

Сартаны в лечении артериальной гипертензии: фокус на телмисартан и азилсартан

В.Д. Закиев[✉], Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева

ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является одним из основных патогенетических механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. В данной статье рассматривается роль телмисартана и азилсартана как самых сильных сартанов по своему антигипертензивному эффекту в современной кардиологической практике. Азилсартан и в особенности телмисартан обладают выраженной органопротекцией и превосходят другие антигипертензивные средства в отношении снижения артериального давления. Однако влияние азилсартана на жесткие конечные точки не изучалось, в то время как эффективность телмисартана оценивалась во множестве клинических исследований, включая 3 крупных рандомизированных клинических исследования с участием нескольких тысяч пациентов. В статье также представлены расчеты, свидетельствующие об экономической эффективности телмисартана по сравнению с азилсартаном.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, телмисартан, азилсартан, фармакоэкономика

Для цитирования: Закиев В.Д., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Сартаны в лечении артериальной гипертензии: фокус на телмисартан и азилсартан. Терапевтический архив. 2023;95(9):810–817. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202423

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Sartans in the treatment of arterial hypertension: focus on telmisartan and azilsartan.

A review

Vadim D. Zakiev[✉], Yulia V. Kotovskaya, Olga N. Tkacheva

Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The activity of the renin-angiotensin-aldosterone system is one of the main pathogenetic mechanisms underlying cardiovascular diseases at all stages of the cardiovascular continuum. This article discusses the role of telmisartan and azilsartan as the most powerful sartans in modern cardiology. Azilsartan and especially telmisartan have a significant organoprotection and are superior to other antihypertensive drugs in terms of lowering blood pressure. However, the effect of azilsartan on hard endpoints has not been studied while the efficacy of telmisartan on hard endpoints has been evaluated in plenty clinical trials including 3 large randomized clinical trials with several thousand patients. The article also presents calculations showing the better cost-effectiveness of telmisartan compared to azilsartan.

Keywords: arterial hypertension, telmisartan, azilsartan, pharmacoeconomics

For citation: Zakiev VD, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. Sartans in the treatment of arterial hypertension: focus on telmisartan and azilsartan. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(9):810–817. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202423

Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является одним из основных патогенетических механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, в связи с чем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), или сартаны, являются важными компонентами лечения ССЗ [1]. Первый БРА, используемый в клинической практике, – лозартан – открыт в 1986 г. и применяется в клинике с 1995 г. [2]. В настоящее время в России помимо лозартана зарегистрировано еще 8 пред-

ставителей этого класса: азилсартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, телмисартан, фимасартан, эпросартан [3].

Различные метаанализы показали эффективность сартанов не только для снижения уровня систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), но и для уменьшения риска сердечно-сосудистых событий и смерти, инсультов [4–7]. Кроме этого, БРА превосходят другие классы гипотензивных лекарственных средств (ЛС) по способности снижать массу миокарда левого желудочка, что также отражается

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Закиев Вадим Дмитриевич – мл. науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: zakiev739@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4027-3727

Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0002-1628-5093

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0002-4193-688X

[✉]Vadim D. Zakiev. E-mail: zakiev739@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4027-3727

Yulia V. Kotovskaya. ORCID: 0000-0002-1628-5093

Olga N. Tkacheva. ORCID: 0000-0002-4193-688X

на исходах [8]. Сартаны и ИАПФ обладают сопоставимой эффективностью по снижению риска сердечно-сосудистых событий [9, 10]. Использование сартанов может ассоциироваться с более низким риском смерти у пациентов с острой почечной недостаточностью [11] и более низким риском острого почечного повреждения у пациентов после большого оперативного вмешательства [12].

Безусловно, речь идет о класс-эффектах сартанов, однако между ними имеются клинико-фармакологические различия, которые определяют их эффективность и выбор терапии в конкретном случае. В данной статье речь пойдет о двух лидерах по антигипертензивному эффекту среди сартанов – телмисартане и азилсартане.

Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики телмисартана и азилсартана

Механизм действия всех сартанов схожий: ингибирование рецепторов к ангиотензину (АТ) 1-го типа. Средство телмисартана и азилсартана к АТ-рецепторам 1-го типа значительно больше сродства к АТ-рецепторам 2-го типа и больше, чем у лозартана [13]. Кроме этого, телмисартан и азилсартан превосходят другие сартаны по силе связывания с АТ-рецепторами. В эксперименте установлено, что потенциал ингибирования связывания АТ с рецептором у азилсартана и телмисартана в несколько раз выше, чем у ирбесартана [14].

Помимо воздействия на рецепторы к АТ телмисартан является частичным агонистом PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) – центрального регулятора метаболизма инсулина и глюкозы, повышающего чувствительность тканей к инсулину. Вследствие стимулирующего эффекта повышается плазменный уровень адипонектина, уменьшается выраженность жирового стеатоза печени, дислипидемии. Кроме того, описаны противовоспалительные эффекты сартанов, реализующиеся посредством снижения уровня провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 в плазме пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) [15, 16]. Имеются данные, что телмисартан уменьшает инсулинорезистентность [17–19] и висцеральный жир [18, 20]. Данные метаанализа N. Suksomboon и соавт. свидетельствуют о более значимом влиянии телмисартана по сравнению с другими сартанами на улучшение чувствительности к инсулину у пациентов с АГ и резистентностью к инсулину или СД, что подтверждает снижение уровня глюкозы в плазме натощак и повышение уровня адипонектина [21]. По данным другого метаанализа, телмисартан связан со статистически значимым снижением процентных изменений уровней инсулина и HOMA-IR по сравнению с другими гипотензивными ЛС [22].

