DOI: 10.18087/cardio.n684

Никитин А. В., Васильева Л. В., Гостева Е. В., Стародубцева И. А., Латышева М. Н.
ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Терапия больных артериальной гипертензией высокого риска с применением телмисартана

Ключевые слова: телмисартан, артериальная гипертензия высокого риска, ишемическая болезнь сердца

Ссылка для цитирования: Никитин А. В., Васильева Л. В., Гостева Е. В., Стародубцева И. А., Латышева М. Н. Терапия больных артериальной гипертензией высокого риска с применением телмисартана. Кардиология. 2019;59(9S):42–50

Резюме

Цель. В исследовании оценивается влияние терапии, основанной на применении телмисартана, у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и стабильной стенокардией, на клинико-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы. *Материал и методы.* Включены 52 пациента с АГ I и II стадии и стенокардией напряжения II функционального класса в возрасте 63,5±5,4 года (79% мужчин). Длительность АГ и ишемической болезни сердца составила 17,5±3,8 и 12,5±3,1 лет соответственно. Все пациенты ежедневно принимали телмисартан в дозе 80 мг. Эффективность лечения оценивалась через 3, 6 и 12 месяцев. *Результаты.* Использование телмисартана в комплексном лечении пациентов с АГ высокого риска привело к снижению артериального давления до целевого уровня, повышению толерантности к физической нагрузке (ходьба на расстоянии от 315,5 м до 410,2 м за 6 минут). 12 месяцев терапии на основе телмисартана показали значительное уменьшение гипертрофии левого желудочка (индекс массы миокарда ЛЖ уменьшился в среднем на 10,4%), общей продолжительности депрессии сегмента ST с 9,6±2,9 до 2,7±1,5 мм и глубина депрессии от 1,5±0,3 мм до 0,3±0,09 мм с тенденцией к уменьшению количества эпизодов депрессии сегмента ST, а также отсутствию значительного изменения частоты сердечных сокращений. После 12 месяцев эндотелийзависимой вазодилатационной терапии состояние 31 (60%) пациента улучшилось, а 18 (35%) пациентов показали тенденцию к улучшению. Тесты с реактивной гиперемией, проведенные после 12 месяцев лечения, показали снижение линейной скорости кровотока в плечевой артерии в среднем на 17%. *Заключение.* Использование телмисартана в комплексной терапии улучшает качество жизни по опроснику EQ-VAS на 25 баллов через 12 месяцев терапии, способствует снижению артериального давления у 96% больных, уменьшению гипертрофии миокарда, эндотелиальной дисфункции и выраженности ишемических проявлений (уменьшение потребности в приеме нитроглицерина в среднем до 0,5 ингаляций, а также снижение депрессии сегмента ST 40% через 12 месяцев терапии).

Nikitin A. V., Vasilieva L. V., Gosteva E. V., Starodubtseva I. A., Latisheva M. N.
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Studencheskaya str. 10, Voronezh 394036, Russia

Therapy of patients with the high risk of arterial hypertension with the use of telmisartan

Keywords: telmisartan, high risk arterial hypertension, coronary artery disease

For citation: Nikitin A. V., Vasilieva L. V., Gosteva E. V., Starodubtseva I. A., Latisheva M. N. Therapy of patients with the high risk of arterial hypertension with the use of telmisartan. Kardiologiia. 2019;59(9S):42–50

Summary

Aim. The study assesses the effects of therapy based on the use of telmisartan in patients with arterial hypertension and stable angina on the clinical and functional indicators of the cardiovascularvascular system. *Material and methods.* 52 patients with a combination of arterial hypertension (AH) I and II stages and coronary artery disease II with the mean age 63.5 ± 5.4 years (79% males and 21% of females) were enrolled in the trial. The duration of AH and CAD were 17.5±3.8 and 12.5±3.1 accordingly. All patients took a daily 80 mg dose of telmisartan. The efficacy of treatment was estimated in 3,6 and 12 months. *Results.* The use of telmisartan in complex treatment of high-risk patients with AH has led to decreasing blood pressure to the target level, increasing exercise tolerance (walking the distance from 315.5 m to 410.2 m in 6 minutes). 12 months of therapy based on telmisartan showed significant decrease in left hypertrophy ventricle (LV myocardial mass index on average by 10.4%), a decrease in the total duration of depression ST segment from 9.6±2.9 to 2.7±1.5 mm and a decrease in the depth of depression from 1.5±0.3 mm to 0.3±0.09 mm, with a trend towards decrease in the number of episodes of ST-segment depression, as well as the absence of a significant change in heart rate. After 12 months of endothelium-dependent vasodilation therapy, the condition of 31 (60%) patients improved, and 18 (35%) patients showed the tendency to improvement. The tests with reactive hyperemia conducted after 12 months of treatment revealed decreased linear velocity of blood flow in the brachial artery on average by 17%. *Conclusion.* The use of telmisartan in complex therapy improves the quality of life according to the EQ-VAS questionnaire by 25 points after 12 months of therapy, contributes to lowering blood pressure in 96% of patients, reducing myocardial hypertrophy, endothelial dysfunction and severity of ischemic manifestations (reducing the need for nitroglycerin intake to an average of 0,5 inhalations, as well as a decrease in the ST segment depression of 40% after 12 months of therapy).

