



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.6.013>



Пристром А.М.¹ ✉, Пристром М.С.¹, Михно М.М.¹, Рачок С.М.¹, Казаков С.А.¹,
Пырочкин А.В.¹, Зарадей И.И.², Борисенко Т.Д.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Пациент с артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска: фокус на телмисартан

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 24.11.2022

Принята: 05.12.2022

Контакты: prystrom71@mail.ru

Резюме

В статье рассматриваются современные возможности контроля артериального давления. Определена роль блокаторов рецепторов к ангиотензину II. Показаны преимущества телмисартана с точки зрения антигипертензивной эффективности и органопroteкции. Также приводятся оригинальные данные клинического применения препарата Телмиста® (телмисартан) у пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, органопroteкция, сердечно-сосудистый риск, телмисартан

Prystrom A.¹ ✉, Prystrom M.¹, Mikhno M.¹, Rachok S.¹, Kazakov S.¹, Pyrochkin A.¹,
Zaradey I.², Borisenko T.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² 1st City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Patient with Arterial Hypertension at High Cardiovascular Risk: Focus on Telmisartan

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 24.11.2022

Accepted: 05.12.2022

Contacts: prystrom71@mail.ru

Abstract

The article discusses modern opportunities of blood pressure control. The role of angiotensin II receptor blockers has been determined. The advantages of telmisartan in terms of antihypertensive efficacy and organ protection are shown. Original data on Telmista® (telmisartan) clinical use in patients with arterial hypertension are also provided.

Keywords: arterial hypertension, organoprotection, cardiovascular risk, telmisartan

■ ВВЕДЕНИЕ

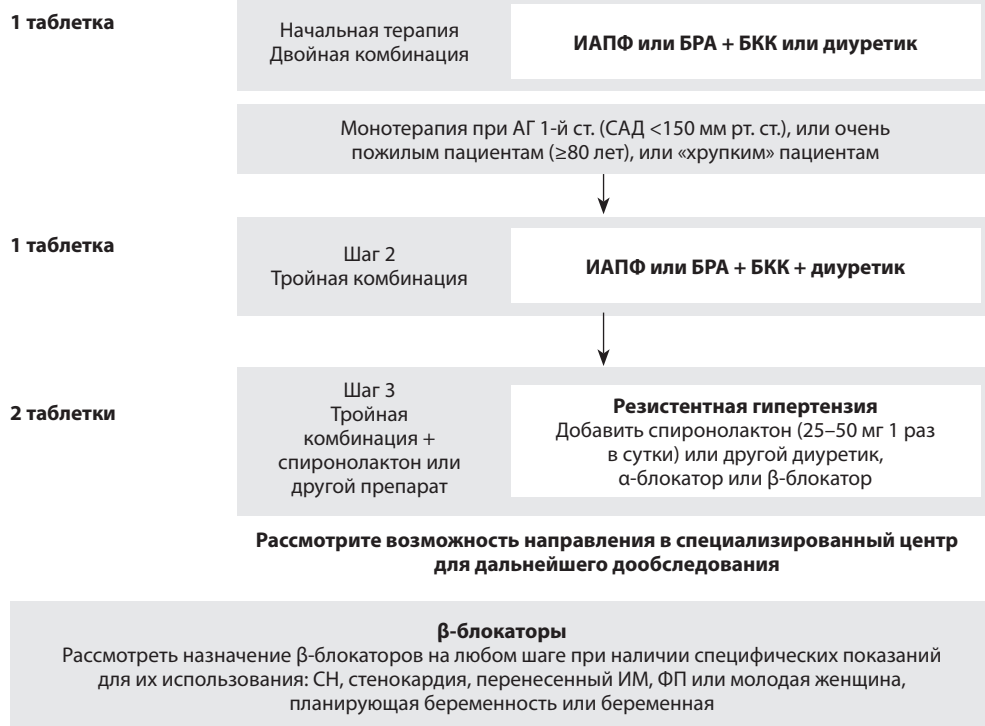
Артериальная гипертензия (АГ) в повседневной клинической практике является наиболее значимым модифицируемым основным сердечно-сосудистым (СС) фактором риска. Распространенность ее составляет 30–45% всего взрослого населения, АГ вызывает >10 миллионов смертей в год во всем мире. Несмотря на многочисленные доказательства эффективности лечения АГ для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти, ее выявление, лечение и контроль артериального давления (АД) в Европе и во всем мире остаются неоптимальными.

Первичной целью лечения АГ является снижение АД <140/90 мм рт. ст. всем пациентам с последующим достижением целевых значений АД с учетом возраста и сопутствующих заболеваний. При этом большинству леченых пациентов в возрасте от 18 до 69 лет рекомендуется снижение систолического АД (САД) до целевого диапазона 120–130 мм рт. ст., а пациентам в возрасте старше 70 лет – 130–140 мм рт. ст. при хорошей переносимости. Вне зависимости от возраста всем леченым пациентам рекомендуется снижение диастолического АД (ДАД) <80 мм рт. ст. [7, 22].

Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов [7, 22] эффективное снижение АД и СС-риска продемонстрировали такие классы антигипертензивных препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), β -блокаторы и диуретики (тиазиды и тиазидоподобные, такие как хлорталидон и индапамид), поэтому именно они показаны как базисная антигипертензивная стратегия. Начинать антигипертензивную терапию большинству пациентов рекомендуется комбинацией двух препаратов, предпочтительно в фиксированной форме. Исключение составляют «хрупкие» пожилые лица и пациенты с АГ I степени низкого-умеренного риска (особенно если САД <150 мм рт. ст.). Предпочтительные комбинации включают блокатор ренин-ангиотензиновой системы (ИАПФ или БРА) с БКК или диуретиком, однако можно использовать и другие комбинации из пяти основных классов (ИАПФ, БРА, β -блокатор, БКК, тиазидный/тиазидоподобный диуретик).

Необходимость проведения антигипертензивной терапии в форме фиксированной комбинации обусловлена рядом преимуществ, к которым, в частности, относятся их изначальная рациональность, наибольшая эффективность данной стратегии как в достижении и поддержании целевого уровня АД, так и в обеспечении наилучшей органопротекции и уменьшения риска развития СС-осложнений. Не менее важным достоинством использования фиксированных комбинаций служит существенное повышение приверженности пациентов к лечению, на важности обеспечения которой в Европейских рекомендациях по ведению АГ 2018 г. [7] также сделан особый акцент, поскольку низкая приверженность к антигипертензивной терапии тесно коррелирует с повышенным СС-риском.

Если АД не контролируется комбинацией двух препаратов, рекомендуется использовать комбинации из трех препаратов, обычно ИАПФ или БРА с БКК и диуретиком, желательно в виде фиксированной комбинации. Если АД не контролируется комбинацией из трех препаратов, рекомендуется добавить спиронолактон или, при его непереносимости, другие мочегонные средства, α -блокатор, β -блокатор или клонидин. На рисунке представлена лечебная стратегия АГ [7, 22].



Лечебная стратегия АГ Treatment strategy for hypertension

В настоящее время проблемами наблюдения пациентов с АГ являются неадекватный контроль АД и повреждение органов-мишеней при высоком АД. Так, по данным исследования NHANES III [20], недостижение целевого АД приводит к увеличению общей смертности в 1,77 раза. Основными мишенями высокого АД являются сердце, сосуды, головной мозг, почки, орган зрения. Важно отметить, что в рекомендациях Европейского общества кардиологов [7] подчеркивается возможность регресса поражений органов-мишеней, обусловленных АГ, при применении основных классов антигипертензивных препаратов.

На фоне огромного выбора предлагаемой антигипертензивной терапии крайне важным является выбор предпочтительных классов препаратов, а затем – конкретных препаратов внутри класса. В последние годы БРА, или сартаны, стали чаще использоваться для лечения АГ. В пользу более широкого применения сартанов говорит ряд крупнейших метаанализов исследований, показавших их эффективность и безопасность по отдаленным исходам АГ. Первый метаанализ, проведенный группой Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (29 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), $n = 162\,341$ пациент), показал, что сартаны, подобно другим классам антигипертензивных препаратов, обычно используемым для снижения АД, приводят к снижению риска основных СС-исходов на 10% [19]. В крупнейшем метаанализе М. Law и соавт. (147 РКИ, $n = 464\,000$ пациентов) также было

подтверждено, что сартаны сопоставимо с другими классами антигипертензивных препаратов уменьшают риск развития исходов, связанных с ишемической болезнью сердца, и имеют дополнительное преимущество в 10%-ном снижении риска инсульта при лечении АГ [9].

Преимущества телмисартана

Восемь особенностей, которые выделяют телмисартан среди других представителей класса БРА [1, 2]:

