

Эффективность и переносимость стратегии «step down», основанной на телмисартане, в лечении больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, А.А. Рубанова
РУДН, Москва

Кобалава Ж.Д. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН, заведующая кафедрой кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН; Котовская Ю.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН, профессор кафедры кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН; Рубанова А.А. — кандидат медицинских наук, кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН.

Контактная информация: Городская клиническая больница № 64, кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН, ул. Вавилова, д. 61, Москва, Россия, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Котовская Юлия Викторовна).

Резюме

Цель исследования — изучить значение использования разных режимов назначения антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) телмисартана (в монотерапии с последующим увеличением дозы или комбинированной терапии с тиазидным диуретиком с возможным переходом на монотерапию) для скорости развития антигипертензивного эффекта с применением самоконтроля артериального давления (АД) у пациентов с ранее не леченной, неосложненной артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени с метаболическим синдромом. **Материалы и методы.** В открытое сравнительное исследование с параллельными группами наблюдения включено 60 пациентов с ранее не леченной, неосложненной АГ 1–2 степени, с признаками метаболического синдрома: средний возраст ($M \pm SD$) — $48,0 \pm 5,8$ года, 36 мужчин, индекс массы тела (ИМТ) — $30,1 \pm 8,9$ кг/м², окружность талии (ОТ) — $97,9 \pm 8,8$ см, холестерин (ХС) — $6,4 \pm 0,8$ ммоль/л, триглицериды (ТГ) — $1,9 \pm 1,0$ ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — $1,5 \pm 0,4$ ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — $4,0 \pm 0,8$ ммоль/л, глюкоза — $5,7 \pm 0,6$ ммоль/л. Пациенты получали один из следующих режимов терапии: 1-я группа начинала терапию телмисартаном (Т) 80 мг с гидрохлоротиазидом 12,5 мг (ГХТ) с последующим переходом к монотерапии Т; 2-я группа получала монотерапию Т 40 мг/сут с переходом на 12-й неделе на комбинированную терапию. На протяжении всего исследования пациенты проводили самоконтроль АД в амбулаторных исследованиях. В исследование не включались пациенты с ассоциированными клиническими состояниями. Значения АД представлены по результатам самоконтроля. **Результаты.** Группы пациентов были сопоставимы по уровню клинического АД (1-я группа — $164,3 \pm 5,0/92,8 \pm 3,9$ мм рт. ст., 2-я группа — $165,7 \pm 6,7/93,0 \pm 4,1$ мм рт. ст.) и самоконтроля АД в амбулаторных условиях (1-я группа — $153,7 \pm 2,9/90,9 \pm 4,5$ мм рт. ст., 2-я группа — $154,7 \pm 3,8/91,0 \pm 4,6$ мм рт. ст. соответственно). По окончании 24-недельного периода в группе комбинированной терапии у 20 (66,7 %) человек удалось отказаться от приема ГХТ, у 10 (33,3 %) человек — достичь дозы телмисартана 40 мг/сутки. Во второй группе на 4-й неделе терапии всем пациентам потребовалось повышение дозы препарата до 80 мг/сут, и к 24-й неделе 22 (73,3 %) пациента получали комбинированную терапию Т 80 /ГХТ 12,5 мг. К 16-й неделе у пациентов, начавших лечение с комбинированного препарата, при переходе на монотерапию телмисартаном в дозе 40 мг/сутки было отмечено незначительное повышение уровня клинического АД при сохранении его целевых значений. На фоне снижения АД синкопальные состояния не регистрировались. **Выводы.** Применение стартовой высокодозовой комбинации АРА II и тиазидного диуретика у больных с неосложненной АГ позволяет быстрее достигать целевых значений АД по сравнению с последовательным наращиванием доз обоих препаратов. С использованием самоконтроля АД показано удержание АД на целевом уровне при переходе от комбинированной терапии Т 80 мг/ГХТ 12,5 мг к монотерапии Т 40–80 мг.

Ключевые слова: комбинированная терапия, монотерапия, метаболический синдром, самоконтроль артериального давления, антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Efficacy and tolerability of «step down» antihypertensive therapeutic approach using Telmisartan in hypertensive patients with metabolic syndrome

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, A.A. Rubanova
Russian People's Friendship University, Moscow, Russia

Corresponding author: Clinical Hospital № 64, the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian Peoples' Friendship University, 61 Vavilov st., Moscow, Russia, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Julia V. Kotovskaya, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian Peoples' Friendship University).

