КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ: “НЕДОСТАТОЧНО ИЗУЧЕННЫЕ” КОМБИНАЦИИ

Котовская Ю. В.^{1,2}, Рунихина Н. К.², Остапенко В. С.²

Снижение повышенного артериального давления (АД) и поддержание его целевого уровня является главным путем снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией. Для эффективного снижения АД большинству пациентов требуется комбинированная антигипертензивная терапия. В статье обсуждаются вопросы преимуществ и нежелательных явлений отдельных комбинаций антигипертензивных препаратов. Подробно рассматривается вопрос комбинации бета-адреноблокатора и блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая, по данным российских наблюдательных программ, занимает лидирующее место среди свободных двухкомпонентных комбинаций.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 132–139
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-132-139

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, нежелательные явления.

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия.

Котовская Ю. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников, зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения Рунихина Н. К. — д.м.н., заместитель директора, Остапенко В. С. — ассистент кафедры болезней старения факультета дополнительного образования, врач-гериатр.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kotovskaya@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СНС — симпатическая нервная система, ТД — тиазидные диуретики.

Рукопись получена 18.04.2017
Рецензия получена 20.04.2017
Принята к публикации 27.04.2017

COMBINATION ANTIHYPERTENSION THERAPY: THE “UNDERRESEARCHED” COMBINATIONS

Kotovskaya Yu. V.^{1,2}, Runikhina N. K.², Ostapenko V. S.²

Decrease of blood pressure (BP) and its maintenance on target level is the main factor for cardiovascular mortality and morbidity reduction in hypertensive patients. For effective BP decrease most patients need combination therapy. The article is focused on benefits and adverse events of some combinations. In details an issue considered, on the combination of beta-blocker and renin-angiotensin-aldosterone system blocker, which, by the data from Russian observational programs, is the leader among two-component combinations.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 132–139
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-132-139

Key words: arterial hypertension, combination therapy, adverse events.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Russian Gerontology Scientific-Clinical Center, Moscow, Russia.

Эволюция комбинированной терапии и ее место в современных рекомендациях по артериальной гипертензии

Снижение повышенного артериального давления (АД) и поддержание его целевого уровня является главным путем снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Это положение закреплено во всех международных и национальных рекомендациях по АГ [1, 2]. Уже ранние рандомизированные клинические исследования (РКИ) в области АГ, которые отвечали на вопрос о пользе лечения АГ, показали, что для эффективного снижения АД большинству пациентов требуется комбинированная антигипертензивная терапия, частота использования которой варьировала от 29% до 100% (рис. 1). РКИ, завершив-

шиеся после 2000г, когда в клиническую практику наряду с тиазидными диуретиками (ТД) и бета-адреноблокаторами (ББ) вошли антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II (БРА), подтвердили эту тенденцию. Так, в исследовании ALLHAT комбинированную терапию получали 62% пациентов [3], в исследовании INVEST — 80% [4], в исследовании LIFE около 90% [5], а в исследовании ASCOT-BPLA 9 из 10 пациентам, достигшим целевых значений АД ($\leq 140/90$ мм рт.ст.), потребовалось назначение двух и более гипотензивных препаратов [6].

Ретроспективный анализ результатов 42 РКИ, проведенных в период 1966–2008гг с использованием разных вариантов антигипертензивной терапии,

показал, что комбинация двух любых препаратов примерно в 5 раз эффективнее снижает повышенное АД, чем удвоение дозы каждого из этих препаратов в режиме монотерапии [7].