1. Телмисартан является активной лекарственной формой, а не пролекарством, следовательно, его эффект у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы не будет меняться.
2. Телмисартан обеспечивает высокоселективную и самую длительную блокаду AT_1 -рецепторов и при этом не обладает сродством к AT_2 -рецепторам, а также к рецепторам ацетилхолина, аденозина, катехоламинов, дофамина, гистамина, серотонина.
3. Бензимидазоловая структура телмисартана определяет его высокую аффинность к рецепторам и фармакокинетические свойства, а высокая липофильность телмисартана облегчает его проникновение в ткани.
4. Объем распределения в организме у телмисартана значительно больше, чем у других БРА, и составляет примерно 500 л. Большой объем распределения гарантирует, что препарат проникает в ткани, блокируя не только системную, но и местную (тканевую) ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что способствует уменьшению поражения органов-мишеней.
5. Телмисартан обладает самым большим периодом полувыведения, который во многом определяет его антигипертензивную длительность действия. В клинической практике о длительности действия антигипертензивного препарата судят по отношению остаточной (то есть через 24 часа после приема последней дозы) к пиковой (максимальное действие в момент максимальной концентрации препарата в крови) активности. При приеме 1 раз в сутки телмисартан обеспечивает клинически значимое снижение остаточного (то есть через 24 часа после приема последней дозы) САД и ДАД, сравнимое со снижением АД на пике действия. Так, для дозы 40 мг отношение остаточного снижения АД к пиковому составляет 66% (САД) и 100% (ДАД), а для дозы 80 мг – 92% (САД) и 100% (ДАД). Длительность действия более 24 часов представляется важной для борьбы с утренними подъемами АД.
6. Телмисартан обладает преимущественно печеночной элиминацией, что не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью.
7. Фармакокинетика телмисартана у пожилых лиц (≥ 65 лет) не отличается от кинетики у более молодых пациентов; препарат не кумулирует. Поэтому возрастные изменения функции печени не влияют на клиренс телмисартана. Хотя у женщин плазменная концентрация телмисартана выше, это не влияет на его антигипертензивное действие и не увеличивает риск побочных эффектов.
8. Телмисартан не метаболизируется цитохромом печени P450, ферментом, необходимым для окислительного метаболизма многих лекарств. Значит, он практически не взаимодействует с препаратами, метаболизирующимися по этому механизму, что снижает риски лекарственного взаимодействия.



Клинические исследования с телмисартаном, доказывающие его органо-протективные свойства

В ряде исследований были продемонстрированы органопротективные и благоприятные метаболические свойства телмисартана.

Для пациентов с АГ крайне важными характеристиками являются кардио- и нефропротекция, что в отношении телмисартана было продемонстрировано в исследованиях [3, 4, 13, 18].

Так, в субисследовании TRANSCEND было показано кардиопротективное влияние телмисартана, где на фоне его применения в сравнении с плацебо отмечалось уменьшение частоты новых случаев гипертрофии левого желудочка на 37% [18].

Телмисартан способен улучшать упруго-эластические свойства сосудистого русла. В течение 12 месяцев наблюдения на фоне терапии телмисартаном, в отличие от лечения БКК, произошло статистически значимое уменьшение величины CAVI (cardio-ankle vascular index) и снижение экскреции альбумина ($p < 0,05$) [4].

Нефропротективное действие телмисартана проявилось снижением выраженности микроальбуминурии (экскреция альбумина с мочой > 30 мг/сут) у 206 пациентов с умеренной АГ уже через 3 месяца (на 52%; $p < 0,001$), достигло максимума к 12 месяцам наблюдения (69%; $p < 0,001$) [13]. А в исследовании AMADEO у 860 пациентов с АГ, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и протеинурией телмисартан продемонстрировал статистически значимо большую эффективность в снижении протеинурии в сравнении с лозартаном при сходном антигипертензивном эффекте обоих препаратов [3].

Установленное улучшение когнитивных свойств у пожилых пациентов с АГ позволяет рассматривать телмисартан как один из ключевых препаратов для этой категории пациентов.

Церебропротективные свойства телмисартана были продемонстрированы в исследовании [6] у 160 пациентов с АГ пожилого возраста: терапия телмисартаном, в отличие от лечения лизиноприлом, позволила улучшить функционирование ряда когнитивных доменов, прежде всего – память и зрительно-пространственные способности, и обеспечила более выраженный антигипертензивный эффект.

Кроме того, важной характеристикой телмисартана является его позитивное влияние на метаболические процессы, что дает преимущества применения у лиц с метаболическим синдромом.

Положительное влияние телмисартана на углеводный обмен опосредуется его взаимодействием с PPAR γ -рецепторами, которые передают гормональные сигналы и принимают участие в контроле метаболизма углеводов и липидов [5, 8].

В исследовании [11] на фоне приема телмисартана произошло статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня гликемии и гликированного гемоглобина, уменьшение концентрации свободного инсулина в крови и индекса гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности.

В другом исследовании [15] телмисартан в течение 12 недель статистически значимо снизил уровень инсулина крови, триглицеридов и вч-СРБ, а также увеличил сывороточный адипонектин ($p < 0,005$).

В исследовании [14] на фоне приема фиксированной комбинации телмисартан/гидрохлортиазид в подгруппе пациентов с СД произошло статистически значимое снижение гликемии натощак ($p = 0,02$), а также постпрандиального уровня глюкозы ($p = 0,04$).

