

Клиническая эффективность и переносимость антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике по данным наблюдательного исследования ON TIME

Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д.*

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова, Москва, Россия

Цель. Оценить клинические исходы и переносимость антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями (ФК) амлодипин+телмисартан и гидрохлоротиазид+телмисартан в клинической практике.

Материал и методы. В наблюдательное многоцентровое исследование были включены 13647 пациентов (57,6% женщин; 59,3±11,4 лет) с артериальной гипертензией (АГ) 1-3 степени, которые получали терапию ФК амлодипин+телмисартан или гидрохлоротиазид+телмисартан. В ходе наблюдения проводился сбор жалоб, анамнеза, в том числе данных о ранее получаемой терапии и о перенесенной в течение предшествующего года новой коронавирусной инфекции (COVID-19), измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Также трижды с интервалом 4 нед проводилось измерение офисного АД, заполнялись опросники удовлетворенности терапией по шкале Лайкерта. Приверженность терапии оценивалась со слов пациента.

Результаты. Отмечено статистически значимое снижение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) от визита к визиту как в целом по группе, так и при раздельном анализе для каждой степени АГ ($p < 0,001$ между визитами во всех случаях). Степень снижения АД зависела от исходных цифр АД. К 3 визиту для 1 степени АГ среднее снижение САД/ДАД составило – 24,5/14,6 мм рт. ст., для 2 степени АГ – 34,4/16,8 мм рт. ст., для 3 степени АГ – 49,6/22,1 мм рт.ст. ($p < 0,001$ между группами). Достигли целевого уровня, соответствующего 1 шагу: САД (≤ 140 мм рт.ст.) и ДАД (≤ 90 мм рт.ст.) 95,3% и 98,1% пациентов соответственно. Целевого уровня САД, соответствующего 2 шагу (≤ 130 мм рт.ст.), достигли 74,9% пациентов, ДАД (≤ 80 мм рт.ст.) – 78,2%. ОТ снизился на 0,5%; ОБ – на 1,5%; масса тела – на 0,42% ($p < 0,001$ во всех случаях). Показатели больных, перенесших COVID-19, не отличались от показателей лиц его не перенесших. К 3 визиту у 94% пациентов практически не было нарушения режима терапии. Подавляющее большинство врачей и пациентов были «удовлетворены» или «полностью удовлетворены» клиническим эффектом, удобством и переносимостью терапии. Нежелательные явления наблюдались всего у 1,35% пациентов.

Заключение. Терапия ФК амлодипин+телмисартан или гидрохлоротиазид+телмисартан в условиях клинической практики обладала высокой антигипертензивной эффективностью и имела оптимальный профиль безопасности. Эффективность терапии не зависела от исходной степени АГ, а также перенесенной инфекции COVID-19. Результаты исследования ON TIME подтверждают целесообразность применения препаратов ФК амлодипин+телмисартан и гидрохлоротиазид+телмисартан для широкого круга пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, телмисартан, амлодипин, гидрохлоротиазид.

Для цитирования: Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. Клиническая эффективность и переносимость антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике по данным наблюдательного исследования ON TIME. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):638-647. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-01.

Clinical Efficacy and Tolerability of Antihypertensive Therapy with Single Pill Combinations of Telmisartan in Patients with Arterial Hypertension in Clinical Practice According to the ON TIME Observational Study

Ageev F.T., Smirnova M.D.*

National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

Aim. To assess the clinical outcomes and tolerability of antihypertensive therapy with single pill combinations (SPC) amlodipine + telmisartan and hydrochlorothiazide + telmisartan in clinical practice.

Material and methods. Patients with hypertension of grade 1-3 ($n = 13647$; 57.6% women; age 59.3±11.4 years) who received therapy with SPC amlodipine + telmisartan or hydrochlorothiazide + telmisartan were included in an observational multicenter study. Information on complaints, history, previous therapy, history of novel coronavirus infection (COVID-19) during the previous year was obtained. Also, measurement of height, body weight, waist circumference (WC) and hips (HC), office blood pressure (BP) three times with an interval of 4 weeks, completion of questionnaires of satisfaction with therapy using the Likert scale, and assessment of adherence to therapy according to the patient's opinion was performed.

Results. A statistically significant decrease in systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) was found both in all patients and in the analysis of subgroups according to the grade of hypertension ($p < 0.001$ between visits in all cases). The degree of BP reduction depended on baseline BP levels. The average decrease in SBP/DBP at the 3rd visit for the grade 1 hypertension was 24.5/14.6 mm Hg, for the grade 2 hypertension – 34.4/16.8 mmHg, for the grade 3 hypertension – 49.6/22.1 mmHg ($p < 0.001$ between groups). Target levels of SBP (≤ 140 mmHg) and DBP (≤ 90 mmHg) were achieved in 95.3% and 98.1% of patients, respectively. Target levels of SBP (≤ 130 mmHg) and DBP (≤ 80 mmHg) were achieved in 74.9% and 78.2% of patients, respectively. WC decreased by 0.5%; HC – by 1.5%; body weight – by 0.42% ($p < 0.001$ in all cases). Scores in patients with a history of COVID-19 did not differ from those in individuals without a history of COVID-19. There were no violations of the therapy regimen during the observation period in 94% of patients. Most doctors and patients were "satisfied" or "completely satisfied" with the clinical effect, convenience and tolerability of therapy. Adverse events occurred in 1.35% of patients.

Conclusion. Therapy with SPC amlodipine + telmisartan or hydrochlorothiazide + telmisartan in clinical practice had a high antihypertensive efficacy and had an optimal safety profile. The efficacy of therapy did not depend on the initial grade of hypertension, as well as the past infection with COVID-19. The results of the ON TIME study confirm the feasibility of using the SPC amlodipine + telmisartan and hydrochlorothiazide + telmisartan for a wide range of hypertensive patients.

Key words: arterial hypertension, single pill combination, telmisartan, amlodipine, hydrochlorothiazide.