Телмисартан является активным веществом. Начало антигипертензивного действия отмечается в течение 3 ч после первого приема телмисартана. Эффект препарата сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч¹. Телмисартан имеет больший индекс сглаживания по сравнению с другими сартанами (рис. 1) [23]. Индекс сглаживания позволяет оценить как степень суточного снижения артериального давления (АД), так и характер его распределения в течение всего периода регистрации АД. Чем эффективнее и постояннее терапевтический эффект

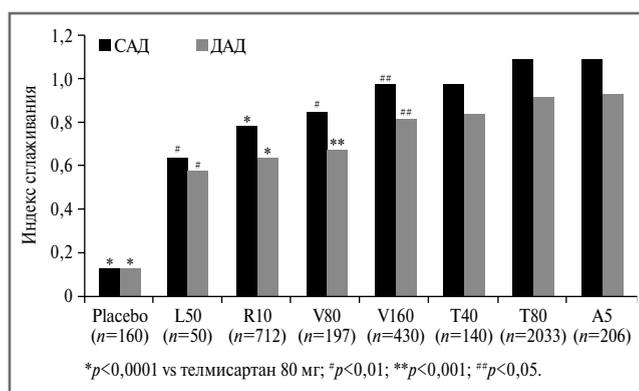


Рис. 1. Сравнение 24-часовых индексов сглаживания амбулаторных САД и ДАД для семи антигипертензивных ЛС и плацебо. Данные основаны на девяти исследованиях с участием 3928 пациентов, получавших монотерапию. А5 – амлодипин 5 мг; L50 – лозартан 50 мг; R10 – рамиприл 10 мг; T40 – телмисартан 40 мг; T80 – телмисартан 80 мг; V80 – валсартан 80 мг; V160 – валсартан 160 мг [23].

Fig. 1. Comparison of 24-hour out-patient systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) smoothness indices for seven antihypertensive drugs and placebo. Data are based on nine studies involving 3,928 subjects receiving monotherapy.

A5 – amlodipine 5 mg; L50 – losartan 50 mg; R10 – ramipril 10 mg; T40 – telmisartan 40 mg; T80 – telmisartan 80 mg; V80 – valsartan 80 mg; V160 – valsartan 160 mg [23].

в течение интервала дозирования (т.е. чем больше среднее снижение АД и чем меньше межчасовые различия в снижении АД, вызванном лечением), тем выше значение индекса. Значение индекса сглаживания больше 1 указывает на значительное, при этом постоянное снижение АД. Также показано, что индекс сглаживания коррелирует с регрессией массы левого желудочка и является независимым предиктором изменений толщины стенки сонной артерии, вызванных антигипертензивной терапией [23, 24]. Данных о значении индекса сглаживания азилсартана в опубликованной литературе не обнаружено.

Азилсартан в России представлен в форме азилсартана медоксомила, который является пролекарством. После приема внутрь азилсартана медоксомил во время абсорбции из желудочно-кишечного тракта карбоксиметиленбутенолидазой превращается в активный метаболит азилсартан².

Согласно инструкции по медицинскому применению и телмисартан, и азилсартан применяются 1 раз в сутки, что обеспечивает контроль АД на протяжении суток. Однако при этом период полувыведения телмисартана в 2 раза больше азилсартана и составляет около 24 ч, что обеспечивает стойкий клинический эффект на протяжении более чем суток¹.

Телмисартан почти полностью имеет печеночный путь выведения в отличие от азилсартана, у которого 42% составляет почечный клиренс (табл. 1). Такое различие в фармакокинетике делает возможным применение телмисартана у пациентов с хронической болезнью почек, за исключением тяжелой хронической болезни почек.

¹Инструкция по медицинскому применению Телмиста®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8ff3da6e-19c8-4227-bc1e-7bf27aea3e89. Ссылка активна на 15.07.2023.

²Инструкция по медицинскому применению Эдарби®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d7711d78-8703-4718-b975-a6530c7964da. Ссылка активна на 15.07.2023.

Таблица 1. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности сартанов на основе инструкции по медицинскому применению**Table 1. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of sartans based on the product information**

МНН	Доза, мг	Кратность приема, раз в сутки	Биодоступность, %	Распределение	$T_{1/2}$, ч	T_{max} , ч	Выведение печень/почки, %
Телмисартан	40–80	1	50	500 л	>20	3	98/0
Азилсартана медоксомил	20–80	1	60	16 л	11	1,5–3	55/42
Кандесартана цилекситил	8–32	1	40	0,1 л/кг	9	3–4	66/33
Эпросартан	600	1	13	13 л	5–9	1–2	90/7
Ирбесартан	150–300	1	60–80	53–93 л	1–15	1,5–2	80/20
Лозартан	12,5–150	1	33	34 л	6–9	3–4	58/35
Олмесартана медоксомил	10–40	1	26	16–29 л	10–15	2	60/40
Валсартан	40–320	1 или 2 в зависимости от показания	23	17 л	7	2–4	83/13

Примечание. $T_{1/2}$ – период полувыведения (ч), T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови (ч).

