



Артериальная гипертония

Эффективность, безопасность и показатели суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью под влиянием лечения блокатором рецепторов ангиотензина II телмисартаном

Л.И. Ольбинская, О.Л. Ильина

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова МЗ РФ. Москва, Россия

Efficacy, safety and daily blood pressure monitoring parameters in patients with essential hypertension under the influence of treatment with angiotensin II receptor blocker Telmisartan

L.I. Olbinskaya, O.L. Ilyina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Цель. Изучение эффективности, безопасности и показателей суточного мониторирования АД (СМАД) у больных гипертонической болезнью (ГБ) при 12-ти недельной терапии блокатором рецепторов ангиотензина II (АИИ) телмисартаном.

Материал и методы. В исследование включены 62 больных мягкой и умеренной формами артериальной гипертонии (АГ). Всем пациентам проводилось СМАД до начала и после 12-ти недельной терапии телмисартаном. Телмисартан назначался в суточной дозе от 40 до 80 мг в зависимости от исходных уровней АД. В качестве монотерапии у больных мягкой формой АГ и в комбинации с изоптином и гипотиазидом при умеренной форме.

Результаты. Телмисартан достоверно снизил среднесуточные систолическое АД (САД) на 8,1 мм рт.ст. диастолическое АД (ДАД) на 3,7 мм рт.ст. и индекс времени (ИВ): САД в среднем на 21,3%; ДАД в среднем на 22,8%. Снижая пики давления, телмисартан не вызывал эпизодов гипотонии. Побочные эффекты при лечении телмисартаном наблюдались в 12,9% случаев, что сравнимо с частотой нежелательных явлений, встречающихся при использовании плацебо. Переносимость телмисартана в 87,1% случаев была хорошей.

Заключение. Телмисартан обладает значительной антигипертензивной эффективностью. Выраженность антигипертензивного действия увеличивается с повышением дозы препарата с 40 до 80 мг в сутки. При монотерапии телмисартан оказывает хороший антигипертензивный эффект, подтвержденный СМАД. Комбинация с изоптином и гипотиазидом ведет к усилению антигипертензивного эффекта телмисартана и позволяет избежать резистентности к проводимой терапии. Телмисартан отличается хорошей переносимостью.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, лечение, блокаторы рецепторов ангиотензина II, телмисартан, эффективность, безопасность.

Aim. To study efficacy, safety and daily blood pressure monitoring (DBPM) values in patients with essential hypertension in 12-weeks treatment with angiotensin II receptor blocker (ARB) Telmisartan.

Materials and methods. 62 patients with mild to moderate essential hypertension were included in the study. All patients underwent DBPM before and after 12-weeks treatment with Telmisartan. Telmisartan was administered as 40 to 80 mg daily depending on baseline BP levels, as single treatment for patients with mild EH and combined with Isoptin and Hypothiazide in moderate EH.

Results: Telmisartan significantly decreased mean daily systolic BP (SBP) by 8,1 mm Hg and diastolic BP (DBP) by 3,7 mm Hg and time index (TI): SBP - by 21,3% in average, DBP - by 22,8% in average. Decreasing blood

© Коллектив авторов, 2003

ММА им. И.М.Сеченова, тел.: 556-84-03
Ильина Ольга Леонидовна; e-mail: ilyin@niiiao.com

Л.И. Ольбинская ... Эффективность и безопасность телмисартана у больных АГ

pressure peaks, Telmisartan did not cause episodes of hypotension. Adverse effects were observed in 12,9% cases with Telmisartan, which was comparable to the incidence of adverse effects developing with placebo. Tolerability of Telmisartan was good in 87,1% cases.

Conclusion: Telmisartan has marked antihypertensive efficacy. The degree of antihypertensive action increases with the increase of dose from 40 to 80 mg daily. As single treatment Telmisartan exerts good antihypertensive effect confirmed by DBPM. Combination with Isoptin and Hypothiazide leads to increased antihypertensive effect of Telmisartan and allows for the prevention of therapy resistance. Telmisartan is well tolerated.