Abstract

Objective. To compare efficacy and tolerability of «step-down» approach starting from initial antihypertensive therapy with fixed dose combination of telmisartan 80 mg (T80) and hydrochlorothiazide 12,5 mg (HCTZ) and «step-by-step» approach starting from T40 to T80/HCTZ. **Design and methods.** 60 previously uncontrolled hypertensive patients (men 60 %, smoking 40 %, mean age — $48,0 \pm 5,8$ years) with metabolic syndrome (ESH 2007, body mass index — $30,1 \pm 8,9$ kg m², waist circumference — $97,9 \pm 8,8$ cm, total cholesterol — $6,4 \pm 0,8$ mmol/l, triglycerides — $1,9 \pm 1,0$ mmol/l, high-density lipoprotein — $1,5 \pm 0,4$ mmol/l, low-density lipoprotein — $4,0 \pm 0,8$ mmol/l, glucose — $5,7 \pm 0,6$ mmol/l) were randomized for T 80/HCTZ 12,5 mg (group 1) once daily or T 40 mg (group 2) once daily. Blood pressure was assessed by home self-monitoring. In group 1 step-down strategy with switching to T80 and then to T40 under home blood pressure monitoring was implemented. In group 2 traditional up-titration strategy was applied. **Results.** Both groups were comparable by office blood pressure levels (group 1 — $164,3 \pm 5,0/92,8 \pm 3,9$ mm Hg, group 2 — $165,7 \pm 6,7/93,0 \pm 4,1$ mm Hg) and home self-monitoring data (group 1 — $153,7 \pm 2,9/90,9 \pm 4,5$ mm Hg, group 2 — $154,7 \pm 3,8/91,0 \pm 4,6$ mm Hg). Start of treatment with T 80/HCTZ 12,5 resulted in faster blood pressure control achievement and lower rates of masked uncontrolled hypertension assessed by clinic BP measurement and home BP monitoring. 20 (66,7 %) patients of group 1 managed to withdraw HCTZ, and 10 (33,3 %) subjects decreased Telmisartan to 40 mg daily. In group 2 Telmisartan was increased up to 80 mg daily in all patients at week 4, and by week 24 combination therapy was administered to 22 (73,3 %) subjects. Step-down approach was safe and well tolerated. **Conclusion.** Step-down approach of initial antihypertensive therapy is feasible in previously untreated hypertensive subjects with metabolic syndrome.

Key words: combination therapy, monotherapy, home blood pressure monitoring, angiotensin II receptors antagonists.

Статья поступила в редакцию: 14.11.11. и принята к печати: 18.11.11.

Введение

Традиционно считалось необходимым начинать лечение артериальной гипертензии (АГ) с назначения одного препарата, и лишь при неэффективности монотерапии решался вопрос о назначении еще одного антигипертензивного лекарственного средства. В последние годы взгляд на комбинированную терапию АГ существенно изменился — использование комбинации двух препаратов рассматривается в качестве опции стартовой терапии [1–3]. Однако вопрос о достоинствах и недостатках начала лечения с монотерапии или комбинированной терапии по-прежнему активно обсуждается.

Начало с монотерапии рекомендуется при незначительном повышении артериального давления (АД) у пациентов с низким/средним общим сердечно-сосудистым риском, у которых целевой уровень АД составляет < 140/90 мм рт. ст. У пациентов с существенным повышением АД (например, выше целевого на 20/10 мм рт. ст. и более), высоким/очень высоким риском, с установленным более низким уровнем целевого АД рекомендуется быстрое снижение АД, что служит обоснованием использования комбинированной терапии двумя препаратами в низких дозах уже на начальном этапе лечения [4]. Предпочтение рекомендуется отдавать фиксированным комбинациям двух препаратов, которые могут упростить режим лечения и благоприятно сказаться на приверженности [5]. К категории высокого риска относятся и больные с метаболическим синдромом (МС).

Высокоэффективной комбинацией, обеспечивающей воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ — задержку натрия и воды и активацию ренин-ангиотензиновой системы (РАС), является комбинация тиазидного диуретика и антагониста рецепторов