Важным свойством ЛС является липофильность, т.е. способность ЛС проникать через клеточные мембраны и, соответственно, влиять на такие процессы, как абсорбция при пероральном приеме или проникновение в ткани, включая головной мозг [25]. Все сартаны являются липофильными агентами, однако телмисартан – самый липофильный из них [26]. Липофильность является важным фактором, обеспечивающим не только системную, но и местную (тканевую) блокаду ренин-ангиотензиновой системы, плейотропные эффекты ЛС. Выраженная липофильность обеспечивает органопротективные свойства телмисартана, что особенно важно у коморбидных пациентов с СД, АГ, перенесенным инфарктом или инсультом.

Антигипертензивная эффективность телмисартана и азилсартана

Основное показание для использования как телмисартана, так и азилсартана – это АГ. Оба международных непатентованных наименования (МНН) превосходят по эффективности большинство ИАПФ. В исследовании PRISMA I, проведенном в Европе и Южной Африке, телмисартан обеспечивал лучший контроль АД по сравнению с рамиприлом. Примечательно, что эта разница наблюдалась на протяжении всех периодов 24-часового интервала дозирования и приводила к большему снижению САД и ДАД в течение последних 6 ч ($p < 0,001$) [27]. Влияние ЛС на снижение АД в течение последних 6 ч режима дозирования особенно важно, так как именно в эти часы пациенты находятся в зоне повышенного риска сердечно-сосудистых событий. Похожие результаты зарегистрированы и в исследовании PRISMA II (США и Канада) [28]. Объединенный анализ исследований PRISMA I и II также показал, что снижение среднего 24-часового САД и ДАД оказалось значительно выше при приеме телмисартана, чем при приеме рамиприла (-14,1/-9,6 мм рт. ст. против -11,1/-7,2 мм рт. ст. соответственно), а также отмечалось превосходство телмисартана над рамиприлом в течение последних 6 ч режима дозирования: разница – 4,8/3,3 мм рт. ст. ($p \leq 0,0001$) [29]. Телмисартан в целом лучше рамиприла влиял на вариабельность АД [30]. Похожие результаты получены при сравнении телмисартана с лизиноприлом как в монотера-

пии, так и в составе комбинированной терапии с гидрохлортиазидом, при этом отмечалось меньшее количество побочных эффектов в группе телмисартана [31]. Телмисартан по данным ряда метаанализов также превосходил некоторые другие сартаны по антигипертензивному эффекту [32–36]. Помимо этого телмисартан по влиянию на величину утреннего подъема АД не уступал амлодипину (рис. 2) [33, 37, 38], обладающему наибольшей доказательной базой в плане вариабельности АД и, соответственно, утренних подъемов АД [39–41]. Величина утреннего подъема АД – важный показатель, поскольку имеется связь между величиной утреннего подъема АД и возникновением сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. По данным метаанализа, в утренние часы (между 06:00 и 12:00) относительный риск острого инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти на 40 и 29% соответственно выше по сравнению с остальной частью дня [42], а инсульта – на 39% [43].

В исследовании G. Vönnner и соавт. ($n=884$) азилсартан так же, как и телмисартан, превосходил рамиприл в плане снижения АД [44]. По данным регистра EARLY в группе азилсартана отмечалось больше пациентов, достигших целевых значений АД < 140/90 мм рт. ст., по сравнению с ИАПФ (61,1% против 56,4%; $p < 0,05$) [45]. Азилсартан также превосходит другие БРА в способности снижать АД. Это подтверждается данными как отдельных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [46–50], так и метаанализов [35, 51–55]. В прямых сравнениях телмисартана и азилсартана в группе азилсартана отмечалось более значимое снижение АД. Например, в исследовании M. Garg и соавт. несмотря на то, что телмисартан снижал АД в большей степени через 4 нед (-32,4±0,21 мм рт. ст. против -30,69±0,33 мм рт. ст.; $p < 0,0001$), через 12 нед в группе азилсартана отмечалось более значимое снижение АД (-39,69±1,09 мм рт. ст. против -36,84±1,07 мм рт. ст.; $p < 0,0001$) [56]. Вместе с тем в ряде других исследований снижение АД оказалось сопоставимо в группах телмисартана и азилсартана в эквивалентных дозах (рис. 3) [57–60]. Таким образом, основываясь на всех доступных данных, можно заключить, что азилсартан и телмисартан имеют сопоставимую антигипертензивную эффективность.