Keywords: essential hypertension, treatment, angiotensin II receptor blockers, Telmisartan, efficacy, safety.

По механизму антигипертензивного действия блокаторы рецепторов ангиотензина II (АII) во многом напоминают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Как и иАПФ эти препараты подавляют чрезмерную активность ренин-ангиотензиновой системы (PAC), но блокаторы рецепторов АII действуют на PAC более избирательно, чем иАПФ. В то время как иАПФ тормозят лишь один из путей превращения АI в биологически активный АII, блокаторы рецепторов АII ослабляют все нежелательные сердечно-сосудистые эффекты АII, независимо от путей его образования [1,3,6]. Большая избирательность действия блокаторов рецепторов АII состоит в том, что они, в отличие от иАПФ, не потенцируют эффекты брадикинина, субстанции Р и других биологически активных веществ, с которыми связывают такие побочные эффекты иАПФ, как сухой кашель и ангионевротический отек [2,10,11]. Поэтому блокаторы рецепторов АII вызывают значительно меньше побочных эффектов, чем иАПФ [7,8,9,12].

Телмисартан представляет собой непептидный антагонист рецепторов I к АII, который снижает артериальное давление (АД) при приеме один раз в сутки. Телмисартан сам по себе обладает фармакологической активностью. В отличие от лозартана у него нет активных метаболитов. Основной путь элиминации телмисартана из организма — выведение с желчью и калом, поэтому он более безопасен, чем лозартан при лечении артериальной гипертензии (АГ) у больных с явной или скрытой дисфункцией почек. Период полужизни телмисартана в плазме крови составляет 16-23 часа [2,5,7,10].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности, безопасности и показателей суточного мониторирования АД (СМАД) у больных гипертонической болезнью (ГБ) при применении блокатора рецепторов АII телмисартана (Прайтор®, фирма Глаксо Вэлком, Испания).

Материал и методы

В открытое, контролируемое исследование были включены 62 больных (41 женщина и 21 мужчина, средний возраст $59,5 \pm 0,6$ года) с мягкой и умеренной формами АГ, диастолическое АД (ДАД) в пределах 95-114 мм рт.ст.. Длительность заболевания в среднем составила $9,3 \pm 0,5$ года.

В исследование не вошли больные с вторичной злокачественной гипертензией, декомпенсированным сахарным диабетом, тяжелыми заболеваниями печени, почек, тяжелой сердечной недостаточностью и нестабильной стенокардией, перенесшие инфаркт миокарда менее чем за три месяца до начала лечения телмисартном, или нарушение мозгового кровообращения в течение последних шести месяцев.

Исходно выполняли физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и офтальмоскопия.

Во время визитов АД измеряли традиционным методом: дважды в положении больного сидя после 15 минут отдыха; учитывались средние значения двух измерений.

У всех больных использовалось СМАД до начала терапии и после 12-ти недель лечения телмисартаном. Анализировались усредненные показатели систолического АД (САД) и ДАД за сутки, а также раздельно в дневное и ночное время, максимальный и минимальный уровни АД, индексы времени (ИВ) (процент значений АД, превышающих 140/90 мм рт.ст. днем и 120/80 мм рт.ст. ночью).

Начальная доза телмисартана составляла 40 мг/сут на один прием. При недостаточной антигипертензивной эффективности телмисартана через 4 недели его дозу повышали до 80 мг/сут на один прием и дополнительно комбинировали с изоптином и гипотиазидом.

Антигипертензивный эффект телмисартана оценивали по общепринятым критериям: хороший — при снижении клинического ДАД ниже 90 мм рт.ст.; удовлетворительный — при снижении ДАД на 10 мм рт.ст. и более по сравнению с исходными значениями; неудовлетворительный — при снижении ДАД менее чем на 5 мм рт.ст.

Переносимость телмисартана считали: хорошей при отсутствии нежелательных эффектов или если нежелательные явления обнаруживали лишь при специальном расспросе; удовлетворительной — большой самостоятельно отмечал развитие нежелательных реакций, но они не приводили к отказу от лечения; неудовлетворительной — побочные эффекты привели к отказу от лечения.

