) [19]. На фоне лечения телмисартаном 80 мг/амлодипином 10 мг целевого среднесуточного АД (менее 130/80 мм рт. ст.) достигли 82,7% больных [19].

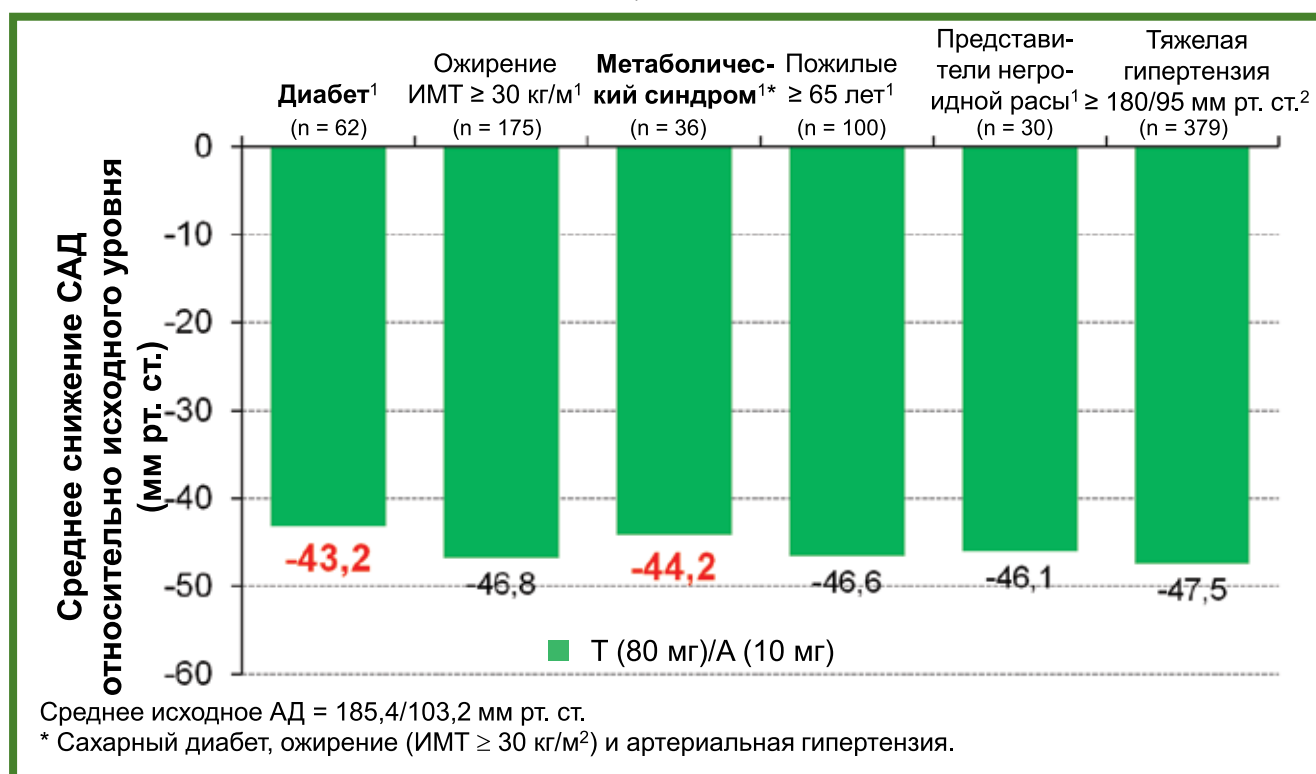
Таким образом, большинству пациентов с АГ для достижения целевых значений АД необходимо назначение комбинированной терапии, при этом преимущество за фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов. Комбинации БРА и АК обладают взаимно дополняющими и синергичными механизмами действия, обеспечивая значительное снижение АД при

хороших безопасности и переносимости. Фиксированная комбинация БРА телмисартана и АК амлодипина обеспечивает достаточно быстрое и выраженное снижение АД уже через 1 неделю терапии, до 80% максимального эффекта уже через 2 недели терапии, стойкое и выраженное снижение АД на  $\leq 50$  мм рт. ст. (САД) вне зависимости от степени тяжести гипертензии и факторов риска, выраженное снижение АД по результатам СМАД, высокую частоту достижения целевых значений АД по результатам рутинного измерения и СМАД (до 82%), хорошую безопасность и переносимость, в том числе снижение частоты отеков нижних конечностей по сравнению с монотерапией амлодипином. Появление ее в России расширяет наши возможности в лечении больных АГ высокого и очень высокого риска и будет способствовать повышению эффективности терапии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