Комбинирование лекарственных средств: роль механизма действия и клинической эффективности

Итак, комбинированная терапия как подход к нормализации повышенного АД всегда присутствовала в фармакотерапевтических подходах к лечению АГ, однако взгляды на ее место повторно пересматривались. Уже в 60-е годы прошлого века использовались комбинации антигипертензивных препаратов, в том числе, фиксированные (резерпин + гидралазин + гидрохлоротиазид; альфа-метилдопа + гидрохлоротиазид; гидрохлоротиазид + К-сберегающие диуретики). В 70-е и 80-е годы ведущее место заняли комбинации ТД с ББ или препаратами центрального действия. Появление новых классов препаратов — АК, ИАПФ и БРА — на какое-то время снизили популярность комбинированной терапии, развивалось направление дифференцированного выбора препаратов с применением в режиме монотерапии максимальных доз. Однако оказалось, что монотерапия высокими дозами антигипертензивных средств нередко сопровождается активацией контррегуляторных механизмов, повышающих АД, и/или развитием нежелательных явлений. На сегодняшний день очевидно, что повышение АД является следствием взаимодействия множества факторов. Многофакторный патогенез АГ и сложное взаимодействие факторов, регулирующих уровень АД, являются причиной того, что часто не удается нормализовать АД, избирательно воздействуя на один механизм. Как следствие, при монотерапии ограниченная способность снижать АД характерна для всех классов антигипертензивных препаратов. Закономерным этапом стал возврат к комбинированной терапии у большинства пациентов с АГ.

Рациональная комбинированная антигипертензивная терапия должна отвечать ряду обязательных

Рис. 1. Частота комбинированной терапии в «ранних» исследованиях у больных АГ.

условий: безопасность и эффективность компонентов в монотерапии и вклад каждого из них в ожидаемый результат; воздействие на наиболее частые механизмы повышения АД; разные, но взаимодополняющие механизмы действия; более высокая эффективность комбинации по сравнению с монотерапией каждым из компонентов; нейтрализация контррегуляторных механизмов друг друга (табл. 1); усиление органопротективных свойств; уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости [8]. С точки зрения перечисленных свойств к рациональным относят комбинации ТД + ББ, ТД + ИАПФ, ТД + БРА, АК + ИАПФ, АК + БРА, ББ + дигидропиридиновый АК. К нерациональным ИАПФ + БРА, ББ + верапамил или дилтиазем, ИАПФ+К-сберегающий диуретик, комбинации двух препаратов одного класса, в том числе, дигидропиридинового и недигидропиридинового АК.

Но следует помнить, что даже рациональные комбинации с точки зрения воздействия на механизмы

Таблица 1

Нежелательные явления антигипертензивных средств и возможности их устранения

Препарат А	Возможные эффекты препарата А	Корректирующий препарат
Дигидропиридиновый АК	Активация СНС, сердцебиение	ББ
Дигидропиридиновый АК	Периферические отеки	ИАПФ БРА
Диуретик	Гипокалиемия, гипомagneмизм, активация РААС и/или СНС	ИАПФ БРА ББ
ББ	Задержка натрия, снижение сердечного выброса и почечного кровотока	Диуретик
ББ	Периферический вазоспазм	Дигидропиридиновый АК

Сокращения: АК — антагонист кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы AT1-рецепторов к ангиотензину II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНС — симпатическая нервная система.

Рис. 2. Комбинации антигипертензивных препаратов в рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013г.

регуляции АД и нейтрализации контррегуляторных механизмов, не лишены недостатков. Например, комбинирование ТД и блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может сопровождаться более выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации. Использование комбинации ББ с ТД ограничивается потенциальными неблагоприятными эффектами в отношении углеводного обмена.

Подход к оценке клинического значения комбинаций двух препаратов выходит за рамки механистического учета механизмов действия препаратов. Классификация комбинаций антигипертензивных препаратов в современных рекомендациях по АГ [1, 2] базируется на сочетании представлений об их рациональности и изученности в РКИ. Подчеркивается, что практически все комбинации современных основных 5 классов антигипертензивных препаратов в той или иной степени использовались в РКИ, при этом делается акцент на предпочтительность комбинаций, успешно использовавшихся в РКИ (IIaC). На основании исследований ONTARGET [9] и ALTITUDE [10] однозначно не рекомендуется использование комбинации ИАПФ и БРА (IIaC), но другие комбинации препаратов могут применяться и, возможно, обладают преимуществами в отношении снижения АД. К предпочтительным комбинациям отнесены: ИАПФ + ТД или АК, БРА + ТД или АК, АК + ТД. К возможным с некоторыми ограничениями — ББ + ТД. Остальные комбинации, в том числе, ББ и блокатор РААС, считаются возможными, но менее проверенными.