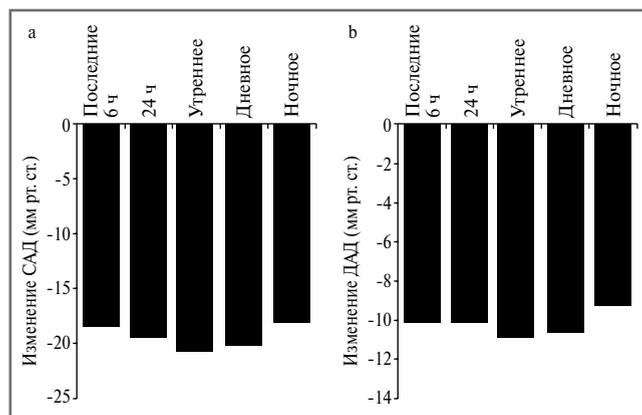


Рис. 2. Средние изменения уровня АД от исходного уровня через 14 нед в разные периоды дня в (а) САД и (б) ДАД при приеме телмисартана 80 мг плюс гидрохлоротиазид 12,5 мг; $n=448$ (рис. адаптирован из статьи S. Neldam и соавт. [37]).

Fig. 2. Mean changes from baseline at 14 weeks at different times of the day in (a) SBP and (b) DBP with telmisartan 80 mg plus hydrochlorothiazide 12.5 mg; $n=448$ (Figure adapted from S. Neldam et al. [37]).

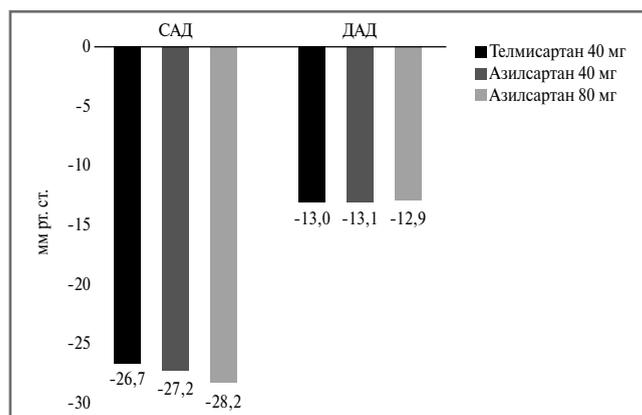


Рис. 3. Сравнительный эффект телмисартана и азилсартана на снижение САД и ДАД через 6 нед по сравнению с исходным. Значение p (для САД и ДАД): телмисартан 40 мг против азилсартан 40 мг $>0,05$, телмисартан 40 мг против азилсартан 80 мг $>0,05$ [57].

Fig. 3. Comparative effect of telmisartan and azilsartan on the decrease from baseline in SBP and DBP at 6 weeks. p -Value for SBP and DBP: telmisartan 40 mg vs. azilsartan 40 mg >0.05 , telmisartan 40 mg vs. azilsartan 80 mg >0.05 [57].

Органопротективные эффекты телмисартана и азилсартана

Наиболее широко подтверждены органопротективные свойства телмисартана. Он оказывает существенное влияние на поражение органов-мишеней. Например, в исследовании ONTARGET телмисартан приводил к значимому регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) [61]. Имеются данные, что телмисартан уменьшает ГМЛЖ в большей степени, чем рамиприл [62] и карведилол [63]. В исследовании TRANSCEND в группе телмисартана отмечалась меньшая частота новых случаев ГЛЖ на 37% по сравнению с плацебо [64]. Кроме этого, на фоне приема

телмисартана отмечается уменьшение сосудистой жесткости [65]. Телмисартан обладает выраженными нефропротективными свойствами. По данным метаанализа 20 РКИ с участием большого числа пациентов с СД, телмисартан показал эффективность в снижении и профилактике протеинурии. Телмисартан в большей степени снижал альбуминурию и отношение альбумина к креатинину в моче по сравнению с другими БРА, ИАПФ и другими антигипертензивными препаратами [66]. Нефропротективный эффект отмечался даже у нормотензивных пациентов с СД [67]. Имеются данные о том, что телмисартан снижал риск развития деменции у пациентов с АГ и СД по сравнению с другими БРА [68].

По данным небольшого исследования, азилсартан так же, как и телмисартан, снижает ГМЛЖ [69] и обладает нефропротективными свойствами [70, 71]. Например, по данным крупного многоцентрового наблюдательного исследования, выполненного на территории России и Казахстана, у пациентов с исходной скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² установлено статистически значимое увеличение скорости клубочковой фильтрации по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$) [71]. Таким образом, данные об органопротективных свойствах азилсартана ограничены небольшим количеством исследований.

Влияние телмисартана и азилсартана на жесткие конечные точки

Несмотря на существенное снижение азилсартаном АД, превосходящее другие антигипертензивные ЛС, влияние азилсартана на жесткие конечные точки не изучалось. Влияние телмисартана на жесткие конечные точки оценивалось в 3 крупных РКИ: ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) [72], Telmisartan Randomized Assessment Study in aCE-iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) [64] и PReventiOn regimen For Effectively avoiding Second Strokes (PROFESS) [73].