ангиотензина II (АРА II). Одной из наиболее популярных и патогенетически обоснованных комбинаций для лечения больных МС является сочетание АРА II и тиазидного диуретика, например, телмисартана 80 мг и гидрохлоротиазида (ГХТ) 12,5 мг [6–7]. Фиксированная комбинация телмисартана 80 мг и ГХТ 12,5 мг продемонстрировала свою высокую антигипертензивную эффективность в ряде исследований. Так, в исследовании SMOOTH (Study of Micardis in Obese/Overweight Type-2 diabetics with Hypertension) у пациентов с АГ, избыточной массой тела/ожирением и сахарным диабетом тип 2 (СД тип 2) она более эффективно контролировала АД в течение всех суток, чем комбинация валсартан + ГХТ (160/12,5 мг) [8]. В исследовании ATHOS (A comparison of Telmisartan plus HCTZ with amlodipine plus HCTZ in Older patients with predominantly Systolic hypertension) комбинация телмисартан 80/ГХТ 12,5 мг лучше снижала систолическое АД (САД), чем комбинация амлодипин + ГХТ (10/12,5 мг): частота достижения целевого АД соответственно 66 против 58 % ($p = 0,02$). Исследование ATHOS показало преимущество терапии, основанной на АРА II, по сравнению с терапией, основанной на амлодипине, у пациентов с изолированной систолической АГ [9]. И, наконец, в исследовании PROBE телмисартан в дозе 40 и 80 мг в комбинации с ГХТ 12,5 мг продемонстрировал более выраженное снижение и систолического, и диастолического АД (ДАД) как в течение суток, так и в последние 6 ч действия по сравнению с комбинацией лозартан (50 мг) + ГХТ (12,5 мг) [10].

При начале лечения с комбинированной терапии возможны два варианта: 1) традиционный, когда лечение начинают с минимальных доз с постепенным ее увеличением до той дозы, которая позволит контролировать

АД на необходимом уровне (up-титрация), и 2) начало терапии с комбинации высоких доз с последующим снижением доз при достижении целевого АД (down-титрация).

В свете ценности быстрой нормализации АД у больных АГ высокого риска второй подход вызывает наибольший интерес [11]. Полученные в ходе исследования результаты подтвердили первостепенную важность быстрого стабильного достижения контроля АД у больных АГ высокого риска.

Целью нашего исследования стало изучение использования разных режимов назначения АРА II телмисартана (в монотерапии и комбинированной с тиазидным диуретиком) для скорости развития антигипертензивного эффекта у больных ранее не леченной неосложненной АГ 1–2 степени и МС.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 человек (24 женщины) с впервые выявленной или ранее не леченной неосложненной АГ и МС в возрасте от 35 до 55 лет (в среднем $49,0 \pm 1,2$ года). Длительность АГ в среднем составила $3,0 \pm 1,5$ года (табл. 1).

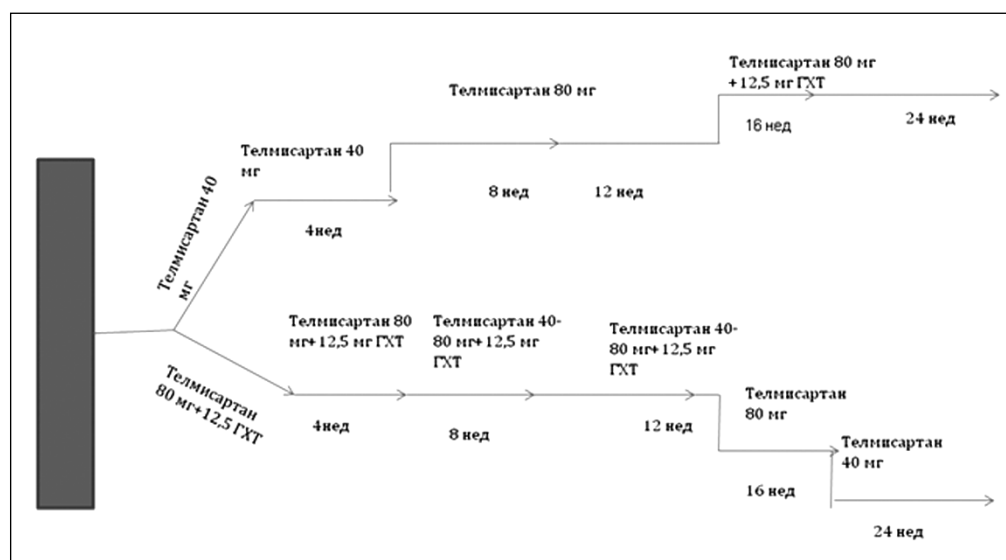
В качестве диагностических критериев МС использовались критерии ЕОК/ЕОАГ 2007 г. [1] — сочетание 3 из 5 признаков: абдоминального ожирения (окружность талии > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин), гипергликемии натощак ($> 5,6$ ммоль/л, считали обязательным при отборе пациентов), гипертриглицеридемии $\geq 1,7$ ммоль/л, гипоальфахолестеринемии $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин, повышение АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. У 19 (11,4 %) пациентов, помимо нарушения углеводного обмена, имелось еще 2 других компонента МС (АГ и гипертриглицеридемия). 4 компонента МС, включая АГ, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение, нарушенную гликемию натощак были выявлены у 21 (12,6 %). Все компоненты МС присутствовали у 13 (7,8 %) больных.