Возможный потенциал комбинации бета-адреноблокатора и блокатора РААС

Будучи представителями разных поколений антигипертензивных препаратов, ББ и блокаторы РААС, как правило, сравнивались друг с другом в составе различных режимов лечения и редко использовались в качестве комбинации. В последнем случае не было редкостью, что ББ являлся вторым, а то и третьим или даже четвертым компонентом антигипертензивного режима после назначения ТД и/или АК, что значительно ограничивает трактовку результатов как в пользу, так и против комбинации ББ и блокатор РААС.

В исследованиях у пациентов высокого риска, в том числе, с АГ, в силу “перекреста” состояний, для которых доказана польза назначения обоих классов препаратов, комбинация блокатора РААС и ББ использовалась достаточно часто. При этом ББ мог быть назначен по показанию ИБС. Как правило, в исследования такого рода не включались пациенты с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса или фракцией выброса менее 40%. Так, в исследовании ONTARGET частота назначения ББ в группе рамиприла составляла 56,5%, телмисартана 56,9%, в группе комбинации блокаторов РААС — 57,4% [9].

Согласно дизайну исследования, комбинированная терапия блокатором РААС и ББ использовалась у пациентов с АГ без ИБС в исследовании ALLHAT [11]. В отличие от других РКИ, в этом исследовании ББ был препаратом второй линии, и соответственно назначался дополнительно непосредственно к ИАПФ, ТД или АК. К концу периода наблюдения частота использования ББ в группе хлорталидона составила 28,5%, лизиноприла и амлодипина — по 27,9%. Как известно, результаты этого исследования не выявили значимых различий между режимами терапии в отношении первичной конечной точки — частоты развития ИБС.

Согласно современным рекомендациям некоторые препараты могут считаться препаратами выбора при наличии специфических состояний, поскольку использовались в РКИ или более эффективны при специфических поражениях органов-мишеней (IIaC) (табл. 2) [1]. Выбор комбинации двух препаратов для лечения пациентов с АГ, нередко рассматриваются с этой точки зрения, и в ряде случаев АГ высокого/очень высокого риска сочетание блокатора РААС и ББ является оправданным. Интересным этапом в развитии клинического потенциала этой комбинации может стать исследование TEDY (TElmisartan in the management of abDominal aortic aneurYsm), целью которого является оценка влияния телмисартана по сравнению с плацебо у пациентов с малыми аневризмами аорты [12]. Напомним, что аневризма аорты — состояние, которое стало новым показанием

ПОСТОЯННЫЙ КОНТРОЛЬ ДАВЛЕНИЯ¹ –

СТАБИЛЬНОСТЬ* ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА!²⁻⁴

- Контролирует АД в течение 24 часов¹
Снижает АД в ранние утренние часы и ночью⁵
- Снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений*²⁻⁴
Уменьшает сердечно-сосудистую смертность, риск инфарктов и инсультов*²
- Антигипертензивный эффект не зависит от пола и возраста⁶
Не требует коррекции дозы в зависимости от возраста и пола, при умеренных нарушениях функции почек²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап®

Регистрационный номер: ЛП-003545, дата последнего изменения инструкции – 5.10.2016. Международное непатентованное название: телмисартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Код АТХ: C09CA07. Показания к применению: эссенциальная гипертензия; снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе), с сахарным диабетом 2 типа с поражением органов-мишеней. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам препарата; беременность и период грудного вскармливания; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелые нарушения функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью); совместное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); наследственная непереносимость фруктозы; одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет. С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки; нарушение функции почек, легких и умеренные нарушения функции печени; снижение ОЦК на фоне предшествующего приема диуретиков, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты; гипонатриемия; гиперкалиемия; состояние после трансплантации почки; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; первичный гиперальдостеронизм; применение у пациентов негроидной расы. Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, запивая жидкостью, вне зависимости от приема пищи. Артериальная гипертензия: начальная доза препарата составляет 40 мг один раз в сутки. В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, доза препарата может быть увеличена до максимальной – 80 мг один раз в сутки. Снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний: рекомендованная доза – 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения рекомендуется наблюдение за уровнем АД, может потребоваться коррекция гипотензивной терапии. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе рекомендована более низкая начальная доза – 20 мг в сутки. У пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности препарат назначается с осторожностью, доза не должна превышать 40 мг один раз в сутки. Побочное действие (см. полную инструкцию по применению, приводящую частые, очень частые и возможные причины серьезного ущерба здоровью побочные эффекты): выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, головокружение, головная боль, обморок, гипонатриемия, ангионевротический отек, нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. Формы выпуска: таблетки 40 и 80 мг. Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