Результаты исследования обрабатывали с применением статистического пакета программ SPSS/PC+. Расчитывали среднее значение величин и их ошибки. Сравнение производили с помощью тестов Student, Wilcoxon, Kruskal-Wallis. Различия средних величин считали достоверными при $p < 0,5$.

Артериальная гипертония

Результаты исследования

Достоверное снижение САД и ДАД (в среднем на $10,0 \pm 1,05$ / $4,9 \pm 0,5$ мм рт.ст.) наблюдалось уже через две недели лечения телмисартаном. После 4 недель лечения отмечалось дальнейшее снижение АД. К концу 4 недели у 36 больных (59,2%) эффективность терапии расценивалась как хорошая. Эти больные продолжали прием телмисартана в качестве монотерапии в дозе 40 мг/сут.

У остальных 26 больных (40,7%) доза телмисартана была увеличена до 80 мг/сут. Следует отметить, что исходные уровни АД у этих больных были достоверно выше ($173,3 \pm 1,8$ / $107,7 \pm 0,6$ мм рт.ст.), чем у тех, у которых телмисартан был эффективным в дозе 40 мг/сут. Из этой группы 7 больных (26,9%) получали телмисартан в комбинации с изоптином 240 мг/сут и гипотиазидом 12,5 мг через день; 19 больных (73,1%) продолжали прием телмисартана в дозе 80 мг/сут в качестве монотерапии. К концу 8 недели лечения телмисартаном в дозе 80 мг/сут в качестве комбинированной терапии у 7 больных отмечалось дальнейшее снижение САД на $6,2 \pm 1,0$ мм рт.ст., ДАД на $5,1 \pm 0,9$ мм рт.ст. Эффективность терапии расценивалась как хорошая у всех 7 пациентов (100%). К концу 8 недели лечения у 19 больных, получавших телмисартан как монотерапию в дозе 80 мг/сут, зафиксировано дальнейшее снижение САД и ДАД в среднем на $4,1 \pm 0,9$ / $3,3 \pm 0,7$ мм рт.ст. Эффективность терапии расценивалась как хорошая.

К концу 12 недели лечения телмисартаном в целом по группе САД снизилось на $25,6 \pm 1,0$ мм рт.ст., ДАД — на $13,4 \pm 0,9$ мм рт.ст. У 48 больных (77,7%) эффект терапии расценен как хороший, у 14 больных (22,2%) — удовлетво-

рительный. Таким образом, хороший эффект терапии телмисартаном отмечен у 77,7% больных мягкой и умеренной АГ. Неудовлетворительный эффект наблюдался у 3,6% больных. Средние значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время терапии телмисартаном не изменялись.

Монотерапия телмисартаном в суточной дозе 40 мг была эффективна у 59,2% больных.

Эффективность комбинированной терапии (изоптин, гипотиазид) у 4,4% больных расценивалась как хорошая.

Лечебный уровень зависел от исходных величин АД: у больных умеренной АГ проводилась комбинированная терапия; у больных мягкой АГ была достаточной монотерапия.

Динамика показателей АД у 62 больных ГБ во время 12 недельной терапии телмисартаном представлена в таблице 1; динамика основных показателей СМАД представлена в таблице 2.

Лечение телмисартаном привело к достоверному снижению среднесуточного САД (в среднем на 8,1 мм рт.ст.) и ДАД (в среднем на 3,7 мм рт.ст.), ИВ (САД в среднем на 21,3%, ДАД в среднем на 22,8%). Телмисартан снижал САД и ДАД в период бодрствования, практически не влияя на уровни АД в ночное время. Препарат эффективно снижал максимальные значения САД и практически не оказывал влияния на минимальные значения ДАД. Таким образом, снижая пики давления, телмисартан не вызывал эпизодов гипотонии.