Антигипертензивная эффективность телмисартана

Антигипертензивные свойства телмисартана изучались в исследовании MICCAT-2 [10], проводившемся в условиях реальной клинической практики. У 1619 пациентов, не контролировавших уровень АД, на фоне лечения телмисартаном и его комбинацией с гидрохлортиазидом было получено существенное снижение как среднедневных, так и средненочных уровней АД на 11,8/7,2 мм рт. ст. и 9,6/5,7 мм рт. ст. соответственно.

В другом многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании SMOOTH [17] на фоне приема телмисартана в сравнении с валсартаном имело место статистически значимо более выраженное снижение среднесуточного АД (различия между группами по уровню САД – 3 мм рт. ст., $p=0,002$, ДАД – 1,6 мм рт. ст., $p=0,0006$), а также среднедневного и средненочного АД и АД в утренние часы ($p<0,003$ для всех 3 параметров).

В исследовании ATHOS [12] у 1000 пожилых пациентов в возрасте ≥ 60 лет с изолированной систолической АГ частота достижения целевого уровня САД телмисартаном оказалась статистически значимо выше ($p=0,0175$) по сравнению с амлодипином в ранние утренние часы.

Метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований [16] на 3654 пациентах продемонстрировал, что комбинированная терапия телмисартаном/гидрохлортиазидом способствовала более выраженному снижению САД по сравнению с монотерапией телмисартаном. Кроме того, комбинированная схема способствовала большей частоте достижения целевого САД по сравнению с монотерапией телмисартаном. Как комбинированная антигипертензивная терапия с гидрохлортиазидом, так и монотерапия телмисартаном имели хороший профиль переносимости вне зависимости от возраста пациентов, а частота нежелательных явлений в обеих возрастных группах была сопоставима с плацебо.

Сегодня на белорусском фармацевтическом рынке присутствует телмисартан – Телмиста®, а также его фиксированная комбинация с гидрохлортиазидом – Телмиста® Н (KRKA, Словения). Телмиста® выпускается в двух вариантах дозировок – 40 мг и 80 мг, а Телмиста® Н – 40/12,5 мг и 80/12,5 мг, что позволяет индивидуализировать лечение и сделать его доступным широкому кругу пациентов с АГ.

С телмисартаном (Телмиста®) проведен ряд крупных исследований в условиях реальной клинической практики. Одним из них является исследование ТАНДЕМ [21], в котором 1234 пациента с АГ в течение 16 недель принимали препараты Телмиста® и Телмиста® Н. Практически все пациенты до включения в исследование на фоне приема различных антигипертензивных препаратов не имели достижения целевого АД. Средний исходный уровень САД/ДАД составлял $156,96 \pm 16,92/90,18 \pm 10,14$ мм рт. ст. соответственно. Применение телмисартана сопровождалось статистически значимым ($p<0,0001$) снижением САД и ДАД на $21,03 \pm 16,72$ и $9,31 \pm 9,70$ мм рт. ст. соответственно. 94% врачей оценили эффективность терапии препаратом Телмиста® и Телмиста® Н как отличную или очень хорошую. Изучаемые схемы терапии отличались хорошим профилем переносимости – нежелательные явления возникли у очень небольшой части пациентов (2,7%). Авторы пришли к выводу о том, что антигипертензивная терапия препаратом Телмиста® и Телмиста® Н демонстрирует высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость при любой степени АГ, что позволяет достичь целевых уровней АД почти у 2/3 пациентов.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клиническую эффективность, переносимость и безопасность лекарственного средства Телмиста®, таблетки 40 мг, 80 мг (KRKA, d.d., Словения), применяемого у пациентов с АГ I и II степени, в сравнении с оригинальным телмисартаном, таблетки 40 мг, 80 мг (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Германия).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведенное исследование было рандомизированным одноцентровым параллельным открытым 12-недельным сравнительным контролируемым.

Включение пациентов

В исследование были включены 69 пациентов, имеющих эссенциальную АГ I–II степени.

Критериями включения были: 1) мужчины и женщины в возрасте 18–65 лет; 2) клинически верифицированный диагноз АГ I–II степени у пациентов, не получавших лечения в течение 14 дней до включения в настоящее исследование; 3) подписанное информированное согласие на участие в испытании; 4) способность пациента выполнять все требования программы испытания.