*Под стабильностью жизни подразумевается снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе) и с сахарным диабетом 2 типа с поражением органов-мишеней. **У взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе) и с сахарным диабетом 2-го типа с поражением органов-мишеней.

1. Nalbantgil I et al. Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2004; 58 (145): 50–54. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Телзап®. 3. ONTARGET Investigators. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1547–58. 4. TRANSCEND Investigators. Lancet. 2008; 372: 1174–83. 5. Williams B. et al. Journal of Human Hypertension 2009; 23: 610–619. 6. Michel M. et al. Drug Safety 2004; 27 (5): 335–344.

Информация для специалистов. Ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SARU.GTELMI.Z.17.05.0676

Таблица 2

Специфические состояния для предпочтительного назначения антигипертензивных препаратов

Состояния	Классы препаратов
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	ИАПФ, АК, БРА
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА
Почечная дисфункция	ИАПФ, БРА
Сердечно-сосудистые заболевания	
Анамнез инсульта	Любой АД-снижающий препарат
Анамнез инфаркт миокарда	ББ, ИАПФ, БРА
Стенокардия	ББ, АК
Сердечная недостаточность	ИАПФ, БРА, ББ, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	ББ
Предупреждение фибрилляции предсердий	БРА, ИАПФ, ББ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Контроль ЧСС при фибрилляции предсердий	ББ, недигидропиридиновые АК
ТХПН/протеинурия	ИАПФ, БРА
Заболевания периферических артерий	ИАПФ, АК
Другие состояния	
ИСАГ (у пожилых)	АК, диуретики
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, АК
Сахарный диабет	ИАПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, ББ, АК

Сокращения: АК — антагонист кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертония РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНС — симпатическая нервная система, ТХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

для эксклюзивного назначения ББ в рекомендациях по АГ 2013г (табл. 2) [1].

Российские наблюдательные программы показывают, что комбинация ББ и блокатора РААС занимает лидирующее место среди свободных двухкомпонентных комбинаций. Например, результаты программы КОНСТАНТА [13] показали, что эта комбинация ИАПФ или БРА с ББ при включении в исследование использовалась у 25,6% пациентов. Следует отметить, что частота назначения блокаторов РААС (ИАПФ или БРА) составляла 83%, ББ блокаторов 46%, частота ИБС в популяции исследования — 40,3%. Интересно отметить, что самым часто используемым ББ был бисопролол, на долю которого приходилось 62% назначений ББ. Данные, полученные в исследовании КОНСТАНТА, согласуются и с результатами Российского фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР, в котором на протяжении уже 15 лет изучаются особенности антигипертензивной терапии в нашей стране. Так, суммарно комбинацию блокатор РААС + ББ по данным ПИФАГОР IV получают 37,4% пациентов (27,5% — ИАПФ + ББ, 9,9% — БРА + ББ), а самым принимаемым ББ является бисопролол (64,4%) [14].