Побочные эффекты при лечении телмисартаном наблюдались у 8 больных (12,9%), что сравнимо с частотой нежелательных эффектов при использовании плацебо. Наиболее частым побочным действием были диспептические расстройства, которые отмечались у 5 больных (8,1%). У двух больных

Таблица 1
Динамика показателей АД и ЧСС у больных мягкой и умеренной АГ
при 12 недельной терапии телмисартаном (n=62)

Показатель	Исходно	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.
САД, мм рт. ст.	$157,3 \pm 1,1$	$147,3 \pm 1,2^*$	$137,6 \pm 1,1^*$	$137,7 \pm 1,0^*$	$131,8 \pm 1,0^*$
ДАД, мм рт.ст.	$93,7 \pm 1,1$	$88,8 \pm 1,0^*$	$84,9 \pm 1,2^*$	$81,9 \pm 0,9^*$	$80,3 \pm 1,0^*$
ЧСС в минуту	$72,96 \pm 0,74$	$73,61 \pm 0,61^*$	$72,72 \pm 0,68^*$	$69,92 \pm 0,68^*$	$67,51 \pm 0,70^*$

Примечание: * - $p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями.

Л.И. Ольбинская ... Эффективность и безопасность телмисартана у больных АГ

Таблица 2

Динамика основных показателей СМАД у больных мягкой и умеренной АГ при 12 недельной терапии телмисартаном (n=62)

Показатель	Исходно	12-я неделя
САД среднее за сутки, мм рт.ст.	157,3±1,10	131,8±1,0***
ДАД среднее за сутки, мм рт.ст.	93,7±1,11	80,3±1,0***
САД максимальное за сутки, мм рт.ст.	184,7±2,05	170,4±1,04***
ДАД максимальное за сутки, мм рт.ст.	119,6±1,54	112,6±1,64**
САД минимальное за сутки, мм рт.ст.	109,9±1,82	103,9±1,53***
ДАД минимальное за сутки, мм рт.ст.	60,1±1,05	57,1±1,11**
ИВ САД за сутки, %	65,4±2,49	52,8±3,08***
ИВ ДАД за сутки, %	54,8±2,62	42,6±3,01***
САД среднее за день, мм рт.ст.	146,5±1,12	141,3±2,79***
ДАД среднее за день, мм рт.ст.	91,8±2,11	88,4±1,41***
ИВ САД за день, %	57,1±3,23	53,4±3,96**
ИВ ДАД за день, %	50,3±3,96	42,1±3,31***
САД среднее за ночь, мм рт.ст.	133,7±2,54	132,1±2,34**
ДАД среднее за ночь, мм рт.ст.	157,3±1,10	157,3±1,10**
ИВ САД за ночь, %	69,7±3,63	59,8±3,42**
ИВ ДАД за ночь, %	49,5±4,06	39,1±3,12**

Примечание: ** - p<0,01, *** - p<0,001 по сравнению с исходными показателями.

(3,6%) препарат пришлось отменить в связи с появлением интенсивной головной боли в начале терапии. Переносимость телмисартана расценивалась как хорошая у 54 (87,1%) больных, удовлетворительная у 6 (9,3%), неудовлетворительная у 2 (3,6%). Таким образом, телмисартан хорошо переносился в большинстве (87,1%) случаев.

Обсуждение

Результаты 12 недельного исследования показали, что телмисартан обладает значительной антигипертензивной активностью. Выраженность антигипертензивного действия увеличивалась с повышением дозы препарата с 40 до 80 мг в сутки. Антигипертензивный эффект появлялся через 2 недели терапии и достигал максимума к концу 4 недели. У больных мягкой и умеренной формами АГ монотерапия телмисартаном в дозе 40-80 мг/сут приводила к снижению САД в среднем на 25,6 мм рт.ст., ДАД на 13,4 мм рт.ст. ДАД удалось нормализовать у 67,5% больных.

Антигипертензивная эффективность монотерапии телмисартаном подтверждается результатами СМАД, которое зафиксировало достоверное снижение САД, ДАД и ИВ.

Полученные результаты согласуются с данными других, длительных, сравнительных исследований. Антигипертензивная эффективность телмисартана была продемонстрирована в плацебо-контролируемых исследованиях и в длительных, сравнительных исследованиях с активными препаратами сравнения (лозартаном, иАПФ). Эффект развивался быстро после начала лечения и поддерживался в течение всего периода лечения продолжительностью 1 год в рамках клинических исследований [4,10,11].