К критериям невключения относились: 1) беременность, лактация; 2) наличие в анамнезе СД; 3) острые инфекционные заболевания тяжелого течения, нарушение водно-электролитного баланса (в т. ч. гиповолемия, гиперкалиемия), планируемые хирургические вмешательства (в т. ч. стоматологические), состояние после травмы (черепно-мозговая травма), состояние после трансплантации органов; 4) заболевания костно-мышечной системы в анамнезе, проявляющиеся следующими одним или несколькими симптомами или синдромами: миопатия, миалгия, судороги мышц, мышечная слабость, рабдомиолиз, боли в суставах, повышение креатинфосфокиназы (КФК); 5) одновременный прием заменителей солей, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков, ИАПФ, БРА, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2), гепарина, иммунодепрессантов (циклоспорин или такролимус), триметоприма, эстрогенов либо других лекарственных средств, в инструкции по медицинскому применению которых описано взаимодействие с телмисартаном; 6) зависимость от чая либо кофе (≥ 1000 мл/день); 7) психические заболевания, в т. ч. анамнестические данные о регулярном употреблении алкоголя в дозах более чем 30 мл в пересчете на абсолютный этанол, курение более чем 20 сигарет в день, применение психотропных и наркотических лекарственных средств; 8) повышение уровня аминотрансфераз и КФК в плазме крови более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы, обструкция желчевыводящих путей, холестаз; 9) нарушение функции почек и состояния после трансплантации почки; 10) гиперчувствительность к телмисартану или другим компонентам тестируемого лекарственного средства / лекарственного средства сравнения; 11) установленная или предполагаемая вторичная АГ, клинически установленная кардиальная аритмия, нестабильное течение стенокардии, артериальная гипотония с показателями САД ≤ 90 мм рт. ст., застойная сердечная недостаточность (II, III или IV функционального класса по классификации NYHA), острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, коронарная ангиопластика или шунтирование в течение последних 6 месяцев до включения в исследование, стеноз аортального и митрального клапанов,

обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия; 12) первичный гиперальдостеронизм; 13) наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы, непереносимостью галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение всасывания глюкозы-галактозы; 14) онкологическое заболевание; 15) ангионевротические отеки в ответ на прием БРА, ИАПФ в анамнезе; 16) участие в иных клинических испытаниях менее чем за 30 дней до включения в настоящее исследование.

Конечные точки исследования

Первичными конечными точками были: процент (доля) пациентов, достигших целевого АД через 8 недель после начала терапии; частота гипертонических кризов через 8 недель после начала терапии.

Вторичные конечные точки: процент (доля) пациентов, достигших целевого АД через 12 недель после начала терапии; частота гипертонических кризов через 12 недель после начала терапии; оценка качества жизни пациента по анкете ВКНЦ в модификации ИГМА (2000 г.); относительная частота развития побочных реакций, зарегистрированных в ходе исследования в обеих группах лечения, с оценкой степени их выраженности.

Дизайн выполнения исследования

На скрининговом визите проводилось полное физикальное исследование пациента, включая жизненно важные признаки по каждой из систем: общее состояние, кожа, глаза, лор-органы, шея / щитовидная железа, легкие, сердце, лимфатические узлы, желудочно-кишечный тракт, включая печень / желчевыводящие пути, мочеполовой тракт, костно-мышечная система, нервная система, система крови. Лабораторные анализы крови: общий анализ крови (ОАК) (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты), биохимический анализ крови (БАК) (глюкоза, мочевины, креатинин, мочевая кислота, общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, КФК, Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+}), общий анализ мочи (ОАМ) (рН, относительная плотность, белок, сахар, эритроциты, лейкоциты), ЭКГ в начале периода скрининга.

На визите 2 (день 1) пациентам проводились: оценка клинического статуса (осмотр по органам и системам, измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС)); стратификация и рандомизация; оценка качества жизни пациента по анкете ВКНЦ в модификации ИГМА (2000 г.); выдача лекарственного средства на 56 дней терапии; опрос пациентов с использованием шкалы UKU; обучение пациентов правилам фиксации побочных реакций. Измерение пульса и АД проводилось после 5-минутного отдыха на обеих руках в положении сидя двукратно с минимальным интервалом в 2 мин. между повторными измерениями. АД измерялось электронным тонометром с плечевой манжетой.

На визите 3 (день 56 ± 2) пациентам выполнялись: оценка клинического статуса (осмотр по органам и системам, измерение АД, ЧСС); оценка частоты развития гипертонических кризов; оценка качества жизни пациента по анкете ВКНЦ в модификации ИГМА (2000 г.); ОАК (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты); БАК (глюкоза, мочевины, креатинин, мочевая кислота, общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, КФК, Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+}); ОАМ (рН, относительная плотность, белок, сахар, эритроциты, лейкоциты); сбор данных о проведении



сопутствующей терапии; сбор данных о развитии нежелательных явлений, опрос пациентов с использованием шкалы UKU; оценка эффективности.