Комбинация ББ и блокатора РААС с точки зрения сочетания механизмов действия считается субоптимальной и достаточно сложна для описания, поскольку ее компоненты воздействуют на сходные

системы регуляции АД, но с разной силой и на разных уровнях. Основным механизмом действия ББ является блокада периферической СНС. В то же время, эти препараты обладают и эффектом в отношении РААС, блокируя высвобождение ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почки. Основным механизмом действия блокаторов РААС связан с устранением эффектов ангиотензина II: ингибиторы АПФ блокируют его образование из ангиотензина I по АПФ-зависимым путям, блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II — блокируют его действие на уровне рецептора. При этом блокада эффектов происходит и на уровне центральной нервной системы. Кроме того, для некоторых БРА в эксперименте показано симпатолитическое действие в виде подавления прессорного эффекта стимуляции спинного мозга у крыс [15, 16]. Несмотря на перекрест механизмов действия, имеются данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования о том, что комбинация блокатора РААС и ББ обладает аддитивным эффектом в отношении снижения АД [17], что удовлетворяет базовым требованиями для применения компонентов в составе комбинированной терапии.

С точки зрения нивелирования некоторых нежелательных эффектов комбинация ББ и блокатора РААС, особенно при комбинировании некоторых конкретных представителей класса, представляется

потенциально интересной. Так, ББ являются препаратами, способствующими инсулинорезистентности, возникновению нарушений углеводного обмена, но этот эффект ББ варьирует по своей выраженности внутри класса и определяется селективностью препарата к $\beta 1$ -адренорецепторам. В терапевтических дозах бисопролол более селективен, чем бетаксолол, атенолол, метопролол, его сродство к $\beta 1$ -адренорецепторам в 100 раз выше, чем к $\beta 2$ -адренорецепторам [18]. Бисопролол в терапевтических дозах почти не блокирует воздействия эндогенных катехоламинов на $\beta 2$ -адренорецепторы, он в меньшей степени, чем неселективные ББ, влияет на кровоток в коже, печени, почках, не оказывает существенного влияния на тонус мускулатуры бронхов, кровоток и гликолитические процессы в скелетных мышцах, вследствие чего не снижает переносимость физических нагрузок, не повышается инсулинорезистентность, не возникают неблагоприятные метаболические эффекты [19]. Бисопролол почти полностью (более 90%) всасывается в желудочно-кишечном тракте, прием пищи не влияет на абсорбцию. Эффект “первого прохождения” через печень незначителен, что приводит к высокой биодоступности (90%). Связь с белками плазмы крови около 30%. Объем распределения — 3,5 л/кг. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 1–3 ч. Проницаемость через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер — низкая. Период полувыведения из плазмы крови (10–12 часов) обеспечивает эффективность в течение 24 ч после приема однократной ежедневной дозы. Бисопролол выводится из организма двумя путями, 50% дозы метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Около 98% выводится почками, из них 50% выводится в неизмененном виде; менее 2% — через кишечник (с желчью). Поскольку выведение имеет место в почках и в печени в равной степени, пациентам с нарушением функции печени или с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Фармакокинетика бисопролола линейна и не зависит от возраста.

Блокаторы РААС, прежде всего, БРА — препараты-лидеры в отношении профилактики сахарного диабета 2 типа [20]. В исследовании ONTARGET [9] телмисартан снижал риск развития новых случаев сахарного диабета 2 типа у пациентов высокого сосудистого риска по сравнению с ИАПФ рамиприлом. Результаты этого исследования стали основанием для регистрации для телмисартана показания “профилактика (снижение) сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов старше 55 лет с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний”. По объединенным данным исследований PROFESS/TRANSCEND, при использовании телмисартана выявлено снижение риска развития СД на 16% в сравнении с плацебо [21]. Такой эффект

телмисартана связывают с его способностью стимулировать PPAR- γ , которая у этого препарата выражена больше, чем у других представителей класса БРА [22, 23]. Стимулируя PPAR- γ , телмисартан активирует пролиферацию пероксисом и регулирует внутриклеточный метаболизм липидов и глюкозы, уменьшает воспаление, обладает антиоксидантными и антипролиферативными свойствами. Этот комплекс эффектов определяет его положительное влияние на эндотелий сосудов, уровень глюкозы, триглицеридов, чувствительность к инсулину и антифибротическое действие. Имеются данные об уменьшении инсулинорезистентности тканей за счет стимуляции ядерных PPAR- γ клеток жировой, мышечной ткани и гепатоцитов [22, 23]. Считается, что агонизм к PPAR- γ позволяет телмисартану не только подавлять гиперактивацию РААС, но и уменьшать активность симпатической нервной системы [24].