For citation: Ageev F.T., Smirnova M.D. Clinical Efficacy and Tolerability of Antihypertensive Therapy with Single Pill Combinations of Telmisartan in Patients with Arterial Hypertension in Clinical Practice According to the ON TIME Observational Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):638-647. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): naliya1@yandex.ru

Received/Поступила: 24.11.2022

Accepted/Принята в печать: 30.11.2022

Введение

В 2018 г. увидели свет новые рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ [1]. В 2020 г. научно-практическим советом Минздрава Российской Федерации (РФ) были одобрены обновленные клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» [2], основные положения которых были согласованы с актуальными Европейскими рекомендациями [1]. Однако «контроль АД остается неадекватным во всем мире, и далеко не удовлетворителен в Европейских странах» [1]. В РФ по данным исследования ЭПОХА-АГ [3] с 1998 по 2017 гг. распространенность АГ увеличилась с 35,5 до 43,3%. И, хотя число пациентов, не получающих антигипертензивную терапию (АГТ) значительно снизилось – с 59,6 до 17,5%, а группа эффективно леченных больных выросла с 4,7 до 30,8% [3], проблема еще далека от решения. При этом важнейшей причиной неадекватного контроля артериального давления (АД) является низкая приверженность терапии [1]. Переносимость лечения – ведущая причина «удержания» на терапии или отказа от нее, именно это вывело блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) на первое место по удержанию пациентов на терапии [4]. Лидирующая позиция этих препаратов связана не столько с их высокой эффективностью, сколько с простотой приема и благоприятным спектром плеiotропных эффектов, а также профилем безопасности, сопоставимым с плацебо [4]. Одним из представителей класса БРА является телмисартан – препарат с уникальными фармакологическими свойствами, способный, помимо выраженной антигипертензивной активности, эффективно снижать сердечно-сосудистый риск, что доказано в одном из самых крупномасштабных исследований по изучению АГТ «The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial» (ONTARGET) [5,6]. Телмисартан не уступал в предотвращении риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью «золотому стандарту» в этой области – рамиприлу. Телмисартан показал лучший профиль переносимости, в клинической практике это означает лучшую привер-

женность к терапии, а значит – большую эффективность и лучший прогноз для получающих этот препарат пациентов. В исследовании ONTARGET также была доказана возможность профилактики развития дебюта сахарного диабета 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе на фоне лечения телмисартаном. Телмисартан обладает дополнительным свойством – частичным агонизмом к рецепторам активатора пролиферации пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors: PPAR- γ и PPAR- δ), что позволяет ему обеспечивать высокий уровень органопroteкции, благоприятно влиять на углеводный и липидный обмен [7-12]. На сегодняшний день созданы новые фиксированные комбинации (ФК) амлодипин+телмисартан и гидрохлоротиазид+телмисартан, полностью соответствующие требованиям и принципам, изложенным в современных рекомендациях по АГ [1,2]. Отдельные антигипертензивные средства, входящие в состав данных ФК, хорошо изучены во множестве рандомизированных контролируемых исследований и имеют длительный опыт применения у пациентов с АГ. Ожидается, что их комбинации в форме одной таблетки также будут демонстрировать высокую эффективность, но, тем не менее, требуются исследования, особенно в клинической практике, подтверждающие эту гипотезу. Такие работы есть, но в недостаточном количестве [11-15].

В октябре-ноябре 2021 г. в РФ при поддержке компании КРКА было проведено «Пострегистрационное наблюдательное исследование по оценке клинических исходов и переносимости антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями Телмиста® АМ и Телмиста® Н у пациентов с эссенциальной АГ в реальной клинической практике (ON TIME)».

Цель исследования – оценить клинические исходы и переносимость антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями телмисартан+амлодипин и гидрохлоротиазид+телмисартан у пациентов с АГ в клинической практике.

Материал и методы

Неинтервенционное проспективное многоцентровое наблюдательное исследование было проведено в медицинских учреждениях РФ.

Критерии включения: возраст от 18 до 80 лет; диагноз АГ 1-3 степени; прием ФК гидрохлоротиазид+телмисартан (Телмиста® Н) или амлодипин+телмисартан (Телмиста® АМ); подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, передачу и обработку деперсонифицированных медицинских данных.

Критерии невключения: повышенная чувствительность к действующим и вспомогательным веществам, входящим в состав препаратов амлодипин+телмисартан/ гидрохлоротиазид+телмисартан, либо состояния, препятствующие применению препаратов в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, в том числе, и о взаимодействии с другими лекарственными средствами, указанными в инструкции по медицинскому применению изучаемых ФК.

Исследуемые лекарственные средства пациенты получали в виде ФК в стандартном режиме и в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению. Для каждого участника исследования дозы исследуемых препаратов и их режимы дозирования были выбраны в соответствии с требованиями зарегистрированной инструкции по медицинскому применению на каждый из назначаемых препаратов. Решение о назначении пациенту телмисартана в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином принималось врачом-исследователем до включения пациента в наблюдательное исследование.

Проводился сбор жалоб, анамнеза, демографических данных, данных о ранее получаемой терапии (более чем за 1 мес до визита включения), о терапии на момент визита, наличии коморбидных состояний, перенесенной в течение предшествующего года новой коронавирусной инфекции (COVID-19), измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), измерение офисного АД (согласно актуальным рекомендациям [1]). Пациенты и врачи заполняли опросники удовлетворенности терапией по шкале Лайкерта (вопросы касались удовлетворенности эффективностью и безопасностью терапии). Также проводился опрос пациентов по удобству использования маркированного днями недели блистера. Соответствие баллам: 1 балл – полностью не удовлетворен(а); 2 балла – не удовлетворен(а); 3 балла – не полностью удовлетворен(а); 4 балла – удовлетворен(а); 5 баллов – полностью удовлетворен(а). Приверженность терапии оценивалась со слов пациента. Сбор данных для последующего анализа проводился с использованием специально разработанной электронной анкеты.

В рамках исследования было запланировано 3 визита: 1-й визит включения (не ранее 1 мес после назначения изучаемых ФК), 2-й визит – через 4 нед

после первого и 3-й визит – через 4 нед после второго. На визитах проводилась оценка клинических исходов – динамики и частоты достижения целевых уровней АД. При необходимости врачом-исследователем проводилась коррекция терапии. К пациентам не применялись никакие дополнительные диагностические или контрольные процедуры, кроме применяемых в рутинной клинической практике.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладной программы IBM SPSS Statistics версия 24.0.0.1 (IBM, США). Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили при помощи теста Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости Лильефорса. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием 95% доверительного интервала (ДИ), для признаков с отличным от нормального распределения – медиану (Me) с указанием межквартильного диапазона (25%; 75%). Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Данные из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, сравнивали с применением критерия Манна-Уитни. Сравнение качественных – с использованием таблиц сопряженности по критерию хи-квадрат Пирсона и точному критерию Фишера. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 13647 пациентов (57,6% женщин и 42,4% мужчин, средний возраст $59,3 \pm 11,4$ лет). Старше 45 лет было 89,9% пациентов, причем, 8,38% – старше 75 лет. Курили или бросили курить менее 5 лет назад 32% пациентов. АГ 1 степени диагностирована у 24,9%, 2 степени – у 59,9%, 3 степени – у 15%. Высокий и очень высокий риск осложнений АГ был диагностирован у 2/3 пациентов, включенных в исследование (рис. 1).