На визите 4 (день 84 ± 2) (завершающий визит или досрочное прекращение испытания) проводились: оценка клинического статуса пациентов (осмотр по органам и системам, измерение АД, ЧСС); оценка частоты развития гипертонических кризов; оценка качества жизни пациента по анкете ВКНЦ в модификации ИГМА (2000 г.); ОАК (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты); БАК (глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, КФК, Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+}); ОАМ (рН, относительная плотность, белок, сахар, эритроциты, лейкоциты); ЭКГ; сбор данных о проведении сопутствующей терапии; сбор данных о развитии нежелательных явлений; опрос пациентов с использованием шкалы UKU; возврат пациентом неиспользованного лекарственного средства; оценка эффективности; итоговая оценка эффективности, переносимости и безопасности.

Лекарственная терапия

После рандомизации 69 пациентов с АГ были разделены на 2 группы: группа 1 (Телмиста®, $n=39$) и группа 2 (оригинальный телмисартан, $n=40$). Пациенты группы 1 принимали на протяжении 8 недель таблетки 40 мг Телмиста® (при недостижении целевого уровня АД суточная доза увеличивалась до 80 мг и принималась до 12 недель), пациенты группы 2 на протяжении 8 недель принимали таблетки 40 мг оригинального телмисартана (при недостижении целевого уровня АД суточная доза увеличивалась до 80 мг и принималась до 12 недель). По окончании исследования пациенты продолжили прием препаратов в соответствии с протоколами лечения.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проведен с применением соответствующего программного обеспечения (Statistica 6.10). Представление данных о частоте гипертонических кризов, доле пациентов, достигших целевого АД, осуществлено в виде $M \pm s$ (где M – среднее арифметическое и s – стандартное отклонение). Для количественных переменных дескриптивные (описательные) статистические данные включали среднюю, стандартное отклонение, медиану, минимум, максимум, 1-й и 3-й квартили. Для качественных переменных рассчитаны частоты (абсолютные и процентные). Анализ данных исследования выполнен методами параметрической статистики (дисперсионный анализ) – для оценки данных о частоте гипертонических кризов, доле пациентов, достигших целевого АД, и методом непараметрической статистики (критерий Колмогорова, Краскела – Уоллиса) – для оценки параметров теста UKU и качества жизни по опроснику ВКНЦ после их ранговой оценки.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе 1 диагноз АГ I степени был выставлен у 19 пациентов (56%), а АГ II степени – у 15 пациентов (44%). В группе 2 диагноз АГ I степени был выставлен у 18 пациентов (51%), а АГ II степени – у 17 пациентов (49%). Исходно достоверных ($p > 0,05$) различий по возрасту ($46,32 \pm 9,4$ года в группе 1 и $49,23 \pm 9,52$ года в группе 2), массе тела ($83,81 \pm 14,48$ кг в группе 1 и $84,21 \pm 16,79$ кг в группе 2), росту ($170,12 \pm 9,19$ см в

группе 1 и $169,06 \pm 8,69$ см в группе 2), индексу массы тела ($29,09 \pm 5,17$ кг/м² в группе 1 и $29,42 \pm 5,35$ кг/м² в группе 2) между группами получено не было.

Среднее САД в группе 1 на визите 1 составило $152,65 \pm 9,39$ мм рт. ст., ДАД – $91,21 \pm 6,83$ мм рт. ст., что статистически значимо ($p > 0,05$) не отличалось от исходного уровня САД в группе 2 – $154,0 \pm 11,1$ мм рт. ст. и ДАД – $93,0 \pm 6,09$ мм рт. ст. Также между группами не было различий ($p > 0,05$) по уровню ЧСС – $70,68 \pm 5,16$ уд/мин в группе 1 и $71,23 \pm 6,31$ уд/мин в группе 2. Таким образом, исходно по уровню АД и ЧСС между группами статистически значимых ($p > 0,05$) различий не было.

Исходные значения комплекса QRS – $0,08 \pm 0,02$ сек. в группе 1 и $0,09 \pm 0,02$ сек. в группе 2; интервала QTc – $0,4 \pm 0,03$ сек. в группе 1 и $0,42 \pm 0,04$ сек. в группе 2. По всем вышеуказанным параметрам между группами 1 и 2 достоверных ($p > 0,05$) различий не было.

По всем показателям БАК, ОАК и ОАМ между группами 1 и 2 также достоверных различий ($p > 0,05$) не было.

Влияние терапии телмисартаном (Телмиста®) на уровень АД

Через 8 недель терапии средний уровень САД в группе 1 составил $128,15 \pm 12,31$ мм рт. ст., а в группе 2 – $129,11 \pm 13,54$ мм рт. ст.; уровень ДАД в группе 1 – $81,74 \pm 9,4$ мм рт. ст., а в группе 2 – $81,83 \pm 7,95$ мм рт. ст.; значения ЧСС в группе 1 были $67,5 \pm 5,79$ уд/мин, а в группе 2 – $68,77 \pm 6,38$ уд/мин. Достоверных различий между группами по среднему уровню САД, ДАД и ЧСС на визите 3 не было получено ($p > 0,05$).