В исследовании ONTARGET телмисартан среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска оказался не хуже рамиприла в отношении первичной конечной точки (комбинированная конечная точка, состоящая из сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности) и комбинированной конечной точки, состоящей из сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта [72]. Эта конечная точка соответствовала первичной конечной точке в исследовании рамиприла против плацебо – HOPE [74]. Следует отметить, что рамиприл в какой-то степени считается эталонным ИАПФ ввиду его достаточной и стабильной эффективности в исследовании HOPE среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и др.) [74]. В исследовании TRANSCEND включались пациенты с переносимостью ИАПФ и высоким сердечно-сосудистым риском, которые рандомизированы в группу телмисартана и плацебо. В результате этого исследования отмечалось статистически значимое снижение риска конечной точки, соответствующей первичной конечной точке исследования HOPE (относительный риск – ОР 0,87, 95% доверительный интервал – ДИ 0,76–1,00; $p=0,048$) [64]. В исследовании PROFESS среди 20 332 пациентов с ишемическим инсультом телмисартан показал статистически незначимое снижение повторного инсульта по сравнению

Таблица 2. Затраты на терапию лекарственными препаратами телмисартана и азилсартана медоксомила
Table 2. Costs of therapy with telmisartan and azilsartan medoxomil

МНН	Торговое название	Форма выпуска	Средняя цена за 1 упаковку*, руб.	Стоимость 1 мг, руб.	Снижение САД по сравнению с исходным через 12 нед**, мм рт. ст.	Средняя доза в исследовании**, мг	Суммарная доза за 12 нед, мг	Доза препарата на снижение 1 мм рт. ст. через 12 нед, мг	Стоимость снижения САД на 1 мм рт. ст., руб.
Телмисартан 40 мг	Телмиста®, КРКА	Таблетки п/обл 40 мг №28	373,93	0,33	-36,84±1,07	55,2	4636,8	125,9	41,6
Азилсартана медоксомил 40 мг	Эдарби®, АО Нижфарм	Таблетки п/обл 40 мг №28	873,14	0,78	-39,69±1,09	51,6	4334,4	109,2	85,2
Телмисартан 80 мг	Телмиста®, КРКА	Таблетки п/обл 80 мг №28	513,97	0,23	-36,84±1,07	55,2	4636,8	125,9	29,0
Азилсартана медоксомил 80 мг	Эдарби®, АО Нижфарм	Таблетки п/обл 80 мг №28	1336,16	0,6	-39,69±1,09	51,6	4334,4	109,2	65,5

Примечание. П/обл – покрытие пленочной оболочкой; * по данным интернет-ресурса с открытым доступом www.pharmindex.ru на 15.07.2023; ** по данным исследования M. Garg и соавт. [56].

с плацебо (ОР 0,95; 95% ДИ 0,86–1,04), а также комбинированной конечной точки, состоящей из смерти от сердечно-сосудистых причин, повторного инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности (ОР 0,94, 95% ДИ 0,87–1,01) [73]. Предварительно запланированный анализ объединенных данных исследований PROfESS и TRANSCEND продемонстрировал значимое снижение риска комбинированной конечной точки, состоящей из смерти от ССЗ, инфаркта миокарда и инсульта (ОР 0,91, 95% ДИ 0,85–0,98; $p=0,013$) у пациентов, получавших телмисартан, по сравнению с плацебо [73].

Таким образом, данные клинических исследований свидетельствуют о том, что у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска независимо от уровня АД телмисартан уменьшает риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо и не хуже рамиприла. Учитывая более значимое снижение АД и меньшую частоту побочных эффектов по сравнению с рамиприлом, телмисартан является более предпочтительным средством.

Телмисартан и азилсартан в клинической практике

Исходя из представленных данных, мы видим, что телмисартан и азилсартан являются самыми сильными сартанами в отношении их гипотензивного эффекта. Использование более сильных сартанов – телмисартана и азилсартана – выглядит интересной стратегией для достижения строгих целевых значений АД. Однако с точки зрения доказательной медицины использование телмисартана более оправданно ввиду наличия доказательств его влияния на жесткие конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт и др.) [64, 72, 73]. Это факт отображен в расширении показаний для телмисартана в инструкции по медицинскому применению: в отличие от азилсартана, который зарегистрирован только для лечения эссенциальной гипертензии, телмисартан заре-

гистрирован также и для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости у взрослых пациентов с ССЗ атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических артерий) и/или у пациентов с СД 2-го типа с поражением органов-мишеней³.

С 2017 г. на российском фармацевтическом рынке имеются препараты телмисартана – Телмиста® (телмисартан), Телмиста® Н (фиксированная комбинация телмисартана и гидрохлоротиазида) и Телмиста® АМ (фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина), производитель АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения. Эффективность и безопасность лекарственных препаратов Телмиста® Н и Телмиста® АМ у пациентов с эссенциальной АГ в России продемонстрированы в крупном проспективном исследовании ON TIME ($n=13\ 647$) [75]. По произведенным нами расчетам, препарат Телмиста® обладает большей экономической эффективностью по сравнению с азилсартана медоксомилом (табл. 2). В основу расчетов взяты данные о снижении САД через 12 нед после начала терапии [56]. Для расчета использовались данные о средней стоимости препаратов интернет-ресурса с открытым доступом www.pharmindex.ru, актуальные на 15.07.2023. По результатам произведенных расчетов затраты на снижение 1 мм рт. ст. через 12 нед на терапии телмисартаном в 2 раза меньше, чем на терапии азилсартана медоксомилом. Это справедливо как для дозировки 40, так и 80 мг. Таким образом, мы видим, что применение препарата Телмиста® (телмисартан) имеет экономическое преимущество над Эдарби® (азилсартана медоксомил).