Подавляющее большинство пациентов имели одну или несколько сопутствующих патологий: дислипидемию (72,5%), ожирение (48,4%), ишемическую болезнь сердца (32,3%), сахарный диабет (24,7%), заболевание периферических артерий (23,0%), хроническую болезнь почек (17,7%).

В течение последнего года 19,7% ($n=2687$) включенных пациентов перенесли COVID-19. Большинство из них (72,1%) лечились амбулаторно, однако 693 пациентам (25,8%) потребовалась госпитализация, а еще 57 (2,1%) – искусственная вентиляция легких.

До начала приема изучаемых препаратов 36,0% пациентов либо вообще не получали АГТ, либо при-

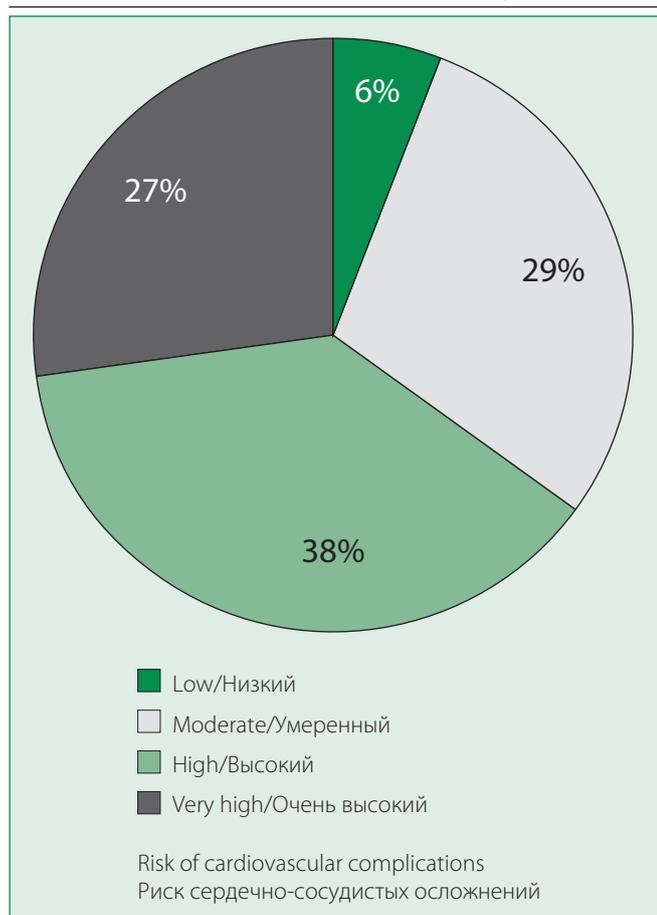


Figure 1. The risk of cardiovascular complications in patients included in the study (n=13647)
Рисунок 1. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, включенных в исследование (n=13647)

нимали препараты эпизодически (рис. 2). Остальные пациенты получали препараты различных групп (рис. 3). Из иАПФ периодически принимались преимущественно эналаприл или лизиноприл, из БРА – лозартан.

Структура получаемой на 1 визите терапии представлена в табл. 1. Две трети пациентов получали ФК амлодипин+телмисартан в различных дозах (66,8%), одна треть – ФК гидрохлоротиазид+телмисартан.

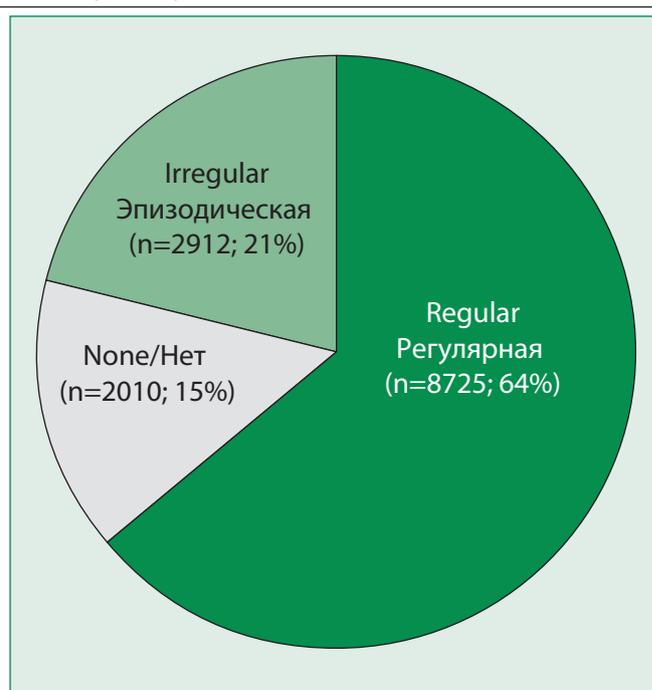


Figure 2. Previous antihypertensive therapy (n=13647)
Рисунок 2. Предшествующая АГ терапия (n=13647)

Причиной для замены получаемой терапии на 1 визите были: ее недостаточная эффективность (n=716), развитие гипотензии (n=134), прочие нежелательные реакции (n=3), другие причины (n=139).

К окончанию исследования 66,8% больных получали терапию Телмиста® АМ, 33,2% – Телмиста® Н (см. табл 1).

Коррекция доз ФК амлодипин+телмисартан потребовалась на 1 визите у 21,8%, на визите 2 – у 25,7%, на визите 3 – у 5,7%, а ФК гидрохлоротиазид+телмисартан – у 12,0%, 15,5% и 2,7% пациентов соответственно (см. табл 1).

К концу исследования всего 179 пациентов не достигли целевых значений, что послужило поводом для коррекции терапии. Нежелательные реакции на препарат как причина замены указывались очень редко: в 0,3%, 2,0% и 5,3% случаев на 1, 2 и 3 визитах соответственно.