Information about the corresponding author: Gosteva E. V., e-mail: yanavrn@yandex.ru

Телзап®
ТЕЛМИСАРТАН

ПОСТОЯННЫЙ КОНТРОЛЬ ДАВЛЕНИЯ[1] –

СТАБИЛЬНОСТЬ[2] ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА![3–5]

ДЕЙСТВУЕТ до 48 ч[3,8]

- Самый продолжительный антигипертензивный эффект среди сартанов[6, 7]
- Единственный сартан*, показанный для снижения смертности и частоты ССЗ у пациентов с атеротромботическими заболеваниями[6]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап®

Регистрационный номер: ЛП-003545. **Международное непатентованное наименование:** телмисартан. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** ангиотензина II рецепторов антагонист. **Код АТХ:** C09CA07. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия; снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов: с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе), с сахарным диабетом 2 типа с поражением органов-мишеней. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам препарата; беременность и период грудного вскармливания; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелые нарушения функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью); совместное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела); наследственная непереносимость фруктозы; одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки; нарушение функции почек; легкие и умеренные нарушения функции печени; снижение ОЦК на фоне предшествующего приема диуретиков, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты; гипонатриемия; гиперкалиемия; состояние после трансплантации почки; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; первичный гиперальдостеронизм; применение у пациентов негроидной расы. **Способ применения и дозы:** внутрь один раз в сутки, запивая жидкостью, вне зависимости от приема пищи. Артериальная гипертензия: начальная доза препарата составляет 40 мг один раз в сутки. В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, доза препарата может быть увеличена до максимальной – 80 мг один раз в сутки. Снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний: рекомендованная доза – 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения рекомендуется наблюдение за уровнем АД, может потребоваться коррекция гипотензивной терапии. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе рекомендована более низкая начальная доза – 20 мг в сутки. У пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности препарат назначается с осторожностью, доза не должна превышать 40 мг один раз в сутки **Побочное действие:** см. полную инструкцию по применению. Приведены некоторые побочные эффекты, встречающиеся нечасто: инфекции мочевыводящих путей, включая цистит, инфекции верхних дыхательных путей, включая фарингит и синусит, анемия, бессонница, депрессия, обморок, вертиго, брадикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, одышка, боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота, кожный зуд, гипергидроз, сыпь, мышечные спазмы, миалгия, боль в груди, астения (слабость). **Формы выпуска:** таблетки 40 и 80 мг. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.**

*телмисартан. **1.** Nalbantgil I. et al. Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2004; 58 (145): 50–54. **2.** Под стабильностью жизни подразумевается снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе). **3.** Инструкция по медицинскому применению препарата Телзап® ЛП-003545, 09.08.2017. **4.** ONTARGET Investigators. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1547–59. **5.** TRANSCEND Investigators. Lancet. 2008; 372: 1174–83. **6.** Инструкции по применению лекарственных препаратов для медицинского применения: Телзап® ЛП-003545, 09.08.2017, Лозап® П N015897/01, 16.03.2018, Апровель® ЛП-001260, 23.11.2016, Кардосал® 20 ЛСР-000628/10, 06.02.2017, Эдарби® ЛП-002359, 11.07.2016, Атаканд® П N014373/01, 25.12.2015, Теветен® П N012018/01, 20.04.2016, Диован® ЛП-002136, 12.04.2016. **7.** В соответствии с инструкциями по медицинскому применению телмисартан обладает наиболее продолжительным антигипертензивным эффектом среди других молекул сартанов: лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, эпросартан, олмесартан, азилсартан. **8.** В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Телзап® действие препарата сохраняется в течение 24 ч. и остается клинически значимым до 48 ч.

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Реклама

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SARU.GTELMIZ.17.12.2212a

SANOFI

Артериальная гипертензия – ведущий ФР, обусловливающий вследствие развития осложнений до 50% всей смертности от ССЗ [1]. Как известно, основной целью терапии пациентов с АГ является максимальное уменьшение возникновения осложнений и смерти от них. Для этого требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция обратимых ФР [2–4]. При АГ риск сердечно-сосудистых осложнений прямо пропорционален степени гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [5, 6], а регресс ГЛЖ ассоциирован с улучшением исходов [7]. Для длительной терапии (а она при АГ практически пожизненная) необходимо использовать препараты длительного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при приеме один раз в сутки. Преимущество таких лекарственных препаратов заключается в высокой приверженности больного к лечению, меньшей вариабельности АД и, соответственно, более стабильном уровне АД. Регресс ГЛЖ под влиянием телмисартана оценивается в качестве предиктора улучшения исходов заболевания [8, 9]. Физиологические эффекты AII, как и других биологически активных ангиотензинов, реализуются на клеточном уровне через специфические ангиотензиновые рецепторы. Применение антагонистов ангиотензиновых рецепторов приводит к снижению АД, уменьшению ремоделирования миокарда, нормализации электролитного баланса, оказывает косвенное антиишемическое действие. Указанные свойства сартанов связывают с их позитивным воздействием на течение и прогноз АГ, СН, снижением риска фатальных аритмий [10, 11].

У телмисартана, единственного из сартанов, зарегистрировано показание «снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов 55 лет и старше с высоким риском ССЗ» [12]. Это стало возможным в 2009 г. после завершения исследования ONTARGET, в которое были включены 25 620 пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследовании было продемонстрировано, что однократный прием 80 мг телмисартана по эффективности снижения риска ССО (ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин) у пациентов с исходно высоким риском сопоставим с однократным приемом 10 мг рамиприла [13, 14]. Эффективный контроль, снижение риска повышения АД в ранние утренние часы и развития тяжелых ССО (ИМ, инсульта) при применении телмисартана обусловлены его длительным периодом полувыведения (более 20 часов) [15, 16].