Через 12 недель терапии средний уровень САД в группе 1 составил $120,82 \pm 7,19$ мм рт. ст., в группе 2 – $120,29 \pm 10,68$ мм рт. ст.; уровень ДАД в группе 1 – $75,47 \pm 7,42$ мм рт. ст., в группе 2 – $75,71 \pm 5,58$ мм рт. ст.; значения ЧСС в группе 1 были $68,26 \pm 6,58$ уд/мин, а в группе 2 – $69,2 \pm 8,4$ уд/мин. Достоверных различий между группами по среднему уровню САД, ДАД и ЧСС на заключительном визите не было получено ($p > 0,05$).

Эффективность антигипертензивной терапии телмисартаном (Телмиста®)

Через 8 недель терапии в группе 1 у 22 пациентов (64,7%) было достигнуто целевое АД, причем как по уровню САД, так и по уровню ДАД, целевые значения были достигнуты у 23 пациентов (67,6%). Это потребовало у 11 пациентов (32,4%) увеличения дозы препарата Телмиста® до 80 мг в сутки. В группе 2 через 8 недель терапии у 23 пациентов (65,7%) было достигнуто целевое АД, причем по уровню САД целевые значения были достигнуты у 23 пациентов (65,7%), а по уровню ДАД – у 26 пациентов (74,3%). Это потребовало у 13 пациентов (37,1%) увеличения дозы оригинального телмисартана до 80 мг в сутки.

Частота гипертонических кризов через 8 недель после начала терапии в группе 1 выявлялась у 2 пациентов, а в группе 2 – у 3, что не имело достоверных различий между группами ($p > 0,05$).

Через 12 недель терапии в группе 1 у 32 пациентов (94,1%) было достигнуто целевое АД, причем по уровню САД – у 33 пациентов (97,1%), а по уровню ДАД – у 32 пациентов (94,1%). В группе 2 через 12 недель терапии у 34 пациентов (97,1%) было достигнуто целевое АД, причем по уровню САД целевые значения были достигнуты у 34 пациентов (97,1%), а по уровню ДАД – у 35 пациентов (100%).

Через 12 недель после начала терапии в обеих группах гипертонических кризов не было.



Таким образом, отсутствие значимых различий по частоте гипертонических кризов в группах через 8 и 12 недель после начала терапии, отсутствие различий ($p > 0,05$) по проценту (доле) пациентов, достигших целевого АД через 8 и 12 недель после начала терапии, позволяют говорить о высокой и сопоставимой эффективности обоих препаратов.

Влияние терапии телмисартаном (Телмиста®) на качество жизни пациентов

Анкетирование по опроснику ВКНЦ в модификации ИГМА показало, что лекарственная терапия в группах 1 и 2 в течение 12 недель приводит к достоверному улучшению изучаемых показателей качества жизни пациентов с АГ. При этом статистически значимых различий между группами на всех визитах не было ($p > 0,05$).

Клинико-лабораторная оценка переносимости терапии телмисартаном (Телмиста®)

Сравнительный анализ показал, что по всем параметрам ЭКГ (ЧСС, длительность интервалов PQ и QTс, ширина комплекса QRS) между группами 1 и 2 достоверных различий не было ($p > 0,05$), а также не было выявлено достоверного влияния обоих препаратов на изучаемые параметры ЭКГ в течение 12-недельного лечения, кроме достоверного адекватного снижения ЧСС.

Показатели БАК (глюкоза, общий и прямой билирубин, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, мочевины и КФК) на 3-м и 4-м визитах между группами 1 и 2 достоверно ($p > 0,05$) не различались. Было установлено, что в обеих группах на визитах 3 и 4 уровень глюкозы был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже по сравнению с визитом 1, однако не выходил за референсные значения.

Также не было достоверных ($p > 0,05$) различий между группами 1 и 2 по показателям электролитного обмена (Na^+ , K^+ , Cl^- и Ca^{2+}) на визитах 3 и 4, отсутствовала значимая динамика ($p > 0,05$) между визитами 2, 3 и 4 в группах 1 и 2.

Все показатели ОАК между группами 1 и 2 достоверно ($p > 0,05$) не различались, а также не было статистически значимого ($p > 0,05$) изменения вышеуказанных показателей по сравнению с исходными на всех визитах. Аналогичные результаты были получены по всем показателям ОАМ.

Таким образом, на заключительном визите достоверных различий между группами по основным лабораторно-инструментальным показателям, характеризующим безопасность применения препаратов, не наблюдалось. Лабораторных критериев, требующих отмены исследуемого препарата или препарата сравнения, ни в одном случае не было зафиксировано. Оба препарата по лабораторным показателям характеризуются высокой безопасностью применения и хорошей переносимостью.