Table 1. Therapy received by patients at visits

Таблица 1. Терапия, получаемая на визитах

Фиксированная комбинация	Частота приема, n (%)		Потребность в коррекции доз (%)		
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Амлодипин 5 мг +телмисартан 40 мг, %	22,4	21,2	9,6	8,5	1,1
Амлодипин 5 мг +телмисартан 80 мг, %	25,0	24,9	9,5	11,2	2,4
Амлодипин 10 мг +телмисартан 80 мг, %	19,2	20,7	2,7	6,0	2,2
Гидрохлоротиазид 12,5 мг +телмисартан 40 мг, %	19,3	18,4	7,6	8,7	1,3
Гидрохлоротиазид 12,5 мг +телмисартан 80 мг, %	14,1	14,8	4,4	6,8	1,4

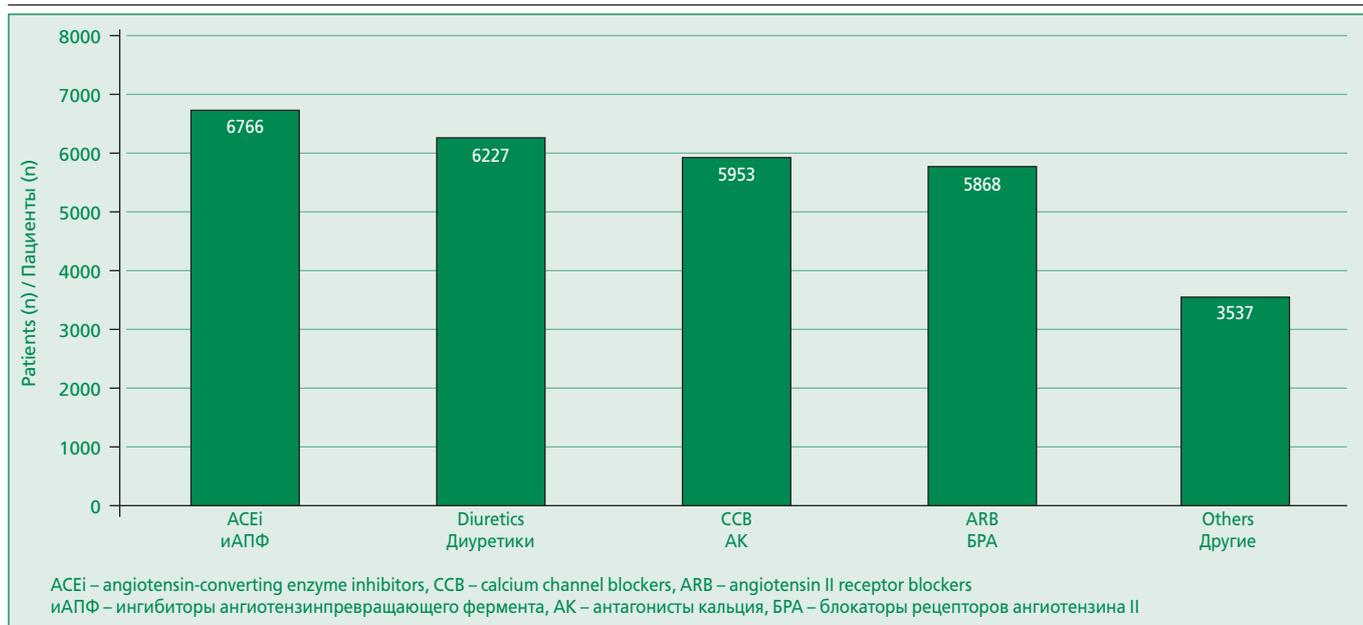


Figure 3. Prior antihypertensive therapy

Рисунок 3. АГТ, получаемая до включения в исследование

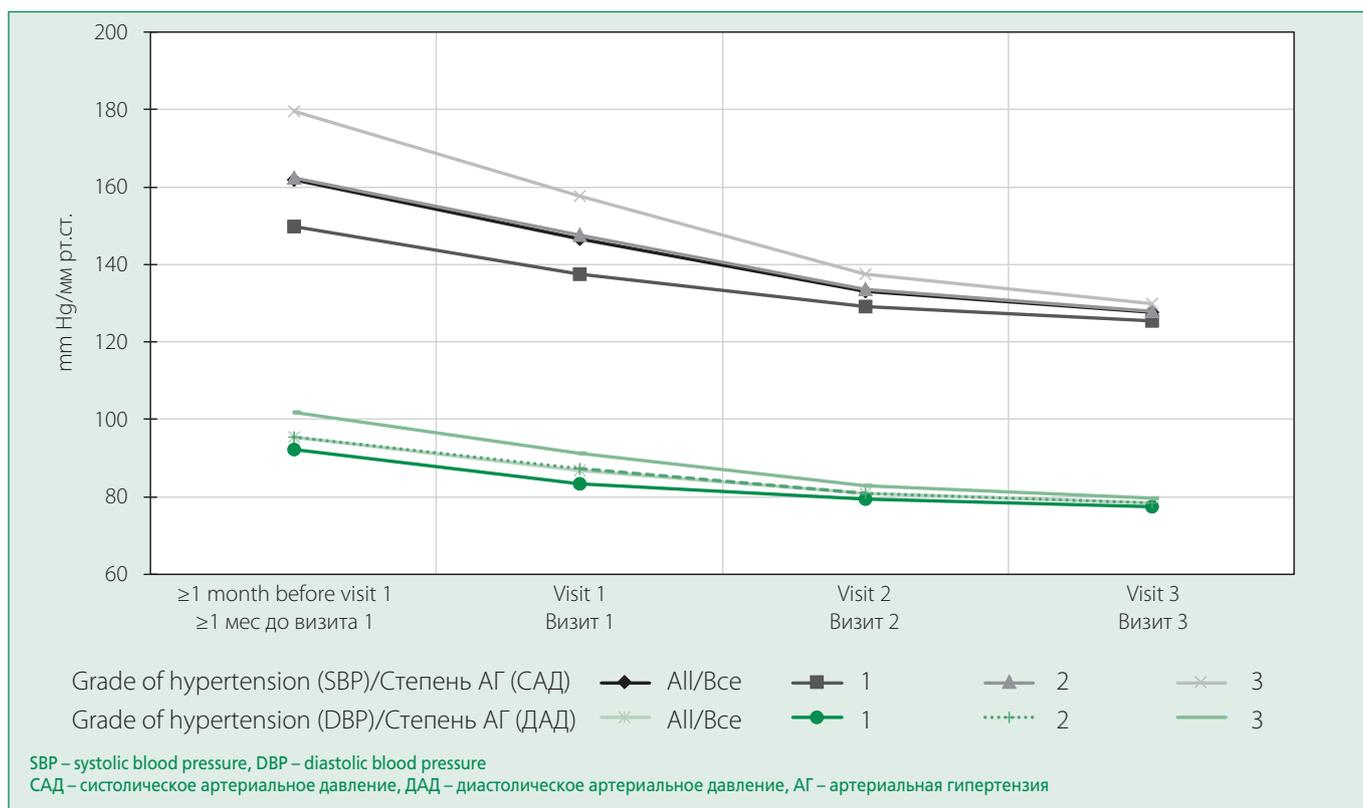


Figure 4. Change in blood pressure during follow-up

Рисунок 4. Динамика АД за время наблюдения

Динамика АД в ходе наблюдательного исследования

Динамика АД от визита к визиту (от включения в исследование до визита 3) представлена на рис. 4. Представлены как значения АД для всей группы, так и