Не включали пациентов с СД тип 2, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, вторичной АГ, нарушениями ритма, симптомными состояниями, требующими терапии: ишемической болезнью сердца (ИБС), цереброваскулярной болезнью, периферическим атеросклерозом, сердечной недостаточностью II–IV функционального класса, тяжелыми нарушениями функции печени и почек.

Для измерения клинического АД использовались валидированные осциллометрические приборы UA767PC (AND, Япония) с возможностью запоминания результатов измерения. На протяжении всего периода наблюдения у каждого обследованного измерения выполнялись одним и тем же прибором. Клинические измерения АД выполнялись в утренние часы (с 9 до 11 ч) в положении сидя после 10-минутного отдыха на одной и той же руке, учитывалось среднее значение из трех показателей, полученных последовательно с интервалом в одну минуту. При включении в исследование измерение АД проводилось на правой и левой верхних конечностях, в последующем все измерения АД выполнялись на той руке, на которой исходно показатели были выше. Прибор, на котором выполнялось измерение АД на первом визите, выдавался пациенту для проведения самоконтроля АД (СКАД) в домашних условиях. Пациенты обучались методике СКАД врачом и получали письменные памятки по его выполнению. Пациенты самостоятельно ежедневно проводили измерения АД в утренние (до приема антигипертензивного препарата) и вечерние часы, 2 раза с интервалом в 1 минуту в положении сидя после 10-минутного отдыха. Они вели дневники, в которых фиксировали время приема препаратов, самочувствие, АД.

Для выполнения задач исследования были сформированы две группы: для начала лечения с монотерапии телмисартаном 40 мг/сутки (up-титрация) или с комбинации телмисартана 80 мг/ГХТ 12,5 мг (down-титрация) (рис. 1). Для обеспечения сопоставимости групп наблюдения пациенты подбирались попарно с учетом пола, возраста (± 3 года), ИМТ (± 2 кг/м²), уровня клинического

Рисунок 1. Дизайн исследования



и домашнего АД (± 4 мм рт. ст.). Целевым считали АД $< 140/90$ мм рт. ст.

В 1-ю группу были включены 30 пациентов, которые получали стартовую комбинированную терапию фиксированной комбинацией телмисартан 80/ГХТ 12,5 мг на протяжении 12-недельного периода. В течение всего периода приема препарата производились телефонные звонки пациентам, контроль СКАД для уточнения субъективной переносимости и наличия нежелательных явлений, потенциально связанных с избыточным снижением АД. При развитии чрезмерного гипотензивного эффекта (АД $< 100/60$ мм рт. ст. с симптомами гипотонии) предусматривалась возможность перехода на менее интенсивный режим дозирования. При условии достижения целевых значений АД $< 140/90$ мм рт. ст. до 8-й недели терапии и поддержания АД на этом уровне по данным СКАД и клинического измерения на протяжении не менее 4 недель пациенты переводились на монотерапию телмисартаном 80 мг/сут, и при сохранении контроля АД через 16 недель доза телмисартана снижалась до 40 мг/сут. При утрате контроля АД предусматривался возврат к более высокой дозе.

Во 2-ю группу были рандомизированы 30 больных, которым проводилось лечение с последовательным наращиванием доз телмисартана с 40 до 80 мг для достижения целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. После 12-й недели лечения при недостижении контроля АД пациенты переводились на терапию фиксированной комбинацией телмисартан 80 мг/ГХТ 12,5 мг, которую продолжали до 24-й недели (рис. 1).

С целью оценки безопасности режимов терапии оценивали уровень креатинина сыворотки, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, калия исходно, через 4, 12 и 24 недели лечения.

Среднюю скорость снижения АД по данным СКАД рассчитывали для определенного промежутка времени по формуле:

$$V = \sum (AD_{n+1} - AD_n) / n,$$

где: V — скорость снижения АД; n — день исследования.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных. Показатели представлены в виде $M \pm SD$. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Режимы дозирования в ходе исследования

По окончании 24-недельного периода в группе комбинированной терапии у 20 (66,7 %) человек удалось отказаться от приема ГХТ, у 10 (33,3 %) — снизить дозу телмисартана до 40 мг/сутки.

В группе старта с монотерапии на 4-й неделе терапии всем пациентам потребовалось повышение дозы препарата до 80 мг/сут, и к 24-й неделе 22 (73,3 %) пациенты получали комбинированную терапию телмисартан 80/ГХТ 12,5 мг.