Фармакокинетический профиль телмисартана характеризуется хорошим всасыванием из ЖКТ, биодоступность составляет 40–60% (за счет эффекта “первого прохождения” через печень). После приема однократной дозы 80 мг $C_{\max}$ достигается в течение 1 ч. Интенсивно связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином и кислым альфа₁-гликопротеином. Относительно равномерно распределяется в организме, высоко липофилен и легко проникает в ткани, объем распределения составляет 500 л. Метаболизируется в печени, экскретируется с желчью, почечная экскреция не превышает 2%. Период полувыведения составляет около 21 ч у мужчин и 31 ч у женщин. Снижение АД развивается через 3 ч после приема внутрь, сохраняется более 24 ч, эффект стабилизируется в течение 4–8 недель. При прекращении приема АД постепенно (в течение нескольких дней) возвращается к исходным значениям без развития “рикошетной” АГ.

Принимая во внимание описанные выше свойства бисопролола и телмисартана можно предположить, по крайней мере, нейтральный метаболический профиль такой комбинации. При наличии определенных клинических ситуаций, когда использование комбинации блокатора РААС и ББ является оправданным, комбинация телмисартана и бисопролола выглядит привлекательным выбором и с точки зрения антигипертензивного эффекта компонентов.

Телмисартан имеет широкую доказательную базу по сопоставлению антигипертензивного эффекта с другими препаратами, в том числе, с представителями классов ИАПФ и БРА. В исследованиях с использованием клинического измерения и суточного мониторирования АД телмисартан продемонстрировал более выраженную антигипертензивную эффективность, чем лозартан, эпросартан и валсартан [25–27]. При сравнении с олмесартаном препарат обладал меньшим антигипертензивным эффектом,

но лучше контролировал утренний подъем АД [28]. В исследованиях PRISMA I и II [29], были показаны преимущества телмисартана над рамиприлом, в небольших исследованиях — над периндоприлом и лизиноприлом [30, 31]. Как и все БРА II, телмисартан во всех исследованиях обладал лучшей переносимостью по сравнению с ИАПФ.

Бисопролол обладает оптимальным отношением остаточного эффекта к максимальному (86–93%), что подтверждает его 24-часовую антигипертензивную эффективность [32]. По своей антигипертензивной активности бисопролол превосходит ряд представителей своего класса. Так, результаты двойного слепого рандомизированного исследования BISOMED показали, что бисопролол сопоставим с метопрололом по способности снижать АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на частоту сердечных сокращений и уровень систолического АД при физической нагрузке [32]. Это оказалось справедливо и в недавнем исследовании при сравнении бисопролола с метопрололом CR/ZOK: бисопролол был более эффективен в отношении снижения ЧСС при нагрузке, эффективно снижал среднесуточное, дневное и ночное АД и не уступал препарату сравнения по контролю АД в конце междозового интервала, а также по профилю переносимости и безопасности [33]. В сравнительном рандомизированном исследовании продолжительностью 6 мес. бисопролол в дозе 10–20 мг/сут. был на 11% эффективнее эналаприла в дозе 20–40 мг/сут. в отношении уменьшения индекса массы миокарда левого желудочка [34]. В исследовании BIMS бисопролол в отличие от атенолола сохранял свою эффективность у курильщиков, что представляется важным в виду зависимости эффектов ББ от статуса курения [35]. В небольшом рандомизированном исследовании атенолола, метопролола тартрата и бисопролола у пациентов с изолированной систолической АГ и сопутствующим сахарным диабетом и/или хронической обструктивной болезнью легких [36] пациенты получали атенолол 25 мг 2 раза в день, метопролола тартрат 25–50 мг 2 раза в день или бисопролол 5–10 мг один раз в день. В отличие от других ББ, бисопролол не влиял на уровень глюкозы и пиковую скорость выдоха через 2 ч после приема.