Офисное измерение АД не является оптимальным методом контроля динамики АД. Во многих исследованиях показано, что результаты суточного мониторирования АД (СМАД), достоверно лучше коррелировали с риском развития таких осложнений как ИМ, тромбоэмболия легочной артерии и СН [17–20].

Таким образом, целью нашего исследования была оценка эффективности гипотензивного эффекта телмисартана с помощью суточного мониторирования у лиц старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, а также его плейотропных эффектов.

Материал и методы

Нами были обследованы 52 пациента. Критерии включения: возраст старше 55 лет с уровнем АД, соответствующим АГ 1–2-й степени на предшествующей терапии, с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК.

Диагноз АГ ставился в соответствии с «Рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии» Российского кардиологического общества, 2015. Средний возраст больных 62,2±4,9 года. Доля мужчин среди обследуемых составила 77%. Длительность АГ составила в среднем 17,5±3,2 лет, ИБС – 12,6±3,4 лет. Исходно у 12 (23%) больных САД в среднем составило 154±5 мм рт. ст. (1-я степень), у 40 (77%) пациентов – 172±5 мм рт. ст. (2-я степень), ДАД было на уровне 90,4±4,6 мм рт ст.

Критерии исключения: АГ 3-й степени, наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, врожденные и приобретенные пороки сердца.

У всех больных изучен анамнез, проведено общеклиническое обследование. Исходная терапия ИБС включала статинотерапию (аторвастатином 20 мг/сут.), прием β-АБ (бисопролол в дозе 5–10 мг/сут.), ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг/сут. и при необходимости – пролонгированных нитратов 40–60 мг/сут. Предшествующая терапия АГ включала прием иАПФ (эналаприл и периндоприл у 40 и 60% пациентов соответственно).

Всем включенным в исследование больным был назначен телмисартан 80 мг (Телзап, Санофи) однократно в сутки, динамика уровня АД оценивалась через 3, 6 и 12 месяцев.

Всем больным проведены ультразвуковое исследование сердца по стандартной методике, суточное мониторирование ЭКГ и АД по стандартным протоколам, биохимическое исследование крови (оценивался углеводный, жировой обмен). Для оценки суточного профиля АД необходимо проведение СМАД, которое имеет особое значение в связи с наличием корреляции результатов СМАД и поражения органов-мишеней [21], позволяет проанализировать суточный профиль АД и эффективность применения телмисартана 80 мг. Суточное мониторирование АД проводили на мониторе BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия). Эффективность

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(9S).

терапии оценивали по достижению целевого АД (АДС <140 мм рт. ст., АДД <90 мм рт. ст.) при офисном измерении и динамике АД при регистрации СМАД. При хорошей переносимости назначенной терапии снижение АД продолжалось до более низких значений. Хороший эффект антигипертензивного ответа оценивался при достижении целевого уровня АД и нормализации суточного профиля АД по СМАД. Для оценки величины эффекта лекарственных препаратов на уровень АД нами использованы критерии, разработанные специалистами РКНПК: изменение менее 5 мм рт. ст. – незначительная динамика, 5–10 мм рт. ст. – значимая динамика, более 10 мм рт. ст. – выраженная динамика [22],

Исследование начинали в 9–10 ч утра с интервалом измерения АД в дневные часы каждые 15–30 мин и через 30–60 мин ночью. Больные вели дневники самонаблюдения. Для количественной оценки применяли общепринятые критерии уровня АД, ЧСС, вариабельности АД в течение суток [23]. «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ) – процент значения АД более 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью. Вариабельность АД в период бодрствования и сна определяли как стандартное отклонение от средней величины. Выраженность двухфазного ритма оценивали по суточному индексу (СИ) – степени снижения АД (в %) в период сна по сравнению с периодом бодрствования. Величину утреннего подъема АД рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч, скорость утреннего подъема АД – как отношение величины утреннего подъема к времени роста АД.

Эффективность терапии ИБС оценивали по динамике клинических симптомов стенокардии (количество/выраженность приступов стенокардии), количество таблеток нитроглицерина, а также результаты суточного мониторирования ЭКГ, среди которых оценивали глубину и длительность депрессии сегмента ST и количество ишемических эпизодов в течение суток). Критериями ишемического смещения считали горизонтальное или нисходящее снижение сегмента ST на 0,1 мв в точке, отстоящей на 80 мс от j, длящееся 1 минуту, элевацию сегмента ST на 0,1 мв длительностью 80 мс от точки j, индекс ST/ЧСС, равный 1,4 мв/уд./мин [24].