Заключение

Как известно, снижение САД на 10 мм рт. ст. ассоциировано со снижением риска развития ишемической болезни сердца на 20%, инсульта – на 17%, сердечной недостаточности – на 27% и смерти от любой причины – на 13% [76], поэтому достижение целевых значений АД у каждого па-

³Инструкция по медицинскому применению Телмиста®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8ff3da6e-19c8-4227-bc1e-7bf27aea3e89. Ссылка активна на 15.07.2023.

циента является важной задачей как отдельного врача, так и системы здравоохранения в целом. Сартаны – отличный инструмент для длительного управления АД ввиду их эффективности и хорошей переносимости, а телмисартан и азилсартан – лидеры по антигипертензивному эффекту среди блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Телмисартан обладает значительно большей доказательной базой, в том числе препарат Телмиста® (телмисартан КРКА) и его фиксированные комбинации широко изучены на российской популяции пациентов как в наблюдательном исследовании реальной клинической практики с участием более 13,5 тыс. пациентов [75], так и в рамках клинического исследования [77]. Расчет фармакоэкономических показателей продемонстрировал существенно большую доступность препарата Телмиста® по сравнению с Эдарби® (азилсартан), что в конечном итоге позволит обеспечить лучший контроль АД и снижение сердечно-сосудистого риска в Российской Федерации.

Таким образом, несмотря на то, что телмисартан и азилсартан сопоставимы по гипотензивному эффекту, телмисартан обладает большей доказательной базой в отношении органопroteкции и является более доступным антигипертензивным препаратом.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АТ – ангиотензин
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ЛС – лекарственное средство
МНН – международное непатентованное наименование
ОР – относительный риск
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mehta JK, Kaur G, Buttar HS, et al. Role of the renin-angiotensin system in the pathophysiology of coronary heart disease and heart failure: Diagnostic biomarkers and therapy with drugs and natural products. *Front Physiol.* 2023;14:1034170. DOI:10.3389/fphys.2023.1034170
- Bhardwaj G. How the antihypertensive losartan was discovered. *Expert Opin Drug Discov.* 2006;1(6):609-18. DOI:10.1517/17460441.1.6.609
- Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 15.07.2023 [State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 15.07.2023 (in Russian)].
- Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003;362(9395):1527-35. DOI:10.1016/s0140-6736(03)14739-3
- Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5(2):131-40. DOI:10.2165/00129784-200505020-00007
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665. DOI:10.1136/bmj.b1665
- Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, et al. Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(2):e1921618. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.21618
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003;115(1):41-6. DOI:10.1016/s0002-9343(03)00158-x
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(13):1474-82. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.058
- Wu VC, Lin YF, Teng NC, et al. Angiotensin II Receptor Blocker Associated With Less Outcome Risk in Patients With Acute Kidney Disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:714658. DOI:10.3389/fphar.2022.714658
- Yang SY, Huang TM, Lai TS, et al. Nsarf Study Group. Angiotensin II Receptor Blockers but Not Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Are Associated With a Reduced Risk of Acute Kidney Injury After Major Surgery. *Front Pharmacol.* 2021;12:662301. DOI:10.3389/fphar.2021.662301
- Zaiken K, Cheng JW. Azilsartan medoxomil: a new Angiotensin receptor blocker. *Clin Ther.* 2011;33(11):1577-89. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.10.007
- Ojima M, Igata H, Tanaka M, et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;336(3):801-8. DOI:10.1124/jpet.110.176636
- Westerink J, Visseren F. Cardiovascular Pharmacological and nonpharmacological interventions to influence adipose tissue function. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10(13):18. DOI:10.1186/1475-2840-10-13
- 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
- Benndorf RA, Rudolph T, Appel D, et al. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. *Metabolism.* 2006;55(9):1159-64. DOI:10.1016/j.metabol.2006.04.013