Клинико-лабораторная оценка безопасности терапии телмисартаном (Телмиста®)

Оценка безопасности по шкале UKU показала, что при приеме препарата Телмиста® у 8 пациентов отмечено улучшение субъективных ощущений, что проявилось значимым снижением количества баллов. У 4 пациентов, принимающих препарат Телмиста®, симптомы сохранились на протяжении всего периода лечения: незначительная слабость и легкая головная боль регистрировались как до начала лечения, так и на визитах 3 и 4. Возникшие симптомы у пациентов, как правило, носили

транзиторный характер. Во время их появления пациенты не обращались за медицинской помощью, не меняли терапию, не прекращали приема препаратов. Вследствие этого данные нежелательные явления были расценены как легкие и сомнительно связанные с приемом препарата.

Оценка комплаентности пациентов терапии телмисартаном (Телмиста®)

Расчет комплаентности проводился по следующей формуле: [действительное количество дней с приемом рекомендуемой терапии (телмисартан 40 мг или 80 мг) / должное количество дней с приемом рекомендуемой терапии] × 100%. Пациент считался некомплаентным, если принимал <80% предписанного препарата. Комплаентность на заключительном визите в группе 1 составила от 94 до 100% (в среднем 99%), в группе 2 – от 98 до 100% (в среднем 99%), что в обеих группах расценено как высокая комплаентность.

Таким образом, проведенное сравнительное рандомизированное открытое контролируемое пострегистрационное клиническое испытание эффективности и безопасности лекарственного средства Телмиста®, таблетки 40 мг, 80 мг (KRKA, d.d., Словения), применяемого у пациентов с АГ I и II степени, в сравнении с оригинальным лекарственным средством телмисартан, таблетки 40 мг, 80 мг (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Германия), подтвердило их сопоставимую эффективность, хорошую переносимость и высокую безопасность.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных Европейских рекомендациях по АГ выделено пять основных классов антигипертензивных лекарственных средств (ИАПФ, БРА, БКК, β-блокаторы и диуретики).

Телмисартан, представляя класс БРА, является одним из ключевых антигипертензивных лекарственных средств, применение которого позволяет как существенно улучшить приверженность пациентов к антигипертензивной терапии, так и повысить антигипертензивную эффективность последней, что в конечном счете обеспечивает высокий уровень органопroteкции и синергичное снижение СС-риска.

Расширение возможностей более широкого применения телмисартана за счет препаратов Телмиста® и Телмиста® Н (KRKA, Словения), эффективность и безопасность которых были доказаны в рамках исследований в реальной клинической практике, повышает доступность и качество проводимого лечения АГ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ostroumova O.D. Clinical Advantages Of Telmisartan: Features Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Effects On The Daily Blood Pressure Profile. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):550–557. (in Russian)
2. Kukes V.G., Sychev D.A. *Clinical pharmacology*. M.: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian)
3. Bakris G., AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2008;74(3):364–369.
4. Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10–15.
5. Benson S.C. Clinical effectiveness of telmisartan alone or in combination therapy for controlling blood pressure and vascular risk in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2010;5:403–416.
6. Fogari R. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2006;20(3):177–185.

7. Williams B., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39:3021–3104.
8. Jugdutt B.I. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension.* 2004;43(5):993–1002.
9. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. 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.
10. White W.B. Measuring the efficacy of antihypertensive therapy by ambulatory blood pressure monitoring in the primary care setting. *Am Heart J.* 2006;151(1):176–184.
11. Vitale C. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology.* 2005;4:6.
12. 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):151–160.
13. POLPRI Investigators, Redon J. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):14–20.
14. Ramesh R., Sarala N., Venkatarathnam P.N. Efficacy and safety of olmesartan and hydrochlorothiazide versus telmisartan and hydrochlorothiazide in newly diagnosed patients with mild-to-moderate hypertension. *Intern J Pharm Invest.* 2018;8(1):38–43.
15. Miura Y. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care.* 2005;28(3):757–758.
16. Kjeldsen S.E. Telmisartan/Hydrochlorothiazide combination therapy for the treatment of hypertension: a pooled analysis in older and younger patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(6):380–388.
17. Sharma A.M. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:28.
18. Yusuf S. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. 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(9644):1174–1183.
19. 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):1527–1535.
20. Zhou D. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):9418.
21. Zaletel A., Knavs Vrhunec P., Barbič-Žagar B. Achieving Blood Pressure Control with Telmisartan and Fixed Dose Combination of Telmisartan and Hydrochlorothiazide. *Cardiol Croat.* 2016;11(10-11):594–597.
22. Visseren F.L.J. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227–3337.