Клиническое АД

Исходные средние значения клинического АД в общей группе составили $165,0 \pm 6,0/92,9 \pm 4,0$ мм рт. ст., в группе комбинированной терапии — $164,3 \pm 5,0/92,8 \pm 3,9$ мм рт. ст., в группе монотерапии — $165,7 \pm 6,7/93,0 \pm 4,1$ мм рт. ст. Динамика АД в группах наблюдения представлена в таблице 2.

Целевого АД через 4 недели достигли все пациенты группы комбинированной терапии, и уровень АД со-

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Показатели	Все пациенты (n = 60)	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)
Возраст, лет	$48,0 \pm 5,8$	$49,0 \pm 4,8$	$47,0 \pm 6,6$
Пол (м/ж), n (%)	36 (60)/24 (40)	20 (66,6)/10 (33,3)	16 (53,3)/14 (46,6)
Курение, n (%)	24 (40)	16 (53,3)	8 (26,6)
ИМТ, кг/м ²	$30,1 \pm 8,9$	$29,8 \pm 3,8$	$30,3 \pm 2,9$
ОТ, см	$97,9 \pm 8,8$	$97,7 \pm 5,2$	$95,4 \pm 7,6$
Абдоминальное ожирение, n (%)	32 (53,3)	17 (28,3)	15 (25)
Гликемия натощак, ммоль/л	$5,7 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,6$
ОХС, ммоль/л	$6,4 \pm 0,8$	$6,4 \pm 0,6$	$6,5 \pm 1,0$
ЛНП, ммоль/л	$4,0 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,8$	$4,1 \pm 0,8$
ТГ, ммоль/л	$1,9 \pm 1,0$	$2,1 \pm 0,9$	$1,7 \pm 1,0$
ЛВП, ммоль/л	$1,5 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,2$
Креатинин, мкмоль/л	$96,3 \pm 16,1$	$99,0 \pm 15,8$	$93,6 \pm 16,2$
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73м ²	$72,6 \pm 14,8$	$70,0 \pm 12,0$	$75,1 \pm 16,9$
ИММЛЖ, г/м ²	$117,9 \pm 21,4$	$125,5 \pm 13,1$	$110,4 \pm 25,4$
ОТС, усл. ед.	$0,47 \pm 0,07$	$0,5 \pm 0,1$	$0,44 \pm 0,1$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка; м — мужчины, ж — женщины; данные представлены в виде $M \pm SD$; 1-я группа — начало терапии с комбинации Телмисартан 80 мг/Гидрохлоротиазид 12,5 мг; 2-я группа — начало терапии с монотерапии Телмисартаном 40 мг.

Таблица 2

**ДИНАМИКА ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ
С НЕОСЛОЖНЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ТЕЧЕНИЕ 24-НЕДЕЛЬНОГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ**

	Группа 1 (Телмисартан + ГХТЗ) (М ± SD)		Группа 2 (Телмисартан) (М ± SD)	
	офСАД	офДАД	офСАД	офДАД
Исходно	164,3 ± 5,0	92,8 ± 3,9	165,7 ± 6,7	93,0 ± 4,1
Через 4 недели	143,4 ± 3,6*†	81,7 ± 1,8*†	149,3 ± 11,1*†	86,1 ± 3,7*†
Через 8 недель	133,6 ± 6,1*†	75,4 ± 1,9*†	141,0 ± 12,4*†	80,0 ± 4,1*†
Через 12 недель	128,0 ± 10,2*	74,6 ± 2,9*	132,5 ± 10,1*†	76,4 ± 4,1*†
Через 16 недель	128,6 ± 3,6*	74,0 ± 2,5*	126,8 ± 5,3*	73,8 ± 4,1*†
Через 20 недель	125,8 ± 2,3*	75,2 ± 4,2*	124,9 ± 4,8*	72,0 ± 1,5*†
Через 24 недели	117,2 ± 4,7*†	73,9 ± 4,6*	117,3 ± 3,7*†	72,5 ± 5,4*

Примечание: оф — офисное артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ГХТЗ — гидрохлоротиазид; * — $p < 0,0001$ (различия в уровне АД по сравнению с исходными значениями); † — $p < 0,001$ (различия между результатами самоконтроля АД и офисным АД внутри групп); ‡ — $p < 0,01$ (различия в показателях самоконтроля АД между 1-й и 2-й группами больных).