Телмисартан назначается один раз в сутки. Этот препарат, снижая АД, не нарушает естественного суточного ритма колебаний САД и ДАД и обеспечивает приблизительно одинаковый эффект в дневное и ночное время. В настоящем исследовании телмисартан вызывал значительное снижение САД и ДАД в дневное

Артериальная гипертония

время и не оказывал существенного влияния на уровни САД, ДАД и ИВ за ночь.

Терапия телмисартаном хорошо переносится. В этом исследовании побочные эффекты телмисартана наблюдались у 12,9% больных, что соответствует литературным источникам [9,10,12,13]. Следует отметить, что ни у одного из 62 больных не было сухого кашля, который, согласно литературе, наблюдается у 7-30% больных, леченных иАПФ. Это служит несомненным преимуществом телмисартана перед иАПФ.

Таким образом, проведенное исследование показало, что новый блокатор рецепторов АII телмисартан обладает антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью, что делает его препаратом выбора для терапии больных мягкой и умеренной формами АГ.

Литература

1. Гогин Е.Е. Ренин-ангиотензиновая система и возможности моделирования ее активности с помощью ингибиторов АПФ и селективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Клин фармак и тер 1998; 3: 13-6.
2. Николаев К.Ю., Николаева А.А., Куроедов А.Ю. и др. Взаимосвязь сосудистой реактивности, центральной гемодинамики и реакции на физическую нагрузку при пограничной артериальной гипертензии различного течения. Кардиология 1998; 5: 35-9.
3. Ольбинская Л.И. Артериальные гипертензии. Москва "Медицина"; 81-124, 141-92.
4. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А "Анализ суточных профилей двойного произведения в оценке эффективности и безопасности антигипертензивных лекарств. РКЖ 2000; 52-6.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лозартан - первый представитель класса гипотензивных препаратов. Кардиология 1996; 1: 84-9.
6. Anderson B, Khaper N, Dhalla AK, Singal PK. Anti-free radical mechanisms in captopril protection against reperfusion injury in isolated rat hearts. Can J Cardiol 1998; 12: 1099-104.
7. Goa KL, Wagstaff AJ. Losartan potassium. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. Drugs 1996; 51(5): 820-45.
8. Mayhan WG, Didion SP. Acute effects of ethanol on responses of cerebral arterioles. Stroke 1997; 26: 2097-101.
9. Olivero MI, Coffmann TM. Angiotensin-II receptors: new targets for antihypertensive therapy. Clin Cardiol 1997; 20: 3-6.
10. Oddou-Stick P, Getlin M, Kobl P, et al. Comparison of two angiotensin II antagonists, valsartan and losartan in essential hypertension. Am J Hypertens 1997; 10: 84.
11. Hyilium EF, Rosso TA. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. Am Heart J 1999; 134: 188-95.
12. White WB, Dey HM, Shulman P. Assessment of the daily pressure load as determinant of cardiac function in patients with mild - to - moderate hypertension. Am Heart J 1989; 1: 113-22.
13. Meredith PA. Optimal dosing characteristics of the angiotensin II receptor antagonist telmisartan. Am J Cardiol 1999; 84: 7-12.

Выводы

1. Блокатор рецепторов ангиотензина-II телмисартан в дозе 40-80 мг в сутки при монотерапии показывает хороший антигипертензивный эффект у 77% больных мягкой и умеренной АГ, подтвержденный СМАД.
2. Телмисартан эффективен в составе комбинированной терапии (в сочетании с изоптином и гипотиазидом). Комбинация усиливает антигипертензивный эффект телмисартана и позволяет избежать резистентности к проводимой терапии.
3. Телмисартан отличается хорошей переносимостью, лишь у 3,6% больных препарат был отменен из-за побочных эффектов. Сухой кашель не отмечен ни у одного из пациентов.

Поступила 21/02-2003