отдельно для каждой степени АГ (степень определялась по показателям АД до начала терапии). Отмечено статистически значимое снижение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) от визита к визиту как в целом по группе, так и при

Table 2. Frequency of achieving target blood pressure at visits

Таблица 2. Частота достижения целевого АД на визитах

Параметры	Целевое значение, мм рт.ст.	Исходно (0)	Визит 1 (1)	P ₀₋₁	Визит 2 (2)	P ₀₋₂	Визит 3 (3)	P ₀₋₃
САД, n (%)	≤140	583 (4,3)	5956 (43,6)	<0,001	11142 (81,6)	<0,001	13008 (95,3)	<0,001
	≤130	0	3132 (23,0)	-	7026 (51,5)	<0,001	10226 (74,9)	<0,001
ДАД, n (%)	≤90	6615 (48,5)	10348 (75,8)	<0,001	12989 (95,2)	<0,001	13391 (98,1)	<0,001
	≤80	0	4898 (35,9)	-	8590 (62,9)	<0,001	10672 (78,2)	<0,001

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 3. Frequency of achieving target blood pressure levels depending on single pill combinations

Таблица 3. Частота достижения целевых уровней АД в зависимости от принимаемых ФК

Целевые уровни АД	ФК амлодипин +телмисартан			ФК гидрохлоротиазид +телмисартан		
	Исходно	Визит 3	p	Исходно	Визит 3	p
САД≤140 мм рт.ст., n (%)	319 (3,6)	8557 (95,2)	<0,001	259 (5,9)	4248 (96,0)	<0,001
САД≤130 мм рт.ст., n (%)	0	6673 (74,3)	-	0	3414 (77,1)	-
ДАД≤90 мм рт.ст., n (%)	4129 (46,0)	8816 (98,1)	<0,001	2389 (54,0)	4353 (98,3)	<0,001
ДАД≤80 мм рт.ст., n (%)	0	6967 (77,5)	-	0	3548 (80,1)	-

АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФК – фиксированные комбинации

анализе подгрупп с различным исходным уровнем АД (p<0,001 между визитами во всех случаях). Исходно за 1 мес до включения в исследование САД было 161,8±12,7 мм рт.ст., ДАД 95,4±6,9 мм рт.ст., на момент 3 визита – САД 127,6±8,8 мм рт.ст., ДАД 78,4±6,7 мм рт.ст. (p<0,001 в обоих случаях).

Степень снижения АД зависела от исходных уровней АД. Для 1 степени АГ среднее снижение САД/ДАД составило 24,5/14,6 мм рт.ст., для 2 степени АГ – 34,4/16,8 мм рт.ст., для 3 степени АГ – 49,6/22,1 мм рт.ст. (p<0,001 между группами). Независимо от степени АГ и сопутствующей патологии достигли целевого уровня, соответствующего 1 шагу: САД (≤140 мм рт.ст.) и ДАД (≤90 мм рт.ст.) 95,3% и 98,1% пациентов соответственно. Оптимального уровня САД, соответствующего 2 шагу (≤130 мм рт.ст.), достигли 74,9% пациентов, ДАД (≤80 мм рт.ст.) – 78,2% (табл. 2).

ЧСС у пациентов за время наблюдения снизилась с 77,0±10,2 исходно до 70,2±6,5 уд/мин к третьему визиту (p<0,001).

Данные о доле больных, достигших целевых уровней АД для шага 1 и шага 2 к 3 визиту на фоне приема комбинаций Телмиста® АМ и Телмиста® Н, приведены в табл. 3.

Динамика массы, окружности талии и бедер в ходе наблюдения

В ходе наблюдения (12 нед) было зафиксировано статистически значимое уменьшение массы тела (с 82,7±14,1 до 82,4±14,0 кг; Δ 0,35±0,05 кг/-0,42%; p<0,001), ОТ (с 93,2±13,9 до 92,7±13,8

см; Δ 0,5±0,07 см/-0,5%; p<0,001) и ОБ (с 103,8±12,9 до 102,2±12,9 см; Δ 1,56±0,07 см/-1,5%; p<0,001).

В группе больных, принимающих ФК амлодипин+телмисартан, отмечалось снижение веса на 0,96 (0,80;1,14), ОТ на 0,59 (0,41; 0,76) см, ОБ на 1,55 (1,41; 1,70) см. У больных, принимающих ФК гидрохлоротиазид+телмисартан, вес снизился на 0,92 (0,69;1,16) кг, ОТ на 0,40 (0,20;0,62), ОБ на 1,60 (1,38; 1,80) см.

Переносимость терапии

За время наблюдения нежелательные реакции были выявлены у 1,35% пациентов: 0,15% - на 1 визите, 0,7% - на 2 визите и 0,5% на 3 визите.

Удовлетворенность врачей терапией

Средний балл удовлетворенности врача клиническим эффектом терапии на момент визита 3 – 4,70, средний балл удовлетворенности переносимостью терапии на момент визита 3 – 4,75 по максимальной пятибалльной шкале.