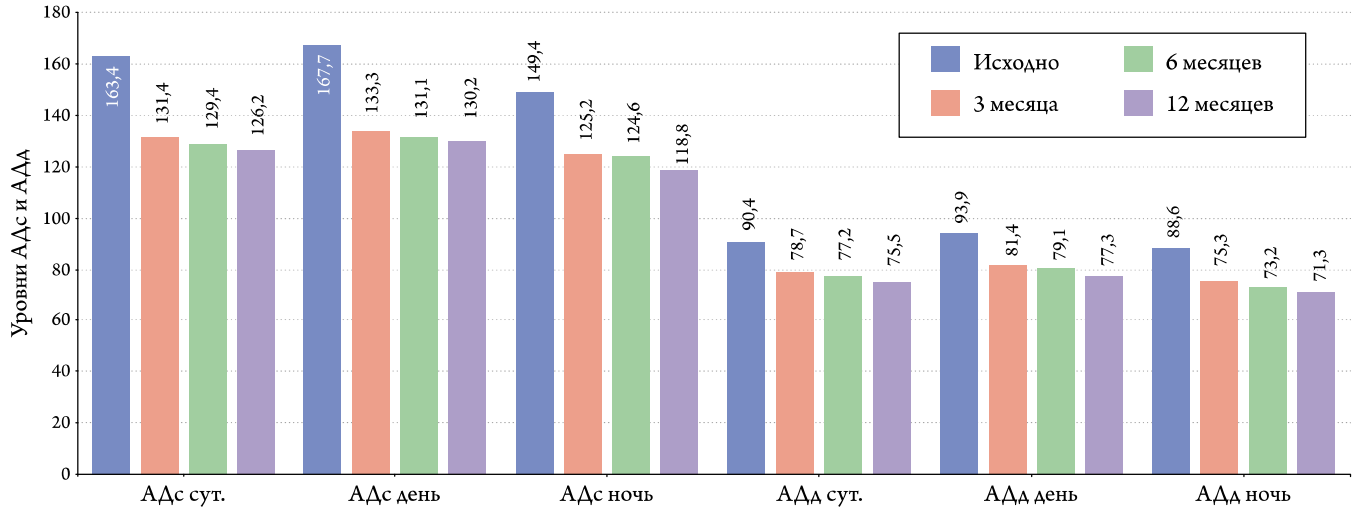
ЭхоКГ исследование проводилось в стандартных позициях с измерением и расчетом общепринятых показателей, в том числе относительной толщины стенок ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), на основе которых определяли геометрическую модель ЛЖ и тип ремоделирования ЛЖ по классификации A. Ganau с соавт. (1992) [25]. Показателями для выявления диастолической дисфункции ЛЖ при сохраненной ФВ ЛЖ считали: среднее соотношение E/e'>14; септальную скорость e' <7 см/с или латеральную скорость e' <10 см/с; скорость струи трикуспидальной регургитации >2,8 м/с; индекс объема левого предсердия >34 мл/м^2. Наличие диастолической дисфункции ЛЖ подтверждается при выходе более половины показателей за граничные значения. Исследование считается неопределенным, если имеется равенство количества нормальных и патологических показателей [26, 27].

Для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных использовали 6-мин тест ходьбы, соответствующий субмаксимальной нагрузке. Тест позволяет оценить уровень повседневной активности больных. При проведении 6-мин теста ходьбы больному ставилась задача пройти как можно большую дистанцию за 6 мин (в собственном темпе), после чего регистрировалось пройденное расстояние. По количеству пройденных метров определяли ФК: дистанция более 550 метров соответствовала норме, 426–550 м – I ФК, 301–425 м – II ФК, 151–300 м – III ФК и менее 150 м – IV ФК [28].

Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводилось на ультразвуковом аппарате Vivid-3 линейным датчиком 7,5 МГц по методу Celermajer с соавт. [29] в модификации отечественных авторов [30]. Проводили измерение диаметра плечевой артерии в покое, затем на плечо накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали в нее воздух до давления, превышавшего исходное АДС пациента на 50 мм рт. ст. Компрессию плечевой артерии производили в течение 5 минут. Сразу после снятия манжеты, а затем через 30 и 60 сек после восстановления кровотока измеряли диаметр артерии. Функцию эндотелия оценивали по степени увеличения диаметра плечевой артерии по сравнению с исходным (в процентах). В норме ее просвет расширяется не менее чем на 10%. Меньшую степень расширения или сужение сосуда считали проявлением дисфункции эндотелия. Через 10 минут отдыха пробу повторяли с нитроглицерином для проверки реактивности гладкомышечного слоя сосуда. Прирост диаметра плечевой артерии менее 21% через 60 с после приема нитроглицерина считали эндотелиальной дисфункцией.

Исследование качества жизни (КЖ) выступает одним из наиболее часто используемых и известных способов оценки развития хронических заболеваний. Нами использовался общий опросник EQ-5D (EQ-VAS), предназначенный как для здоровых лиц, так и для больных независимо от вида заболевания и позволяющий оптимизировать диагностику, лечебную тактику и оценку динамики состояния пациента наряду с современными инструментальными и лабораторными методами исследования. При этом оцениваются пять областей КЖ, обусловленных здоровьем: подвижность, самообслуживание,

Рисунок 1. Динамика уровней АДс и АДд до и в процессе лечения



бытовая активность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия. Каждая имеет три уровня для оценки (1 – нет затруднений, 2 – есть некоторые затруднения, 3 – выраженные затруднения). Вторая часть (ВАШ) представляет собой «термометр здоровья», на котором «0» – самое плохое, а «100» – самое хорошее состояние здоровья [31]. Эти формы заполняет сам больной в течение 5 минут.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Этический комитет ВГМУ им. Н. Н. Бурденко одобрил протокол исследования. У всех пациентов получено информированное согласие.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10.0 в системе Windows. Полученные результаты нами представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). В качестве порогового уровня статистической значимости p были приняты значения 0,05. Проверку соответствия полученных выборок нормальному закону распределения и их анализ проводили с помощью графического метода построения гистограмм, критериев Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса, а также определения асимметрии, эксцесса и их стандартных ошибок. В качестве методов статистического анализа для выявления различий между средними значениями, полученными с помощью аппарата описательной статистики, были использованы одномерный и многомерный дисперсионный анализ [32].