Таблица 3

**ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ САМОКОНТРОЛЯ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ
С НЕОСЛОЖНЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ТЕЧЕНИЕ 24-НЕДЕЛЬНОГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ**

	Группа 1 (Телмисартан + ГХТЗ) (М ± SD)		Группа 2 (Телмисартан + ГХТЗ) (М ± SD)	
	СКАД	СКДАД	СКАД	СКДАД
Исходно	153,7 ± 2,9	90,9 ± 4,5	154,7 ± 3,8	91,0 ± 4,6
Через 4 недели	138,9 ± 4,1*†	80,8 ± 1,7*†	144,6 ± 11,3*†	83,8 ± 5,2*†
Через 8 недель	130,4 ± 3,2*†‡	81,9 ± 1,5*†	136,6 ± 9,1*†‡	80,0 ± 1,1*†
Через 12 недель	126,1 ± 7,2*†	80,9 ± 2,4*†	130,2 ± 4,1*†‡	82,2 ± 2,6*†‡
Через 16 недель	124,0 ± 8,9*†	81,5 ± 2,7*	125,7 ± 8,7*†	80,8 ± 2,7*†
Через 20 недель	125,4 ± 4,4*†	83,2 ± 5,7*	123,5 ± 7,6*†	81,6 ± 3,8*†
Через 24 недели	127,2 ± 7,0*†‡	82,5 ± 5,0*	124,6 ± 1,9*†‡	81,0 ± 4,2*

Примечание: СКАД — систолическое артериальное давление по данным самоконтроля; СКДАД — диастолическое артериальное давление по данным самоконтроля; ГХТЗ — гидрохлоротиазид; * — $p < 0,0001$ (различия в уровне АД по сравнению с исходными значениями); † — $p < 0,001$ (различия между СКАД и офисным АД внутри групп); ‡ — $p < 0,01$ (различия в уровне СКАД между 1-й и 2-й группами больных).

ставил $143,4 \pm 3,6/81,7 \pm 1,8$ мм рт. ст. После перевода на монотерапию телмисартаном в дозе 40 мг/сутки у 10 пациентов, начавших лечение с комбинированного препарата, на 16-й неделе было отмечено незначительное повышение показателей клинического АД, которые, однако, не превысили целевых значений. В группе пациентов, начавших лечение с монотерапии, отмечалось сохранение АД на целевом уровне, достигнутом к 12-й неделе, и дальнейшее снижение АД при добавлении ГХТ.

Самоконтроль АД

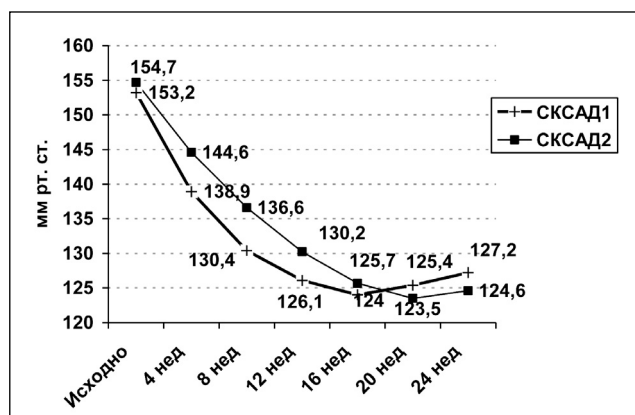
Динамика АД по данным СКАД представлена в таблице 3. На протяжении 16 недель терапии уровень АД при СКАД был ниже в группе пациентов, начавших терапию с комбинированного препарата, по сравнению с группой, получающей монотерапию. При добавлении на 20-й недели во второй группе к терапии ГХТ уровень АД стал практически одинаковым в обеих группах. В группе комбинированной терапии к 24-й неделе отмечена тен-

денция к незначительному повышению АД, в то время как у пациентов, которым к терапии телмисартаном был добавлен ГХТ, сохранялась тенденция к дальнейшему снижению АД.

Наибольшая величина снижения САД наблюдалась в течение первых четырех недель терапии (рис. 2). Через 4 недели терапии было отмечено достоверное снижение САД по данным самостоятельных измерений в 1-й группе от исходного уровня с $153,7 \pm 2,9$ до $138,9 \pm 4,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), а во 2-й группе — с $154,7 \pm 3,9$ до $144,6 \pm 11,3$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

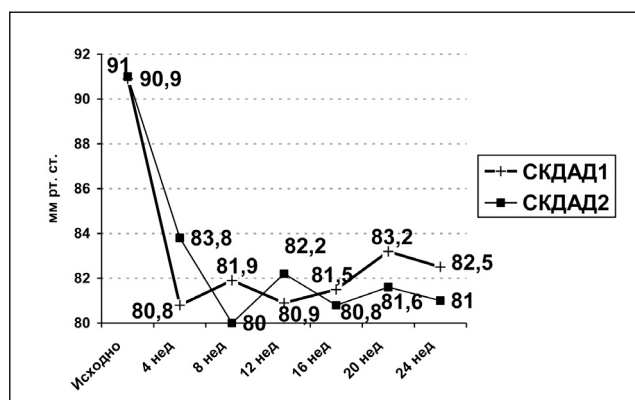
В первую неделю скорость снижения САД была максимальной в группе комбинированной терапии и составила $-0,85 \pm 1,2$ мм рт. ст. по сравнению с группой монотерапии, в которой скорость снижения составила $-0,28 \pm 1,4$ мм рт. ст. Со 2-й по 4-ю неделю в группе 1 сохранялась более высокая скорость $-0,57 \pm 2,0$ мм рт. ст., однако различия между группами стали менее выражены.