«Полностью удовлетворены» эффективностью терапии были 59% врачей, участвующих в исследовании, еще 33% - «удовлетворены». Переносимостью терапии были «полностью удовлетворены» 66%, «удовлетворены» - 31%. Этот достаточно высокий показатель стал еще выше на 3 визите. Доля врачей «полностью удовлетворенных» и «удовлетворенных» эффективностью терапии – 73% и 24%, переносимостью

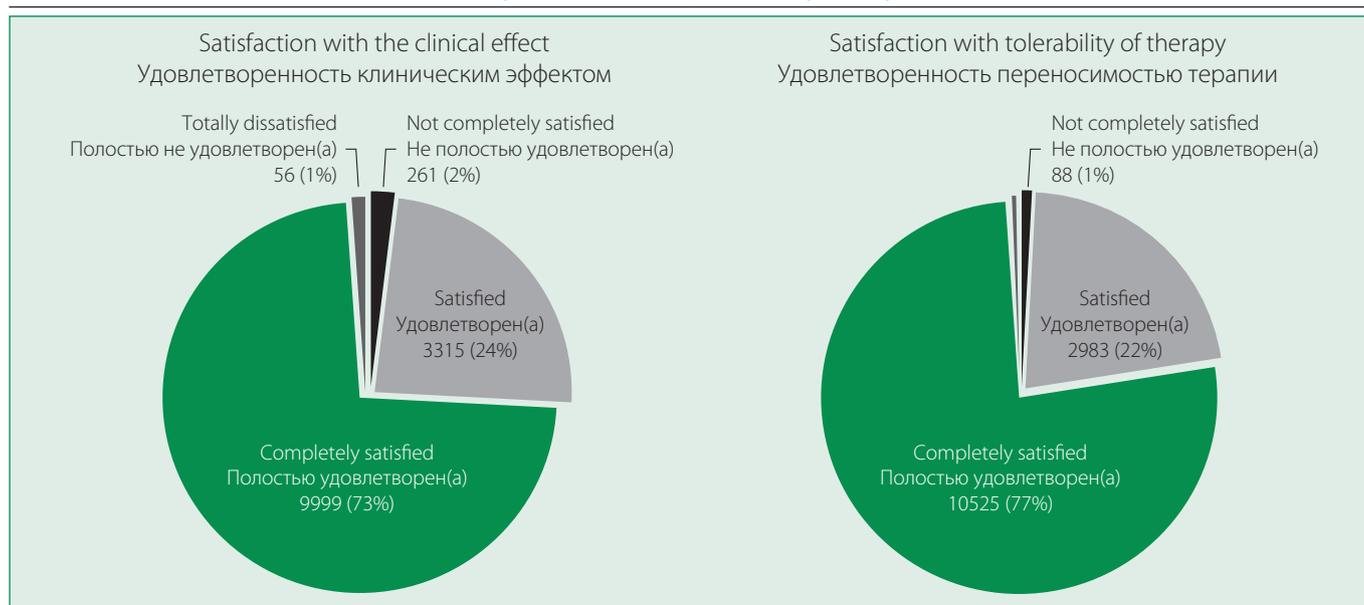


Figure 5. Physician satisfaction with therapy according to the Likert scale
Рисунок 5. Степень удовлетворенности врачей терапией по шкале Лайкерта

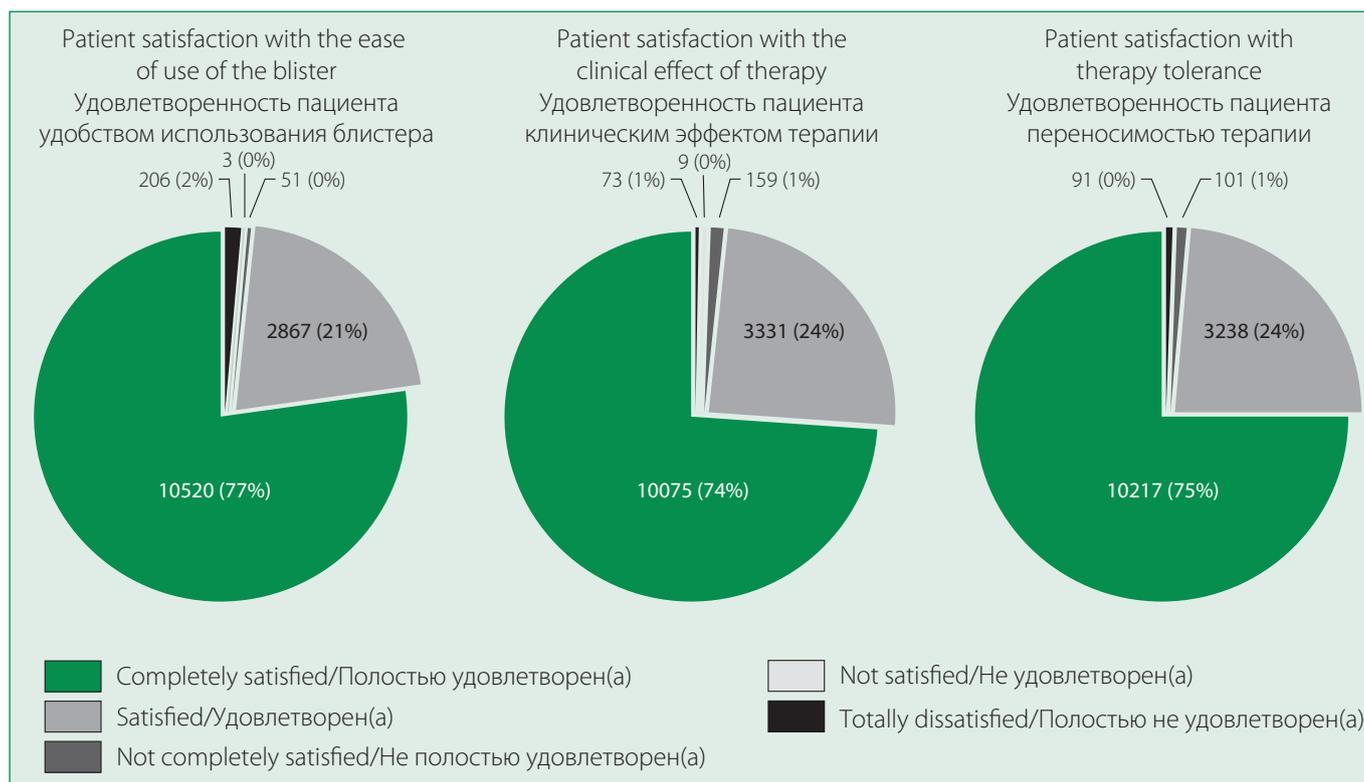


Figure 6. Patient satisfaction with therapy according to the Likert scale
Рисунок 6. Степень удовлетворенности пациентов терапией по шкале Лайкерта

терапии – 76% и 24% (рис. 5). Таким образом, 97% врачей были удовлетворены клиническим эффектом терапии, 99% врачей переносимостью терапии.