Результаты и обсуждение

Все пациенты завершили запланированное исследование. Выраженный антигипертензивный эффект к 3 месяцу лечения получен у 46 (88,5%) больных, значимый у 5 (9,6%), у 1 (1,9%) больного незначительный. Через 6 и 12 месяцев выраженный эффект получен у 48 (92,3%) и 50 (96,1%) пациентов, значимый – у 4 (7,7%) и 2 (3,9%) соответственно. Важно отметить хорошую переносимость телмисартана, лишь у 1 больного в первые сутки терапии отмечалось кратковременное головокружение, еще у одного пациента отмечалось увеличение ЧСС от исходного уровня 62 до 73 уд./мин, не потребовавшее изменения дозы препарата.

По результатам СМАД, добавление телмисартана к базисной терапии в дозе 80 мг в течение 3, 6 и 12 месяцев давало выраженный антигипертензивный эффект (рис.1).

При применении телмисартана в течение 3 месяцев среднее АДс за сутки статистически значимо снизилось на 19,6%, среднее АДд на 13%, через 6 месяцев АДс за сутки на 20,8%, АДд – на 14,6% ($p<0,05$). При оценке дневного АД отмечено снижение АДс на 20,5 и 21,8% через 3 и 6 месяцев лечения, АДд на 13,3 и 15,2% соответственно ($p<0,05$). Снижение ночного АДс составило 16,2%, АДд 15,3% через 3 месяца и через 6 месяцев АДс на 16,6%, АДд – 17,4% от исходного ($p<0,05$). Эта тенденция сохранилась и через 12 мес терапии: снижение среднесуточного АДс 22,8% и АДд 16,5%; снижение АДс днем составило 22,4%, ночью 20,5%; снижение АДд днем составило 17,1%, ночью 19,1% от исходных значений ($p<0,05$).

Индекс времени гипертензии за сутки, отражающий процент времени, в течение которого величины АД превышали нормальный уровень, через 3, 6 и 12 месяцев уменьшился: ИВАДс на 50,9, 55, 57,7% соответственно, ИВАДд – на 47,5, 48,7 и 50,5% соответственно. В ночные часы отмечается более выраженное снижение показателей нагрузки в сравнении с их дневной динамикой. В частности, ИВАДд ночью снизился через 3 мес. на 48,8%, через 6 мес на 51%, через 12 мес. на 51,1% против уменьшения за день на 49,3, 50,4, и 52,5% соответ-

Таблица 1. Динамика результатов исходного мониторирования ЭКГ и через 3, 6, 12 месяцев терапии

Показатель	Исходные данные	Через 3 мес. лечения	Через 6 мес. лечения	Через 12 мес. лечения
Кол-во эпизодов депрессии сегмента ST за сутки	3,8±0,8	2,8±0,7	2,5±0,5	2,3±0,6
Общая продолжительность депрессии сегмента ST за сутки, мин	9,6±2,9	3,5±1,1*	2,9±1,4*	2,7±1,5*
Максимальная глубина депрессии сегмента ST, мм	1,5±0,3	0,4±0,2*	0,4±0,1*	0,3±0,09*
Средняя ЧСС, в мин	71,2±1,5	70,8±1,6	69,6±2,1	67,4±2,8

* – p <0,05 – по сравнению с исходными данными.

Рисунок 2. Динамика дистанции ходьбы при лечении телмисартаном

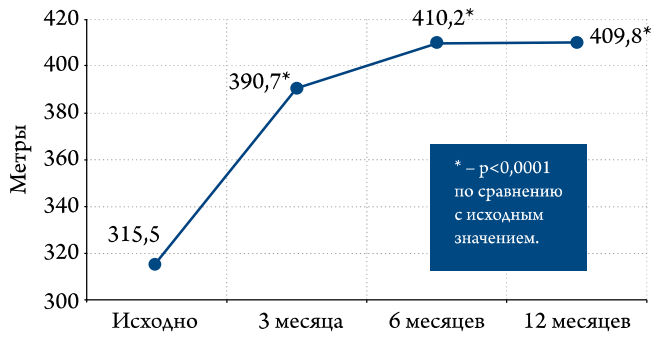


Таблица 2. Результаты ЭхоКГ у больных АГ и сопутствующей ИБС (M±m)

Показатель	До лечения	Через 6 мес. лечения	Через 12 мес. лечения
КДР, мм	54,1±0,9	52,5±0,5	49,1±2,1*
КСР, мм	36,4±0,8	35,2±0,4	31,8±2,2*
ТМЖП, мм	11,8±0,3	10,9±0,3*	10,11±0,1*
ТЗС, мм	11,1±0,3	10,9±0,2	10,1±0,1*
КДО, мл	121,4±5,1	119,1±3,2	109,7±6,1*
КСО, мл	45,7±2,3	45,3±2,2	39,7±2,1*
ФВ, %	55,6±2,5	58,3±1,4	62,2±1,9*
САД ЛА мм рт. ст.	26,3±2,1	24,7±3,1	22,1±4,0
ЛП, мм	42,4±0,7	39,6±0,5	38,1±0,7
ИММЛЖ, г/м^2	124,2±6,8	117,5±7,6*	111,3±6,4*
Е/А	0,82±0,06	1,02±0,04*	1,03±0,02*

* – достоверность различий p<0,05 по сравнению с исходными значениями.