18. Usui I, Fujisaka S, Yamazaki K, et al. Telmisartan reduced blood pressure and HOMA-IR with increasing plasma leptin level in hypertensive and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):210-4. DOI:10.1016/j.diabres.2006.11.014
19. Kiyici S, Guclu M, Budak F, et al. Even Short-Term Telmisartan Treatment Ameliorated Insulin Resistance But Had No Influence on Serum Adiponectin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2019;17(3):167-72. DOI:10.1089/met.2018.0129
20. Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T. Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2007;25(4):841-8. DOI:10.1097/HJH.0b013e3280287a83
21. Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(3):319-27. DOI:10.1111/j.1365-2710.2011.01295.x
22. Takagi H, Umemoto T; All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence Group. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan versus active controls for insulin resistance in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(8):578-92. DOI:10.1016/j.jash.2014.05.006
23. Parati G, Schumacher H, Bilo G, Mancia G. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens.* 2010;28(11):2177-83. DOI:10.1097/HJH.0b013e32833e1150
24. Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination. *Hypertens Res.* 2014;37(3):187-93. DOI:10.1038/hr.2013.145
25. Liu X, Chen C, Smith BJ. Progress in brain penetration evaluation in drug discovery and development. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;325(2):349-56. DOI:10.1124/jpet.107.130294
26. Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type I receptor antagonists. *Pharmacol Rev.* 2013;65:809-48. DOI:10.1124/pr.112.007278
27. Williams B, Gosse P, Lowe L, et al. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens.* 2006;24:193-200. DOI:10.1097/01.hjh.0000194364.11516.ab
28. Lacourcière Y, Neutel JM, Davidai G, et al. 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. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.10.001
29. Gosse P, Neutel JM, Schumacher H, et al. The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *Blood Press Monit.* 2007;12:141-7. DOI:10.1097/MBP.0b013e3280b10bbd
30. Gosse P, Schumacher H. Effect of telmisartan vs. ramipril on 'dipping' status and blood pressure variability: pooled analysis of the PRISMA studies. *Hypertens Res.* 2014;37(2):151-7. DOI:10.1038/hr.2013.121
31. 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. DOI:10.1097/00045391-199905000-00007
32. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan versus losartan for reduction of ambulatory blood pressure. *Hypertens Res.* 2013;36(11):959-66. DOI:10.1038/hr.2013.78
33. Neutel J, Smith DH. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5(1):58-63. DOI:10.1111/j.1524-6175.2003.01612.x
34. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al.; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res.* 2013;36(7):627-33. DOI:10.1038/hr.2012.233
35. Wang JG, Zhang M, Feng YQ, et al. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(5):901-14. DOI:10.1111/jch.14227
36. Kumari K, Toppo MS, Majhi L, Kumar A. Blood pressure-lowering effect of telmisartan compared to losartan among mild to moderate essential hypertensive adult subjects: A meta-analysis. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(10):6227-35. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_787_22
37. Neldam S, Edwards C; ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. *Am J Geriatr Cardiol.* 2006;15(3):151-60. DOI:10.1111/j.1076-7460.2006.05219.x
38. Lacourcière Y, Lenis J, Orchard R, et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press Monit.* 1998;3(5):295-302.
39. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375(9718):895-905. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60308-X
40. Chang TI, Reboussin DM, Chertow GM, et al. SPRINT Research Group*. Visit-to-Visit Office Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension.* 2017;70(4):751-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09788
41. de Havenon A, Petersen N, Wolcott Z, et al. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers on blood pressure variability in the SPRINT trial: a treatment effects approach. *J Hypertens.* 2022;40(3):462-9. DOI:10.1097/HJH.0000000000003033
42. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, et al. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 1997;79(11):1512-6. DOI:10.1016/s0002-9149(97)00181-1
43. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke.* 1998;29(5):992-6. DOI:10.1161/01.str.29.5.992
44. Bönner G, Bakris GL, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens.* 2013;27(8):479-86. DOI:10.1038/jhh.2013.6
45. Gitt AK, Bramlage P, Potthoff SA, et al.; EARLY Registry Group. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:56. DOI:10.1186/s12872-016-0222-6
46. Sica D, White WB, Weber MA, et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(7):467-72. DOI:10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x
47. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res.* 2012;35(5):552-8. DOI:10.1038/hr.2012.8
48. Wu J, Du X, Lv Q, et al. A phase 3 double-blind randomized (CONSORT-compliant) study of azilsartan medoxomil compared to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(32):e21465. DOI:10.1097/MD.00000000000021465
49. White WB, Cuadra RH, Lloyd E, et al. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Hypertens.* 2016;34(4):788-97. DOI:10.1097/HJH.0000000000000839
50. Ferdinand KC, Bakris GL, Cushman WC, et al. Comparison of Effectiveness of Azilsartan Medoxomil and Olmesartan in Blacks Versus Whites With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol.* 2018;122(9):1496-505. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.07.022
51. Baker WL, White WB. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension. *Ann Pharmacother.* 2011;45(12):1506-15. DOI:10.1345/aph.1Q468
52. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res.* 2014;37(5):432-7. DOI:10.1038/hr.2013.142
53. Nakajima T, Oh A, Saita S, et al. Comparative Effectiveness of Angiotensin II Receptor Blockers in Patients With Hypertension in Japan – Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Circ Rep.* 2020;2(10):576-86. DOI:10.1253/circrep.CR-20-0076
54. Zhao D, Liu H, Dong P. Antihypertensive effect of azilsartan versus olmesartan in patients with essential hypertension: a meta-analysis. *Ir J Med Sci.* 2019;188(2):481-8. DOI:10.1007/s11845-018-1859-1
55. Dargad RR, Parekh JD, Dargad RR, Kukrety S. Azilsartan: Novel Angiotensin Receptor Blocker. *J Assoc Physicians India.* 2016;64(3):96-8.
56. Garg M, Manik G, Singhal A, et al. Efficacy and Safety of Azilsartan Medoxomil and Telmisartan in Hypertensive Patients: A Randomized,