Удовлетворенность пациентов терапией

Средний балл удовлетворенности удобством использования блистера на момент визита 3 – 4,72,

средний балл удовлетворенности клиническим эффектом терапии на момент визита 3 – 4,71, средний балл удовлетворенности переносимостью терапии на момент визита 3 – 4,72 по шкале Лайкерта, который оценивался по пятибалльной шкале. Подавляющее большинство пациентов (98%) были «удовлетворены» или «полностью удовлетворены» клиническим эф-

фектом, удобством и переносимостью терапии (рис. 6).

Эффективность терапии у пациентов, перенесших COVID-19 в течении 1 года до даты включения в исследование

Доля пациентов, достигших целевых значений САД (≤ 140 мм рт.ст.) и ДАД (≤ 90 мм рт.ст.) к 3 визиту среди перенесших COVID-19 в легкой форме была 94,9% для САД и 98,0% для ДАД. 95,7% пациентов, перенесших COVID-19 и госпитализированных без искусственной вентиляции легких, достигли целевого уровня САД (≤ 140 мм рт.ст.). 97,8% достигли целевого уровня ДАД (≤ 90 мм рт.ст.) к 3 визиту. 94,7% пациентов, перенесших COVID-19 и госпитализированных с искусственной вентиляцией легких, достигли целевого уровня САД (≤ 140 мм рт.ст.) и 100,0% достигли целевого уровня ДАД (≤ 90 мм рт.ст.). Было продемонстрировано, что наличие COVID-19 в анамнезе не влияло на достижение целевых показателей АД. Таким образом, Телмиста® АМ и Телмиста® Н показали практически равную эффективность вне зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе.

Обсуждение

Современные клинические рекомендации, четко определяя стратегические цели, задачи и методы лечения АГ, оставляют практическому врачу большую свободу в выборе средств [1,2]. Важно учитывать не только степень АГ, риск сердечно-сосудистых осложнений, сопутствующие патологии, но и гипотензивную «мощность» препаратов, их плейотропные эффекты, безопасность, а также такие малозначимые на первый взгляд моменты, как удобство приема препарата, размеры таблетки и особенности упаковки. Так, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ и БРА), признаны важнейшим компонентом терапии АГ, поскольку повышение ее активности является одним из основных патогенетических механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистой патологии на всех этапах кардиоваскулярного континуума. Но какой именно препарат выбрать в каждом конкретном случае рекомендации оставляют на усмотрение лечащего врача. Практическому врачу при выборе препарата опираться стоит не только на данные больших международных рандомизированных клинических исследований, чей авторитет безусловно бесспорен, но и на наблюдательные исследования, позволяющие оценить эффективность и безопасность того или иного препарата в условиях российской клинической практики. ФК Телмиста® Н и Телмиста® АМ имеют максимальную доказательную базу по применению в клинической практике среди генерических телмисартанов. В исследовании ON TIME участвовало более 13,5 тысяч пациентов из

разных городов РФ. Причем это были не «рафинированные» участники, а реальные пациенты с разнообразной сопутствующей патологией, различного возраста, уровня образования и социального статуса. Большинство из них уже получали АГТ, но без должного эффекта, это именно та популяция, которая, как показало исследование Эпоха-АГ, достигает уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст. в 34,9% случаев, даже получая АГТ [3].

Основной целью исследования была оценка клинических исходов по влиянию на уровень АД и переносимости антигипертензивной терапии ФК амлодипин+ телмисартан и гидрохлоротиазид+телмисартан у пациентов с АГ в клинической практике. Было продемонстрировано, что уже в самом начале лечения на фоне приема изучаемых ФК произошло статистически значимое ($p < 0,001$) снижение САД и ДАД относительно исходного уровня, которое стало еще более выраженным на 2 и 3 визитах ($p < 0,001$). 3/4 пациентов достигли целевого уровня АД для 2 шага, что явилось очень высоким показателем. Причем высокая антигипертензивная эффективность получена при использовании обеих изучаемых ФК. Анализируя их по отдельности, мы видим высокую долю больных, достигших целевого АД на каждой из фиксированных комбинаций. Изучаемые препараты были в равной степени эффективны при использовании у больных с разными степенями АД. Мощность гипотензивного ответа варьировалась в зависимости от потребности в ней, она была минимальная при АГ 1 ст. и максимальна при АГ 3 ст. Здесь, конечно, сыграли роль и возможность выбрать таблетку с различной дозировкой лекарственных веществ, и грамотность врачей – участников исследования, позволяющая это сделать максимально точно уже при первом назначении. Благодаря правильно подобранной дозировке и использованию ФК необходимость изменения терапии от визита к визиту была низкой, что, как известно, оказывает позитивный психологический эффект на больного и способствует повышению приверженности терапии. Так, было показано, что если в течение первых 6 мес лечения наблюдалось только одно изменение в терапии, то доля пациентов, не приверженных терапии, в последующие 6 мес составляла лишь 7%. Если терапия изменялась дважды, доля таких пациентов была уже 25% [16].

Еще одним фактором достижения целевых уровней АД явилась высокая приверженность терапии. Подавляющее большинство пациентов (94%) не допускали отклонений от режима приема препарата или отклонения эти были минимальны. Такая высокая приверженность обусловлена, в первую очередь, хорошей переносимостью и удобством использования маркированного днями недели блистера изучаемых препаратов, о чем заявили 98% больных. Использование

маркированных блистеров повышает приверженность терапии на 23%, что было подтверждено в исследовании T.L. Skaer и соавт. [17].

Еще один интересный аспект – небольшое, но статистически значимое снижение массы тела, ОТ и ОБ, этот эффект наблюдался при назначении обоих ФК. Ранее в литературе уже было описано, что замена кандесартана телмисартаном привела не только к значительному снижению САД и ДАД через 12 нед терапии, но и к уменьшению индекса массы тела, гликированного гемоглобина и уровня общего холестерина [18]. Плейотропные эффекты телмисартана, позволяющие ему благотворно влиять на углеводный и жировой обмен при назначении в стандартных терапевтических дозировках [19-21], связаны с его сродством к PPAR-γ рецепторам, самым высоким среди всех БРА. Способность сартанов активировать PPAR-γ рецепторы проявляется при использовании их в различных дозах: низких (телмисартан), средних (ирбесартан) или очень высоких (лозартан), что соотносится со степенью липофильности препаратов [20,21]. PPAR-γ рецепторы отвечают за функционирование и дифференцировку жировой ткани, создании запаса липидов в белой жировой ткани и усилении расхода энергии в бурой. Они повышают чувствительность тканей к инсулину и играют роль связующего звена между метаболизмом углеводов и липидов [20]. В клиническом исследовании B. Rinaldi и соавт. отмечено положительное влияние телмисартана на уровень адипонектина у пациентов с АГ, инсулинорезистентностью, ожирением, сахарным диабетом 2 типа [22]. Таким образом, телмисартан можно считать препаратом выбора у таких больных.