Менее выраженное по сравнению с другими препаратами влияние на центральное аортальное систолическое АД является ключевой точкой критики ББ, при этом данный эффект связывают с урежением ЧСС на фоне приема этого класса препаратов [37]. Несмотря на то, что эффект является классовым, существуют данные исследований о различиях между отдельными ББ. Так, в рандомизированном исследо-

вании у 109 пациентов с ранее не леченной АГ бисопролол был более эффективен, чем атенолол в отношении снижения центрального аортального систолического АД и индекса аугментации, нормированного на ЧСС 75 уд./мин [38].

В рандомизированном исследовании эффектов дополнительного назначения бисопролола и целипролола в группе 102 пациентов с АГ (средний возраст 59 ± 14 лет), до этого получавших другую терапию, не включавшую ББ, препараты показали сопоставимое снижение АД по данным суточного мониторирования через 3 мес. наблюдения, однако ЧСС и плече-лодыжечная скорость пульсовой волны снизилась, а чувствительность барорецепторов повысилась только в группе бисопролола. При этом центральное систолическое АД снизилось в группе целипролола, в группе бисопролола не изменилось, поток-зависимая вазодилатация увеличилась на фоне обоих ББ. Такие неоднозначные изменения дают возможность рассматривать дифференцированное назначение целипролола у пациентов с неосложненной АГ, а бисопролола — у пациентов с более выраженным сосудистыми изменениями и активацией СНС, т.е. у пациентов с АГ высокого/очень высокого риска [39].

Имеются данные, что назначение бисопролола в комбинации с препаратами, обладающими выраженной способностью приводить к обратному ремоделированию изменений артериального русла, ассоциированных с АГ, позволяет достичь желаемого снижения центрального систолического АД [40]. Возможно, что комбинирование ББ с блокаторами РААС, будет так же эффективным в этом отношении.

Заключение

Современные рекомендации по лечению АГ делают акцент на комбинированную терапию. Использование рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов позволяет достичь эффективного снижения АД и риска неблагоприятных исходов, при этом преимущественно обладают комбинированные режимы, успешно использовавшиеся в рандомизированных клинических исследованиях. В ряде случаев индивидуальный клинический профиль пациента обуславливает необходимость применения так называемых “недостаточно изученных” комбинаций, рациональность которых не столь очевидна, но предполагаемые компоненты обладают доказанной пользой для конкретных специфических состояний. Решение врача должно строиться на тщательном анализе потенциальной пользы и риска для каждого конкретного пациента.