ственно. При анализе показателя ИВАДс снижение днем составило 45,5%, 48,5%, 50,7% через 3,6 и 12 мес. соответственно, ночью снижение ИВАДс через 3,6 и 12 мес. составило соответственно 57,6%, 61,7% и 64,2%. Через 3 месяца на фоне лечения телмисартаном 80 мг/сутки происходило снижение индекса площади для АДс с 55,2 до 13,6 мм рт ст и для АДд с 50,4 до 12,1 мм рт. ст. (p<0,01), с сохранением тенденции в течение последующего времени наблюдения. Отмечалось достоверное уменьшение вариабельности АДс днем через 3, 6, 12 мес на 3,8; 6 и 8,2 мм рт. ст. (21,8%, 34,3% и 46,9%), ночью на 2,8; 5,1 и 6,5 мм рт. ст. (18%, 32,7% и 41,7%) соответственно; вариабельности АДд днем на 4,1; 4,9 и 6,1 мм рт. ст. (24,7%, 29,5% и 36,7%), ночью на 3; 5,2 и 5,5 мм рт. ст. (19,6%, 34% и 36%).

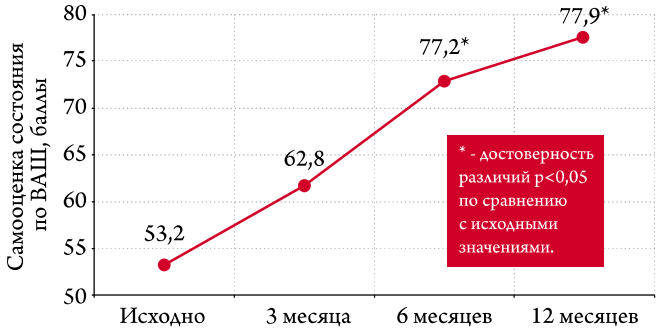
При оценке клинического состояния мы учитывали уменьшение количества приступов стенокардии в сутки. Их количество до лечения составляло 2,7, через 3 месяца уменьшилось до 0,6 (p<0,05), количество таблеток (ингаляций) нитроглицерина снизилось в среднем с 2,0 до 0,5 (p<0,05).

Оценка толерантности к нагрузкам по динамике теста 6-мин ходьбы на фоне проводимой терапии представлена на рисунке 2. Так, через 3 месяца прирост дистанции составил 23,8%, через 6 месяцев – 30% по сравнению с исходными данными, через 12 месяцев результат сохранился на практически таком же уровне, как и через 6 месяцев. За период исследования максимальный прирост дистанции по отношению к исходу составил 75,2 м (p<0,0001). Результаты суточного мониторирования ЭКГ представлены в таблице 1.

После года терапии при регистрации динамики ЭКГ в течение суток отмечается достоверное уменьшение глубины и продолжительности депрессии сегмента ST при уменьшении количества эпизодов депрессии сегмента ST на 40%. Сокращение длительности ишемического смещения сегмента ST и уменьшение глубины депрессии ST ассоциируется со снижением риска нежелательных исходов заболевания [33] и свидетельствует о целесообразности применения телмисартана у больных АГ, имеющих высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ультразвуковую допплерографию сосудов верхних конечностей (плечевой артерии) проводили исходно и через 12 месяцев лечения. Исходно дисфункция эндотелия выявлена у 45 (86,5%) больных. Через 12 месяцев терапии, включающей телмисартан, ЭЗВД улучшилась у 26 (57,8%) из 45 больных, у 19 (42,2%) больных отмечалась тенденция к улучшению. Статистически достоверное увеличение ЭЗВД с 7,1±0,39 до 11,1±0,79% отмечено через 12 месяцев терапии, включающей телмисартан. Кроме того, при проведении пробы с реактивной гипере-

Рисунок 3. Динамика качества жизни в ходе исследования по данным опросника EQ-VAS



мией отмечено достоверное (p<0,05) снижение линейной скорости кровотока в плечевой артерии с 83,2±16,4 до 71,4±12,9 см/с (на 16,5%), в то же время достоверного изменения эндотелийнезависимой вазодилатации не выявлено.

По данным ЭхоКГ исследования до лечения и через 6 и 12 месяцев (табл. 2), возросла сократительная способность ЛЖ (ФВ ЛЖ), отмечается уменьшение толщины стенок ЛЖ (межжелудочковой перегородки на 24,4% и задней стенки на 9,1%) и ИММЛЖ в среднем на 10,4%. Улучшение морфометрических показателей ЛЖ ассоциировалось с улучшением диастолической функции сердца – исходно диастолическую дисфункцию имели 47 (90,4%) из 52 больных, через 12 месяцев их количество снизилось до 19 (36,5%). Анализ индивидуальных данных относительной толщины стенки и ИММЛЖ позволил определить исходно/через 12 месяцев терапии наличие эксцентрического ремоделирования ЛЖ у 11 (21,2%)/8 (15,4%) больных, концентрического ремоделирования ЛЖ – у 12 (23,1%)/7 (13,5%), концентрической гипертрофии ЛЖ – у 25 (48,1%)/10 (19,2%) пациентов. Нормальная геометрия ЛЖ исходно отмечена лишь у 447(7,7%), после лечения – у 27 (51,9%) больных.