Еще одной задачей исследования была оценка антигипертензивной эффективности изучаемых ФК у больных, перенесших в течение предшествующего года COVID-19. Лабильность АД, дестабилизация АГ даже на подобранной ранее эффективной терапии – частое проявление постковидного синдрома. Постковидный синдром – следствие новой коронавирусной инфекции, при котором до 20% людей, перенесших заболевание, страдают от долгосрочных симптомов,

длящихся до 12 нед, а в 2,3% случаев и дольше. Механизм этих симптомов неясен, существует ряд гипотез, в том числе – нейротоксичность вируса и психогенные факторы. Как показало наше исследование, перенесенная COVID-19, вопреки опасениям, не снижала эффективность терапии изучаемыми ФК.

Заключение

Таким образом, исследование ON TIME еще раз доказало, что АГТ, основанная на телмисартане с гидрoхлоротиазидом или амлодипином в условиях клинической практики обладает высокой антигипертензивной эффективностью и имеет оптимальный профиль безопасности. Эффективность терапии не зависела от исходной степени АГ, а также от перенесенной COVID-19 различной степени тяжести. Отмечены положительные метаболические эффекты терапии, которые подтверждают достоверное снижение ИМТ, ОБ и ОТ за 3 мес исследования. Благодаря правильно первично рекомендованной дозировке и использованию ФК отмечался низкий процент изменения дозировки терапии от визита к визиту, что, наряду с хорошей переносимостью и удобством использования, могло способствовать повышению приверженности терапии. Результаты исследования ON TIME подтверждают обоснованность применения препаратов Телмиста® АМ и Телмиста® Н для широкого круга пациентов с АГ, в том числе, с коморбидными состояниями, а также с COVID-19 в анамнезе.

Отношение и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией КРКА.

Relationships and Activities. The publication of the article was supported by KRKA.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени академика Е.И. Чазова.

Funding. The study was performed with the support of the National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov.

References / Литература

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations [cited by 2022 July 29]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации [цитировано 29.07.2022]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687>].
- Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. ЕРОСНА-АН 1998-2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2019;59(15):34-42 (In Russ.) [Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. ЭПОХА-АГ 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология*. 2019;59(15):34-42]. DOI:10.18087/cardio.2445.
- Mancia G, Seravalle G, Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertens*. 2003;16(12):1066-73. DOI:10.1016/J.AMJHYP.2003.07.012
- Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTAR-GET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J*. 2004;148(1):52-61. DOI:10.1016/j.ahj.2004.03.020.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59. DOI:10.1056/NEJMoa0801317.
- Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4:6. DOI:10.1186/1475-2840-4-6.
- Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care*. 2005;28(3):757-8. DOI:10.2337/diacare.28.3.757.
- Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor- α . *Hypertens Res*. 2006;29(11):849-56. DOI:10.1291/hyres.29.849.
- Derosa G, Cicero AF, Bertone G, et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. *Clin Ther*. 2004;26(8):1228-36. DOI:10.1016/S0149-2918(04)80049-3.
- Deneka IE, Rodionov AV, Fomin VV. Treatment of hypertension in obese patients: focus on telmisartan. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):69-76. (In Russ.) [Денека И.Э., Родионов А.В., Фомин В.В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с ожирением: фокус на телмисартан. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2018;17(6):69-76]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-69-76.
- Sharma A, Bagchi A, Kinagi SB, et al. Results of a comparative, phase III, 12-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind assessment of the efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine versus amlodipine monotherapy in Indian adults with stage II hypertension. *Clin Ther*. 2007;29(12):2667-76. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.12.017.
- Goyal J, Khan ZY, Upadhyaya P, et al. Comparative study of high dose mono-therapy of amlodipine or telmisartan, and their low dose combination in mild to moderate hypertension. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(6):HC08-11. DOI:10.7860/JCDR/2014/9352.4500.
- Littlejohn TW 3rd, Majul CR, Olvera R, et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(4):207-13. DOI:10.1111/j.1751-7176.2009.00098.x.
- Neutel JM, Mancia G, Black HR, et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(4):206-15. DOI:10.1111/j.1751-7176.2012.00595.
- Jokasalo E, Enlund H, Halonen P, et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive therapy. *Blood Press*. 2002;12(1):22-7.
- Skaer TL, Sclar DA, Markowski DJ, Won JK. Effect of value-added utilities on prescription refill compliance and health care expenditures for hypertension. *J Hum Hypertens*. 1993;7(5):515-8.
- Bekki H, Yamamoto K, Sone M, et al. Efficacy of Combination Therapy with Telmisartan Plus Amlodipine in Patients with Poorly Controlled Hypertension. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(5):342-6. DOI:10.4161/oxim.3.5.13199.
- Mychka VB, Dushivshi DE, Mamyrbaeva KM, et al. The place of telmisartan in the treatment of metabolic syndrome. *Ter Arkhiv*. 2006;78(8):63-7 (In Russ.) [Мычка В.Б., Душивши Д.Э., Мамырбаева К.М. и др. Место телмисартана в лечении метаболического синдрома. *Тер Архив*. 2006;78(8):63-7].
- Kovaleva ON, Vinogradova SV. Mechanisms of metabolic effects of telmisartan (Pritora®). *Rational Pharmacotherapy*. 2009;2(11):37-41 (In Russ.) [Ковалева О.Н., Виноградова С.В. Механизмы метаболических эффектов телмисартана (Прайтора®). *Рациональная Фармакотерапия*. 2009;2(11):37-41].
- Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4:6-11. DOI:10.1186/1475-2840-4-6.
- Rinaldi B, Di Filippo C, Capuano A, et al. Adiponectin elevation by telmisartan ameliorates ischaemic myocardium in Zucker diabetic fatty rats with metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(4):320-8 DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01527.x.

Сведения об Авторах/About the Authors:

Агеев Файль Таипович [Fail T. Ageev]

eLibrary SPIN 7719-4414, ORCID 0000-0003-4369-1393

Смирнова Мария Дмитриевна [Maria D. Smirnova]

eLibrary SPIN 2623-0606, ORCID 0000-0001-6515-3882