



Клиническое применение фиксированной комбинации телмисартана и индапамида для лечения артериальной гипертензии. Резолюция Совета Экспертов

Конради А. О., Агеев Ф. Т., Галявич А. С., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ткачева О. Н.

Цель экспертного совета "Первый звездный дуэт телмисартана и индапамида в РФ", посвященного внедрению в клиническую практику новой фиксированной комбинации телмисартана и индапамида (таблетки с модифицированным высвобождением) — сформулировать экспертное мнение о потенциале применения новой фиксированной комбинации телмисартана и индапамида в лечении пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, телмисартан, индапамид, фиксированная комбинация, Телинстар.

Отношения и деятельность. Резолюция подготовлена при поддержке компании КРКА.

Конради А. О.* — д.м.н., профессор, академик РАН; зам. генерального директора по научной работе "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Агеев Ф. Т. — д.м.н., профессор, г.н.с. ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор Института клинической медицины, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Минздрава России (Пироговский

университет) — ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института НМФО ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Недошивин А. О. — д.м.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8892-6411, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Главный внештатный гериатр Минздрава России, директор ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4193-688X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ahleague@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, СД — сахарный диабет.

Рукопись получена 09.01.2025

Принята к публикации 13.01.2025



Для цитирования: Конради А. О., Агеев Ф. Т., Галявич А. С., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ткачева О. Н. Клиническое применение фиксированной комбинации телмисартана и индапамида для лечения артериальной гипертензии. Резолюция Совета Экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):6249. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6249. EDN RAPVSZ

Clinical use of a fixed-dose combination of telmisartan and indapamide in hypertension. Expert Council resolution

Konradi A. O., Ageyev F. T., Galyavich A. S., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Tkacheva O. N.

The aim of the expert council "First star duo of telmisartan and indapamide in the Russian Federation", dedicated to the introduction of a new fixed-dose combination of telmisartan and indapamide (modified-release tablets) into clinical practice was to formulate an expert opinion on the potential use of novel fixed-dose combination of telmisartan and indapamide in the treatment of hypertensive patients.

Keywords: hypertension, telmisartan, indapamide, fixed-dose combination, Telnistar.

Relationships and Activities. The resolution was supported by KRKA.

Konradi A. O.* ORCID: 0000-0001-8169-7812, Ageyev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768,

Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X.

*Corresponding author:
ahleague@mail.ru

Received: 09.01.2025 **Accepted:** 13.01.2025

For citation: Konradi A. O., Ageyev F. T., Galyavich A. S., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Tkacheva O. N. Clinical use of a fixed-dose combination of telmisartan and indapamide in hypertension. Expert Council resolution. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):6249. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6249. EDN RAPVSZ

Совет экспертов "Первый звездный дуэт телмисартана и индапамида в РФ", посвященный внедрению в клиническую практику новой фиксированной комбинации телмисартана и индапамида (таблетки с модифицированным высвобождением), состоялся 30 марта 2024г в г. Москве.

Цель экспертного совета — сформулировать экспертное мнение о потенциале применения новой фиксированной комбинации телмисартана и индапамида в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Советом экспертов сформулированы 5 ключевых положений.

1. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов являются важным инструментом для достижения и поддержания целевого артериального давления — основополагающего фактора снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также для повышения приверженности пациентов к антигипертензивной терапии. Фиксированные комбинации используются на всех этапах лечения АГ (как в качестве стартовой терапии, так и в качестве стратегии длительного лечения)

В соответствии с современными клиническими рекомендациями большинству пациентов в качестве стартовой терапии рекомендуется назначение комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком или дигидропиридиновым антагонистом кальция [1, 2]. При этом предпочтительно назначение двух препаратов в одной таблетке (фиксированной комбинации) как стратегии, позволяющей быстрее достигать целевого артериального давления (АД), обеспечивать длительный стабильный контроль АД, снижать риск сердечно-сосудистых событий в большей степени, чем при лечении свободной комбинацией антигипертензивных препаратов. Фиксированные комбинации могут использоваться как стратегия усиления монотерапии без увеличения количества принимаемых пациентом таблеток. Фиксированные комбинации удобнее для пациентов, обеспечивают более высокую приверженность к длительной антигипертензивной терапии [1, 2].

2. Блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II — обоснованный базис фиксированной комбинации лекарственных препаратов для лечения АГ

В качестве базиса фиксированной комбинации большинству пациентов назначается блокатор ренин-ангиотензиновой системы. Блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II (БРА) имеют более благоприятный профиль переносимости при АГ по сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, тогда как существенных различий по способности снижать риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неосложнённой АГ не выявлено [3].

БРА обладают рядом дополнительных частично АД-независимых эффектов, важных для прогноза пациента с АГ при длительной антигипертензивной терапии. БРА способны снижать риск развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера, замедлять снижение когнитивных функций у пожилых пациентов с АГ [4-7]. Кроме того, лечение БРА ассоциировано со снижением риска переломов, в т.ч. проксимального отдела бедренной кости [8], что также немаловажно в пожилом и старческом возрасте.