Литература

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
- Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV. Clinical guidelines diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik* 2015; 1: 3-31. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиологический Вестник* 2015; 1: 3-31).
- ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM, et al. INVEST investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-16.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. 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.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300.
- Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Moiseeva VS. Arterial hypertension: the keys to diagnosis and treatment. A guide for doctors. Moscow. Izdatel'stvo "GEOTAR Media" 2009 p.864. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С.. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. Руководство для врачей. М: Изд-во "ГЭОТАР Медиа". 2009. 864 с.).
- ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Renal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204-13.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-97.
- Morris DR, Cunningham MA, Ahimastos AA, et al. Telmisartan in the management of abdominal aortic aneurysm (TEDY): The study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 274.
- Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Lukyanova EA. Combined therapy of arterial hypertension with a fixed combination of perindopril A / amlodipine in real clinical practice: organization and main results of the CONSTANTIA program. *Kardiologiya* 2013; 53(6): 25-34. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. от имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприл А/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология* 2013; 53(6): 25-34).
- Leonova MV, Shteinberg LL, Alimova EE, et al. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR IV (interview with patients with arterial hypertension) Systemic Hypertension 2015; 12(3): 11-8. Russian (Леонова МВ, Белоусов ЮБ, Штейнберг ЛЛ, Алимова ЭЭ, Смирнова ЕП, Белоусов ДЮ и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). *Системные гипертензии*. 2015; 12 (3): 11-8.
- Cody RJ. The integrated effects of angiotensin II. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 9-11.
- Cox SL, Story DF, Zogas J. Multiple prejunctional actions of angiotensin II on noradrenergic transmission in the caudal artery of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 119: 976-84.
- Weber MA, Basile J, Stapf M, et al. Blood pressure effects of combined β -blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy compared with the individual agents: a placebo-controlled study with nebivolol and lisinopril. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14(9): 588-92.
- Nuttall SL, Routledge HC, Kendall MJ. A comparison of the beta1-selectivity of three beta-blockers. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 28(3): 179-86.
- Leopold G, Pabst J, Ungethum W, Buhning KU. Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta 1 selective adrenoceptor antagonist. *J. Clin. Pharmacol.* 1986; 26: 616-21.
- Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J. Hypertens.* 2004; 22 (12): 2253-61.
- Kintscher U. ONTARGET, TRANSCEND, and PROFESS: new-onset diabetes, atrial fibrillation, and left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens. Suppl.* 2009; 27(2): 36-9.
- Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 2005; 4(6). DOI: 10.1186/1475-2840-4-6
- Takagi H, Umemoto T. Telmisartan improves insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Int. J. Cardiol.* 2012; 156 (1): 92-6.
- Aleman G, Torres N, Tovar AR. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in obesity and insulin resistance development. *Rev. Invest. Clin.* 2004; 56 (3): 351-67.
- Derosa G, Ragonesi P, Mugellini A, et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type II diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens. Res.* 2004; 27 (7): 457-64.
- Mallion JM, Siche JP, Lacourciere Y, the telmisartan blood pressure monitoring group. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13 (10): 657-64.
- Smith DH, Cramer MJ, Neutel JM, et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration to response studies. *Blood Press. Monit.* 2003; 8 (3): 111-7.
- Sasaki T, Noda Y, Yasuoka Y, et al. Comparison of the effects of telmisartan and olmesartan on home blood pressure, glucose, and lipid profiles in patients with hypertension, chronic heart failure, and metabolic syndrome. *Hypertens. Res.* 2008; 31 (5): 921-9.
- Lacourciere Y, Neutel JM, Davidai G, Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am. J. Hypertens.* 2006;19: 104-12.
- Nalbantgil I, Nalbantgil S, Ozerkan F, et al. The efficacy of telmisartan compared with perindopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int. J. Clin. Pract.* 2004; 58 (145): 50-4.
- Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, et al. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am. J. Ther.* 1999; 6 (3): 161-6.
- Haasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double blind study (BISOMED). *Eur Heart J* 1987; 8: 103-13.
- Yang T, Jiang Y, Hao Y, et al. Comparison of bisoprolol to a metoprolol CR/ZOK tablet for control of heart rate and blood pressure in mild-to-moderate hypertensive patients: the CREATIVE study. *Hypertens Res.* 2017; 40(1): 79-86.
- Gosse P, Roudaut R, Herrero G, Dallochio M. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (5): 145-50.
- Buhler FR, Berglund G, Anderson OK, et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986; 8 (11): 22-7.
- Kukes VG, Ostroumova OD, Mamaev VI, et al. Efficacy and safety of various beta-blockers in patients with isolated systolic hypertension and concomitant diabetes mellitus and obstructive pulmonary disease. *Ter. arch.* 2003; 75(8): 43-7. Russian (Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких. *Тер арх* 2003; 75(8): 43-7).
- Pucci G, Ranalli MG, Battista F, Schillaci G. Effects of β -Blockers With and Without Vasodilating Properties on Central Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials in Hypertension. *Hypertension.* 2016; 67(2): 316-24.
- Zhou WJ, Wang RY, Li Y, et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension. *PLoS One* 2013; 10; 8(9).
- Eguchi K, Hoshida S, Kario K. Effects of Celiprolol and Bisoprolol on Blood Pressure, Vascular Stiffness and Baroreflex Sensitivity. *Am J Hypertens.* 2015; 28(7): 858-67.
- Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Bogomaz AV. The fixed combination of bisoprolol and amlodipine neutralizes the effect of β -adrenoblocker on the indices of the central pulse wave in patients with arterial hypertension. *Kardiologiya* 2015; 12: 11-6. Russian (Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Богомаз АВ. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина нивелирует влияние β -адреноблокатора на показатели центральной пульсовой волны у больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2015; 12: 11-6).