Рисунок 2. Динамика систолического артериального давления в группах больных артериальной гипертензией 1–2-й степени в течение 24-недельного периода наблюдения



Примечание: СКСАД1 — систолическое артериальное давление при самоконтроле в 1-й группе больных; СКСАД2 — систолическое артериальное давление при самоконтроле во 2-й группе больных.

Рисунок 3. Динамика диастолического артериального давления в группах больных артериальной гипертензией 1–2-й степени в течение 24-недельного периода наблюдения



Примечание: СКСАД1 — систолическое артериальное давление при самоконтроле в 1-й группе больных; СКСАД2 — систолическое артериальное давление при самоконтроле во 2-й группе больных.

ными. При проведении дальнейшего анализа оказалось, что с 8-й по 12-ю неделю скорости были практически одинаковыми в группе 1 и 2, соответственно $-0,28 \pm 0,2$ и $-0,26 \pm 0,2$ мм рт. ст., а с 16-й недели в группе пациентов, начавших лечение с комбинированной терапии, отмечалась постоянная скорость снижения $-0,14 \pm 0,5$ мм рт. ст. В группе 2 максимальная скорость снижения АД отмечена после 16-й недели, что соответствует времени развития гипотензивного эффекта ГХТ.

Кривая изменений ДАД несколько отличалась от динамики САД (рис. 3). Уровень САД по данным самостоятельного измерения во 2-й группе больных был несколько выше по сравнению с 1-й группой до начала лечения ($91,0 \pm 4,6$ и $90,9 \pm 4,5$ мм рт. ст. соответственно). В первые недели терапии скорость снижения ДАД была максимальной, как и в случае САД в группе комбинированной терапии, и составила $-1,14 \pm 1,8$ мм рт. ст. по сравнению с группой монотерапии ($-0,42 \pm 1,6$ мм

рт. ст.). Со 2-й по 6-ю неделю в группе 1 сохранялась более высокая скорость ($-0,28 \pm 2,0$ мм рт. ст.), однако различия между группами стали менее выраженными. К 8-й недели терапии пациенты в группе 2 достигли целевых значений ДАД, и скорости снижения АД с 8-й по 12-ю неделю были практически одинаковыми как в группе 1, так и в группе 2. С 16-й недели в группе пациентов, начавших лечение с комбинированной терапии, отмечалась постоянная скорость снижения: $-0,12 \pm 0,7$ мм рт. ст. В группе 2 максимальная скорость снижения АД отмечена после 16-й недели, после добавления к терапии ГХТ.

Следует также отметить, что на 83 % визитах в группе комбинированной терапии наблюдалось целевое АД в отличие от 66 % визитов в группе монотерапии. При анализе сроков достижения целевого уровня АД $< 130/85$ мм рт. ст. установлено, что пациенты, начавшие лечение с комбинированной терапии, достигли его через 56 дней, а группа монотерапии — только через 84 дня, что важно для регресса органических поражений.

Необходимо также отметить и время поддержания нормотонии, которое различно в обеих группах. В группе пациентов получающих изначально терапию телмисартан/гидрохлоротиазид продолжительность нормотонии составила 112 дней по сравнению с 84 днями в группе монотерапии.

При оценке результатов исследования установлено, что оба режима терапии характеризовались отличной переносимостью. За период наблюдения нежелательные явления не отмечены ни у одного пациента. Переносимость приема телмисартана/гидрохлоротиазида как отличное оценили 97 % пациентов. Побочные эффекты возникли у 4 больных. Наиболее частыми из них явились сердцебиение (у двоих), эпизоды гипотонии (у одного), носовые кровотечения (у одного). На протяжении всего исследования синкопальных состояний не было отмечено ни у одного из пациентов.

Терапия телмисартаном/гидрохлоротиазидом не вызывала значительных изменений содержания калия. Уровень креатинина имел тенденцию к снижению, но различия не были статистически значимыми.