3. Фиксированные комбинации БРА с диуретиком пролонгированного высвобождения — новая опция антигипертензивной терапии

Все БРА, зарегистрированные для применения в Российской Федерации, доступны в виде фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом за исключением азилсартана медоксомила, представленного в виде фиксированной комбинации с хлорталидом. Новая фиксированная комбинация телмисартана и индапамида (Телинстар, КРКА) является первой и единственной фиксированной комбинацией БРА с индапамидом, доступной в Российской Федерации.

4. Потенциал клинической эффективности фиксированной комбинации телмисартана и индапамида складывается из антигипертензивной эффективности и органопротективного действия компонентов, их способности снижать риск сердечно-сосудистых исходов при благоприятном профиле безопасности и переносимости

Телмисартан — самый липофильный представитель класса сартанов, что обеспечивает не только системную, но и тканевую блокаду ренин-ангиотензиновой системы и плейотропный эффект. Высокая липофильность обеспечивает органопротективные свойства телмисартана, что крайне важно для коморбидных пациентов с АГ, сахарным диабетом (СД), инфарктом, инсультом в анамнезе.

При однократном применении в сутки телмисартан эффективно снижает клиническое и амбулаторное АД, обеспечивает контроль АД в ранние утренние часы, снижает вариабельность АД, в исследованиях с использованием суточного мониторирования АД демонстрирует длительность эффекта, превышающую 24 ч. Начало антигипертензивного эффекта отмечается уже через 3 часа после первого приема телмисартана.

Телмисартан является блокатором АТ-1 рецепторов, особенностью которого является наиболее выраженный агонизм рецепторов PPAR-γ (peroxisome proliferator activated receptor-γ) — центрального регулятора метаболизма инсулина и глюкозы, повышающего чувствительность тканей к инсулину, что усиливает благоприятный метаболический и органопротективный профиль препарата [9, 10].

Органопротективные эффекты телмисартана продемонстрированы в ряде исследований. Телмисартан

Таблица 1

**Клинические ситуации, в которых потенциально полезно применение
фиксированной комбинации телмисартана и индапамида**

Особая клиническая ситуация	Обоснование
Любая стадия АГ без коморбидности	Многочисленные исследования телмисартана и индапамида у пациентов с разной степенью повышения АД с и без поражения органов-мишеней и с разным риском развития ССЗ
Пациенты с метаболическим синдромом, сахарным диабетом	Документированный благоприятный метаболический профиль обоих компонентов. Доказанный потенциал телмисартана для уменьшения инсулинорезистентности и профилактики сахарного диабета
Изолированная систолическая АГ	В исследованиях ONTARGET, X-CELLENT, HYVET продемонстрировано достоверное уменьшение пульсового АД, улучшение эластичности крупных артерий
Пациенты с ГЛЖ	Доказанный регресс ГЛЖ и улучшение диастолической функции левого желудочка при использовании каждого из компонентов комбинации
Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, включая пациентов с анамнезом ишемической болезни сердца, инсульта/транзиторной ишемической атаки, заболеваниями периферических артерий	В исследованиях ONTARGET, PATS, PROGRESS было продемонстрировано снижение риска основных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных исходов у пациентов высокого риска
Пациенты с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка	Высокий антигипертензивный потенциал комбинации для достижения стабильного контроля АД. Доказанный регресс ГЛЖ и улучшение диастолической функции левого желудочка при использовании каждого из компонентов комбинации. Способность каждого из компонентов комбинации снижать артериальную ригидность
Пациенты с хронической болезнью почек и скоростью клубочковой фильтрации >30 мл/мин/ $1,73$ м ² *	Документированный регресс альбуминурии при использовании каждого из компонентов. Преимущественное выведение телмисартана через печень. Сбалансированный путь выведения индапамида
Пациенты пожилого возраста	Оба компонента хорошо изучены в популяции "крепких" пациентов пожилого возраста, включая пациентов с изолированной систолической АГ. При использовании комбинации следует соблюдать основные принципы мониторинга гериатрического статуса, включая оценку ортостатического изменения уровня АД, риска падений, когнитивных нарушений и других гериатрических синдромов

Примечание: * — при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/ $1,73$ м² рекомендуется применение петлевых диуретиков.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

уменьшал артериальную жесткость у пациентов с и без АГ, с и без СД, с и без хронической болезни почек, а также превосходил ряд других блокаторов ренин-ангиотензиновой системы по способности уменьшать гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) [9]. Кроме того, телмисартан имеет наибольший индекс сглаживания в сравнении с другими сартанами. Индекс сглаживания отражает равномерность антигипертензивного эффекта, коррелирует с регрессом массы левого желудочка и является предиктором изменения толщины стенки сонной артерии. Нефропротективный потенциал препарата документирован в ряде исследований у пациентов с и без АГ, а также с наличием или отсутствием СД [9].