Качество жизни оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, в баллах) с использованием опросника EQ-5D (EQ-VAS) в соответствии с количеством набранных баллов. Как видно из рисунка 3, отмечается достоверное улучшение КЖ больных в процессе лечения. Так, по сравнению с исходным состоянием через 3 месяца лечения прирост составил в среднем 8,4 балла (p<0,05), через 6 месяцев 19,8 балла (p<0,05) и через 12 месяцев терапии 24,7 балла (p<0,05).

Выводы

Таким образом, включение телмисартана с антигипертензивную схему лечения пациентов позволило в большинстве случаев достичь целевых значений АД у пациентов с АГ по результатам СМАД. Улучшение клинического течения заболевания сопровождалось хорошей переносимостью предлагаемой терапии.

Оценка динамики АД с использованием СМАД в течение достаточно длительного периода наблюдения (12 месяцев) позволила зафиксировать стабильный гипотензивный эффект препарата талмисартан, что выражалось как в снижении абсолютных значений АД, так и в снижении показателей «нагрузки давлением» в среднем за сутки, отдельно в дневные и ночные часы. Это является важным фактором, влияющим на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Полученные данные о хорошем антигипертензивном эффекте сопоставимы с результатами исследования В.А. Капустник с соавт., где снижение АД под влиянием телмисартана через 3 месяца терапии составило в среднем 14,5% (АДс) и 11,4% (АДд) [34]. У пациентов с рефрактерной АГ и ожирением в исследовании Денека И.Э. с соавт. телмисартан в комплексной трехкомпонентной терапии способствовал достижению таргетных значений АД [35].

Применение телмисартана у пациентов с АГ в течение 24 мес. в исследовании Жусуповой А.М. улучшило диастолическую функцию ЛЖ [36]. В настоящем исследовании по результатам ЭхоКГ также отмечена положительная динамика.

Через 12 месяцев терапии снижалась выраженность клинической симптоматики ИБС, что выражалось в уменьшении потребности в приеме нитроглицерина в среднем до 0,5 ингаляций, а также снижении депрессии сегмента ST на 40% через 12 месяцев терапии, улучшении показателей эндотелиальной функции сосудов. При применении телмисартана статистически значимо улучшалось КЖ больных по опроснику EQ-VAS. Полученные результаты подтверждают целесообразность использования телмисартана в терапии у больных АГ высокого риска.

Ограничения исследования

В настоящем исследовании имеются два важных ограничения, которые должны учитываться при интерпретации полученных нами результатов и, возможно, должны быть учтены в будущих исследованиях, посвященных этой важной проблеме. Во-первых, исследование было сосредоточено на пациентах старше 55 лет, и включало только 21% женщин. Кроме того, исследование было одноцентровым, не сравнительным и включило небольшое количество пациентов (n=52), что следует учитывать при распространении выводов, полученных в нашем исследовании на более широкую популяцию пациентов.

Авторы уведомляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ionov M.V., Zvartau N.E., Konradi A.O. First look at new 2018 joint ESH/ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertension. Arterial Hypertension. 2018;24(3):351–8. [Russian: Ионов М.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):351–8]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet (London, England). 2012;380(9859):2224–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). European Journal of Preventive Cardiology. 2016;23(11):NP1–96. DOI: 10.1177/2047487316653709
5. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, Stefanetti E, Bartolini C, Verdecchia P. The prognostic legacy of left ventricular hypertrophy: cumulative evidence after the MAVI study. Journal of Hypertension. 2015;33(11):2322–30. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000692
6. Antikainen RL, Peters R, Beckett NS, Fagard RH, Wang J-G, Rajkumar C et al. Left ventricular hypertrophy is a predictor of cardiovascular events in elderly hypertensive patients: Hypertension in the Very Elderly Trial. Journal of Hypertension. 2016;34(11):2280–6. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001073
7. Devereux RB. Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. JAMA. 2004;292(19):2350–6. DOI: 10.1001/jama.292.19.2350
8. Burnier M, Brede Y, Lowy A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of aliskiren, irbesartan and ramipril: Effects of adherence and duration of drug action on outcomes. International Journal of Clinical Practice. 2011;65(2):127–33. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02616.x
9. Lowy A, Munk VC, Ong SH, Burnier M, Vrijens B, Tousset EP et al. Effects on blood pressure and cardiovascular risk of variations in patients' adherence to prescribed antihypertensive drugs: role of duration of drug action: Impact of adherence and duration of action on clinical outcomes with antihypertensives. International Journal of Clinical Practice. 2011;65(1):41–53. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02569.x
10. Okin PM, Gerdts E, Kjeldsen SE, Julius S, Edelman JM, Dahlöf B et al. Gender Differences in Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy During Antihypertensive Therapy. Hypertension. 2008;52(1):100–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110064
11. Schumacher H, Mancia G. The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: A retrospective analysis of 50 studies. Blood Pressure. 2008;17(sup1):32–40. DOI: 10.1080/08038020802144383
12. Instructions for medical use of the drug Telzap ЛП-003545. [Russian: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап ЛП-003545. Доступно на: https://www.sanofi.ru/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-RU/Home/healthcare-solutions/cardiovascular/Telzap_PIL_2018-08-03.pdf]