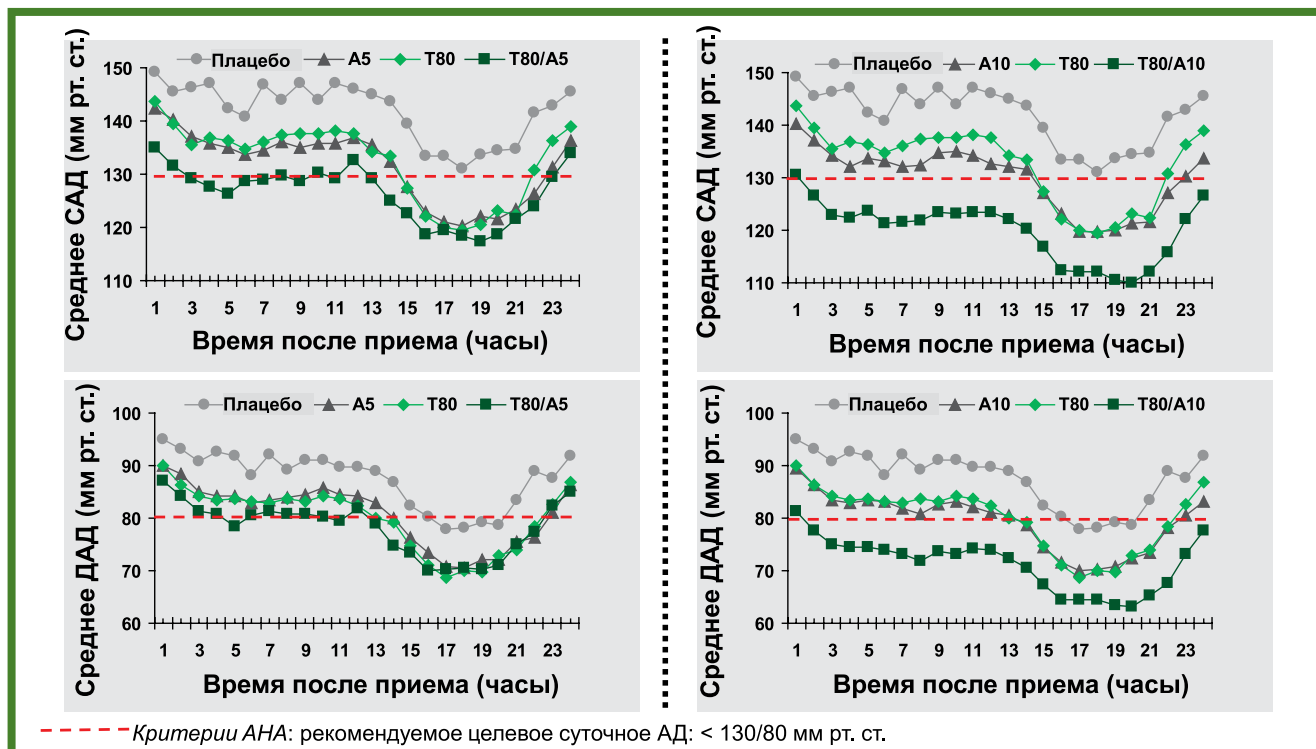
1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2010; 3: 5–26.
2. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. Consilium medicum, 2006; Том 8 (№11): 113-117.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная те-

**Рис.5. Комбинация телмисартана и амлодипина обеспечивала стойкое снижение АД у больных гипертензией группы высокого риска**



1. Neutel J., Mancia G., Black H., et al. Journal of Clinical Hypertension (Greenwich), 2012; 14 (4): 206 – 215

Рис. 6. Комбинация телмисартана и амлодипина обеспечивала отличные результаты суточного амбулаторного мониторинга АД



White WB, Littlejohn TW, Majul CR, et al. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1-2 hypertension. *Blood Press Monit* 2010;15:205-12.

рапия артериальной гипертонии. Москва, Медиа-Медика, 2007 г., с.86-94.

4. Dahlof 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.
5. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
6. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1282-9.
7. Matchar DB, Mccrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16-29.
8. Mistry NB, Westheim AS, Kjeldsen SE. The angiotensin receptor antagonist valsartan: a review of the literature with a focus on clinical trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:575-581.
9. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs*. 2002;62:443-462.
10. Quan A, Chavanu K, Merkel J. et al. A review of the efficacy of fixed-dose combinations olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide and amlodipine besylate/benazepril in factorial design studies. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6:103-113.
11. Littlejohn TW III, Majul CR, Olvera R et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens*. 2009;11:207-213.
12. Littlejohn TW III, Majul CR, Olvera R et al. Telmisartan plus amlodipine in patients with moderate or severe hypertension: results from a post-hoc subgroup analysis of a randomized, placebo-controlled, parallel-group, 4 x 4 factorial study. *Postgrad Med*. 2009;121:5-14.
13. Neldam S, Lang M, Jones R. Telmisartan and amlodipine single-pill combinations vs amlodipine monotherapy for superior blood pressure lowering and improved tolerability in patients with uncontrolled hypertension: results of the

- TEAMSTA-5 study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:459-66.
14. Neldam S, Edwards C, Jones R. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2145-53.
  15. Neldam S., Edwards C., Lang M., Jones R. for The TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Investigators. Long-Term Tolerability and Efficacy of Single-Pill Combinations of Telmisartan 40–80 mg Plus Amlodipine 5 or 10 mg in Patients Whose Blood Pressure Was Not Initially Controlled by Amlodipine 5–10 mg: Open-Label, Long-Term Follow-Ups of the TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Studies. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 2012,73 (1/2):65-84.
  16. Neutel J., Mancia G., Black H., et al. Single-Pill Combination of Telmisartan/Amlodipine in Patients With Severe Hypertension: Results From the TEAMSTA Severe HTN Study. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 2012; 14 (4): 206 – 215 (ERRATUM *The Journal of Clinical Hypertension* doi: 10.1111/jch.12025).
  17. Sharma AM, Bakris G, Neutel JM, et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine versus amlodipine monotherapy in diabetic hypertensive patients: an 8-week randomized, parallel-group, double-blind trial. *Clin Ther.* 2012;34:537–51.
  18. Guthrie RM, Dahlof B, Jamerson KA, et al. Efficacy and tolerability of telmisartan plus amlodipine in added-risk hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1995-2008.
  19. White WB, Littlejohn TW, Majul CR, et al. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1-2 hypertension. *Blood Press Monit* 2010;15:205-12.