- Assessor-Blinded Study. *Saudi J Med Med Sci.* 2020;8(2):87-94. DOI:10.4103/sjmmms.sjmmms_19_19
57. Sinha S, Chary S, Reddy Bandi M, et al. Azilsartan Study In Indian Adult Patients Of Essential Hypertension Investigators Azilehi Group. Evaluation of the Efficacy and Safety of Azilsartan in Adult Patients with Essential Hypertension: A Randomized, Phase-III Clinical Study in India. *J Assoc Physicians India.* 2021;69(2):35-9.
58. Reddy S, Rohini M, Prasanna, et al. Comparative study of efficacy and safety of azilsartan with telmisartan in hypertensive patients. *International Journal of Contemporary Medical Research.* 2018;5(5):E51-4. DOI:10.21276/ijcmr.2018.5.5.40
59. Meher BR, Mohanty RR, Sahoo JP, et al. Comparative Study of the Effects of Azilsartan and Telmisartan on Insulin Resistance and Metabolic Biomarkers in Essential Hypertension Associated With Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2022;14(2):e22301. DOI:10.7759/cureus.22301
60. Bhosle DS, Khan S, Mubeen MF, Quazi Z. Comparative study to evaluate efficacy and safety of azilsartan and telmisartan in patients with grade I-II essential hypertension. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2003;7(1):184-90. DOI:10.18203/2319-2003.ijbcp20175697
61. Cowan BR, Young AA, Anderson C, et al. ONTARGET Investigators. Left ventricular mass and volume with telmisartan, ramipril, or combination in patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (from the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial [ONTARGET]). *Am J Cardiol.* 2009;104(11):1484-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.07.018
62. Petrovic I, Petrovic D, Vukovic N, et al. Ventricular and vascular remodelling effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and/or the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in hypertensive patients. *J Int Med Res.* 2005;33 Suppl. 1:39A-49A. DOI:10.1177/14732300050330S106
63. Galzerano D, Tammaro P, del Visco L, et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens.* 2005;18(12 Pt. 1):1563-9. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.06.011
64. Yusuf S, Teo KK, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1174-83. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61242-8
65. Asmar R, Gosse P, Topouchian J, et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003;3:176-80. DOI:10.3317/jraas.2002.038
66. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, et al.; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Effects of telmisartan on proteinuria or albuminuria: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1443-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.04.058
67. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al.; INNOVATION Study Group. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res.* 2008;31(4):657-64. DOI:10.1291/hyres.31.657
68. Liu CH, Sung PS, Li YR, et al. Telmisartan use and risk of dementia in type 2 diabetes patients with hypertension: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2021;18(7):e1003707. DOI:10.1371/journal.pmed.1003707
69. Kusuyama T, Ogata H, Takeshita H, et al. Effects of azilsartan compared to other angiotensin receptor blockers on left ventricular hypertrophy and the sympathetic nervous system in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2014;18(5):398-403. DOI:10.1111/1744-9987.12168
70. Петросов С.Л., Фомин В.В. Опыт применения азилсартана ме-доксомила (Эдарби) у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике. *Фарматека.* 2015;9:51-5 [Petrosov SL, Fomin VV. Opyt primeneniia azilsartana medoksomila (Edarbi) u patsientov s arterial'noi gipertenziie v ambulatornoj praktike. *Pharmateca.* 2015;9:51-5 (in Russian)].
71. Невзорова В.А., Петричко Т.А., Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени участников исследования. Состояние функции почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением и метаболическими нарушениями на фоне терапии азилсартана медоксомилом. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1510-5 [Nevzorova VA, Petrichko TA, Chazova IE, Zhernakova JuV, on behalf of the research participants. The assessment of renal function during the therapy of arterial hypertension with azilsartan medoxomil in patients with obesity or overweight and concomitant metabolic disorders. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(12):1510-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201270
72. 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. DOI:10.1056/NEJMoa0801317
73. Yusuf S, Diener H, Sacco R, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;359:1225-37. DOI:10.1056/NEJMoa0804593
74. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53. DOI:10.1056/NEJM20001203420301
75. Ageev FT, Smirnova MD. Clinical Efficacy and Tolerability of Antihypertensive Therapy with Single Pill Combinations of Telmisartan in Patients with Arterial Hypertension in Clinical Practice According to the ON TIME Observational Study. *Rational Pharmacother Cardiol.* 2022;18(6):638-47. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-01
76. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
77. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., и др. Результаты российского, многоцентрового, открытого, проспективного исследования эффективности и безопасности препаратов Телмиста® и Телмиста® Н у пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени. *Системные гипертензии.* 2022;19(2):17-26 [Chazova IE, Zhernakova YuV, Zvartau NE, et al. Results of a Russian multicenter open prospective study of the efficacy and safety of Telmista® and Telmista® H in patients with arterial hypertension 1 and 2 degrees. *Systemic Hypertension.* 2022;19(2):17-26 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082X-2022-2-17-26

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