КАПОТЕН

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ

П N 013055/01

На правах рекламы

1 Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления[1]

2 Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут[1]

3 Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении[2]

Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область. Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон / факс (495) 702-95-03
www.akrikhin.ru

[1]Гипертонические кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.В. Плавунова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21-23.
[2]Приказ Минздрава России от 05.07.2016 N 470н "Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии" (Зарегистрировано в Минюсте России 18.07.2016 N 42897)

акрихин
Люди заботятся о Людях

13. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. The Lancet. 2017;389(10085):2226–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30754-7
14. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. New England Journal of Medicine. 2008;358(15):1547–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317
15. Nedogoda SV, Ledyaeva AA, Chumachok EV, Tsoma VV, Mazina G, Salasyuk AS et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan and Telmisartan in Overweight or Obese Patients with Hypertension. Clinical Drug Investigation. 2013;33(8):553–61. DOI: 10.1007/s40261-013-0094-9
16. Bakris G. Comparison of telmisartan vs. valsartan in the treatment of mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.). 2002;4(4 Suppl 1):26–31. PMID: 12147926
17. Choi H-J. Blood Pressure Variability and Its Management in Hypertensive Patients. Korean Journal of Family Medicine. 2012;33(6):330–5. DOI: 10.4082/kjfm.2012.33.6.330
18. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-Term Risk of Mortality Associated with Selective and Combined Elevation in Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure. Hypertension. 2006;47(5):846–53. DOI: 10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb
19. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. Hypertension. 2008;51(1):55–61. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727
20. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. Journal of Hypertension. 2012;30(7):1289–99. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283531eaf
21. Rogoza A.N., Oszhepkova E.V., Tsagareshvili E.V., Gorieva Sh.B. Modern non-invasive methods of blood pressure measurement for the diagnosis of hypertension and evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy. Manual for doctors. -M.: Medika;2007. – 72 p. [Russian: Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. – М.: Медика, 2007. – 72с]. ISBN 978-5-98495-010-7
22. Leonova M.V. The modern view of endpoints for the evaluation of antihypertensive therapy. Good Clinical Practice. 2002;4:18–22. [Russian: Леонова М.В. Современный взгляд на конечные точки для оценки антигипертензивной терапии. Качественная клиническая практика. 2002;4:18-22]
23. Shubik Yu.V., Baturova M.A., Tregubov A.V. Recommendations for Holter electrocardiogram monitoring: past, present, future. Journal of arrhythmology. 2018;94:57–67. [Russian: Шубик Ю.В., Батурова М.А., Трегубов А.В. Рекомендации по холтеровскому мониторированию электрокардиограммы: прошлое, настоящее, будущее. Вестник аритмологии. 2018;94:57-67]. DOI: 10.25760/VA-2018-94-57-67
24. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. et al. National russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2014;19(2):6–71. [Russian: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014;19(2):6–71]
25. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 1992;19(7):1550–8. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-V
26. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation. 1978;58(6):1072–83. DOI: 10.1161/01.CIR.58.6.1072
27. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
28. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002;166(1):111–7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
29. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet (London, England). 1992;340(8828):1111–5. PMID: 1359209
30. Zateyshchikov D.A., Minushkina L.O., Kudryashova O.Yu., Barinov V.G., Tsimbalova T.E., Nosenko E.M. et al. Functional State of Endothelium in Patients with Hypertension and Ischemic Heart Disease. Kardiologiia. 2000;40(6):14–7. [Russian: Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. Баринов В.Г., Цимбалова Т.Е., Носенко Е.М. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ИБС. Кардиология. 2000;40(6):14-7]
31. Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. -St. Petersburg: Neva; M.:OLMA-Press;2002. – 313 p. [Russian: Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. - Санкт-Петербург:Нева; М.:Олма-Пресс; 2002. – 313с]. ISBN 978-5-7654-2112-3
32. Orlov A.I. Applied statistics: a textbook. – M.: Exam;2006. – 671 p. [Russian: Орлов А.И. Прикладная статистика: учебник. – М.: Экзамен, 2006. – 671с]. ISBN 5-472-01122-1
33. Pollehn T. The electrocardiographic differential diagnosis of ST segment depression. Emergency Medicine Journal. 2002;19(2):129–35. DOI: 10.1136/emj.19.2.129
34. Kapustnik VA, Shelest BO, Kovalyova YuO, Shelest OM, Brek VV. The use of telmisartan in the treatment of arterial hypertension with obesity. Clinical pharamacy. 2018;22(1):4–9. DOI: 10.24959/cphj.18.1447
35. Deneka I.E., Rodionov A.V., Fomin V.V. The use of telmisartan in patients with refractory arterial hypertension and obesity. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):73–81. [Russian: Денека И.Э., Родионов А.В., Фомин В.В. Применение телмисартана у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):73-81]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-73-81
36. Zhusupova A.M. Hemodynamic parameters in patients with arterial hypertension in the treatment of telmisartan. Medicine and Ecology. 2011;1:135–8. [Russian: Жусупова А.М. Гемодинамические показатели у больных артериальной гипертонией при лечении телмисартаном. Медицина и экология. 2011;1:135-8]

Статья поступила 06.06.19 (Received 06.06.19)