Обсуждение

Таким образом, как показало наше исследование, пациентам с АГ и МС назначение комбинированной полнодозовой терапии возможно уже на первом этапе медикаментозной терапии. Так как течение АГ у этого контингента больных отличается большой рефрактерностью к проводимой антигипертензивной терапии и более ранним поражением органов-мишеней, назначение только одного антигипертензивного средства редко позволяет достичь желаемого результата. Проведенное исследование показало, что по данным как офисного измерения АД, так и САД в 1-й группе пациентов, начавших лечение с фиксированных максимальных доз телмисартана и гидрохлоротиазида, доля больных, достигших целевого уровня АД в первые недели терапии, была на 20 % выше, чем во 2-й группе, которым дозы лекарственных препаратов увеличивались постепен-

но, что продемонстрировало преимущество стартовой полноразовой фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов. Использование фиксированных комбинированных лекарственных форм создает условия для улучшения приверженности пациентов к лечению и уменьшает возможность отклонений от режима приема и соблюдения корректных доз препаратов.

В исследовании оценивалась и средняя скорость снижения АД по данным самостоятельных измерений, рассчитанная за первые 4 недели терапии, так как величина снижения АД была наибольшей в обеих группах именно в течение этого периода. Выполненный анализ показал, что средняя суточная скорость снижения САД в 1-й группе больных, начавших терапию с фиксированной комбинации телмисартана и гидрохлоротиазида, была достоверно более выраженной, чем во 2-й группе, в которой больные получали монотерапию телмисартаном $-0,85 \pm 1,2$ и $-0,28 \pm 1,4$ мм рт. ст./сут соответственно, $p < 0,05$, что еще раз подтверждает эффективность начала терапии с полноразовых фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

Однако исследование было проведено также и для того, чтобы показать, что возможно в достаточно короткие сроки безопасно снизить дозу с достижением и сохранением целевых значений АД у нелеченых пациентов молодого возраста с признаками МС. Так, несмотря на перевод к 16-й неделе пациентов, начавших лечение с комбинированного препарата, на монотерапию телмисартаном в дозе 40 мг/сутки, было отмечено незначительное повышение уровня клинического АД при сохранении его целевых значений. Как показал анализ скорости снижения АД, с 16-й недели после отмены гидрохлоротиазида в группе пациентов с комбинированной терапией отмечалась постоянная скорость снижения АД ($-0,14 \pm 0,5$ мм рт. ст.).

Таким образом, в настоящее время возможно использование двух принципиальных подходов при осуществлении медикаментозного лечения АГ: монотерапия с последовательным повышением дозы или комбинированная терапия с применением фиксированной полноразовой комбинации с последующим снижением дозы. Назначение фиксированных комбинаций позволяет сократить количество принимаемых таблеток и повысить приверженность пациента к лечению, а, следовательно, оптимизировать терапию у большого количества пациентов, особенно у нелеченых лиц молодого возраста с признаками МС.

Литература

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
2. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R. et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States // *J. Am. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 289, № 18. — P. 2363–2369.
3. Minami J., Furukata S., Ishimitsu T., Matsuoka H. Comparison of therapies between fixed-dose Telmisartan/Hydrochlorothiazide and Losartan/Hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension // *Int. Heart J.* — 2009. — Vol. 50, № 1. — P. 85–93.

4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под ред. Р. Г. Оганова. — 3-е изд. — М., 2010.

5. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L. et al. Combination therapy in hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens.* — 2010. — Vol. 4, № 1. — P. 42–50.

6. Maillard M.P., Burnier M. Is the fixed-dose combination of telmisartan and hydrochlorothiazide a good approach to treat hypertension? // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2007. — Vol. 3, № 3. — P. 265–278.

7. Rekovets O., Sirenko Y.M., Savitskiy S.Y. et al. Added hydrochlorothiazide to atenolol, fosinopril, telmisartan in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome lead different changes on insulin resistance // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31, suppl. 1. — P. 692.

8. Sharma A.M., Davidson J.A., Gavin J.R. III, DeSousa N.J. Comparison of the antihypertensive efficacy of telmisartan/hydrochlorothiazide vs valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk overweight/obese patients with hypertension and type 2 diabetes // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46. — P. 898.

9. Neldam S., Edwards C., ATHOS Study Group. Telmisartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine plus hydrochlorothiazide in older patients with systolic hypertension: Results from a large ABPM study // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* — 2006. — Vol. 15, № 3. — P. 151–160.

10. Neutel J.M., Littlejohn T.W., Chrysant S.G., Singh A.; Telmisartan Study Group. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension // *Hypertens. Res.* — 2005. — Vol. 28, № 7. — P. 555–563.

11. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan — or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363, № 9426. — P. 363.