В исследовании ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) телмисартан продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с рамиприлом в отношении снижения риска основных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных исходов у пациентов высокого риска [11]. Исследования с использованием телмисартана и оценкой жестких

конечных точек включали наибольшее количество пациентов по сравнению с другими представителями класса и внесли большой вклад в формирование экспертной позиции о месте сартанов в лечении АГ. По совокупности результатов клинических исследований для телмисартана зарегистрировано показание "для снижения смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической болезнью сердца, инсультом или поражением периферических артерий в анамнезе".

Индапамид хорошо изучен как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии в больших и разнообразных популяциях пациентов, включая пациентов 80 лет и старше. Результаты не прямых сравнений индапамида, гидрохлоротиазида и хлорталидона указывают на его более благоприятный метаболический профиль в отношении риска развития гипокалиемии, гиперурикемии, нарушений углеводного и липидного обмена [12, 13]. Для индапамида убедительно документированы органопротективные свойства: в исследовании LIVE препарат превзошел ингибитор ангиотензинпревращающего

фермента эналаприл в отношении регресса ГЛЖ [14], в исследовании NESTOR индапамид достоверно снижал альбуминурию у пациентов с СД 2 типа по сравнению с эналаприлом [15], в исследовании X-CELLENT индапамид уменьшал пульсовое АД, улучшал эластичность крупных артерий и не уступал амлодипину и кандесартану при лечении больных с изолированной систолической АГ [16]. Индапамид (в т.ч. в комбинации с периндоприлом) эффективно снижал риск повторного инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, в исследованиях PATS и PROGRESS [17, 18]. В единственном рандомизированном клиническом исследовании HYVET у пациентов старше 80 лет индапамид продемонстрировал способность снижать риск основных сердечно-сосудистых событий и общую смертность [19].

5. Применение фиксированной комбинации телмисартана и индапамида в особых клинических ситуациях

Фиксированная комбинация телмисартана и индапамида может применяться в широких популяциях

пациентов как с неосложненной, так и осложненной АГ (табл. 1).

Заключение

Появление первой в России фиксированной комбинации телмисартана и индапамида расширяет возможности эффективной и безопасной терапии для большинства пациентов с АГ, в т.ч. с коморбидностью. Свойства молекул телмисартана и индапамида пролонгированного действия могут обеспечивать стойкий контроль АГ при хорошей переносимости терапии. Появление новой уникальной комбинации открывает широкие возможности для перевода на фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов как пациентов, уже получающих сартаны и индапамид в качестве свободных комбинаций, так и для широкого назначения стартовой терапии перечисленных целевых групп.

Отношения и деятельность. Резолюция подготовлена при поддержке компании КРКА.

Литература/References

- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN GUEWLU.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
- Chen R, Suchard MA, Krumholz HM, et al. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. Hypertension. 2021;78(3):591-603. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667.
- Larsson SC, Markus HS. Does Treating Vascular Risk Factors Prevent Dementia and Alzheimer's Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2018;64(2):657-68. doi:10.3233/JAD-180288.
- Adesuyan M, Jani YH, Alsugeir D, et al. Antihypertensive Agents and Incident Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(4):715-24. doi:10.14283/jpad.2022.77.
- Hu W, Li Y, Zhao Y, et al. Telmisartan and Rosuvastatin Synergistically Ameliorate Dementia and Cognitive Impairment in Older Hypertensive Patients With Apolipoprotein E Genotype. Front Aging Neurosci. 2020;12:154. doi:10.3389/fnagi.2020.00154.
- Zhang P, Hou Y, Tu W, et al. Population-based discovery and Mendelian randomization analysis identify telmisartan as a candidate medicine for Alzheimer's disease in African Americans. Alzheimers Dement. 2023;19(5):1876-87. doi:10.1002/alz.12819.
- Wu J, Wang M, Guo M, et al. Angiotensin Receptor Blocker is Associated with a Lower Fracture Risk: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Clin Pract. 2022;2022:7581110. doi:10.1155/2022/7581110.
- Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S, et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:113-33. doi:10.2147/vhrm.s7857.
- Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, et al. Anti-Diabetic Effect of Telmisartan Through its Partial PPAR γ -Agonistic Activity. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:3627-35. doi:10.2147/DMSO.S265399.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-59.
- Ernst ME, Fravel MA. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. Am J Hypertens. 2022;35(7):573-86. doi:10.1093/ajh/hpac048.
- DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. Future Cardiol. 2015;11(2):203-17. doi:10.2217/fca.14.83.
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. Journal of Hypertension. 2000;18(10):1465-75.
- Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR* study. Journal of Hypertension. 2004;22(8):1613-22. doi:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
- London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. Am J Hypertens. 2006;19(1):113-21. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.06.027.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
- Chalmers J, Mourad JJ, Brzozowska-Villatte R, et al. Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. J Hypertens. 2023;41(3):508-15. doi:10.1097/HJH.000000000000336.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358:1887-98. doi:10.1056/NEJMoa08013.