

От выбора антигипертензивного препарата – к выбору фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: смена парадигм

О.Д.Остроумова^{1,2}, О.В.Бондарец¹, И.И.Копченев¹, Т.Ф.Гусева¹

¹ГБОУ ВПО Московский медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье рассмотрены современные подходы к лечению артериальной гипертензии. Подчеркивается необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии, преимущественно фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, пациентам с высоким и очень высоким риском уже на старте лечения. Обсуждаются преимущества комбинаций блокаторов рецепторов ангиотензина II с диуретиками и антагонистами кальция, а также клинические ситуации, в которых эти комбинации являются приоритетными. Рассмотрены доказательная база, особенности фармакокинетики и клинические преимущества представителя класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II лозартана.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов ангиотензина II, лозартан, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин.

✉ostroumova.olga@mail.ru

По цитированию: Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Копченев И.И., Гусева Т.Ф. От выбора антигипертензивного препарата – к выбору фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: смена парадигм. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 23–29.

From the choice of antihypertensive drug to the choice of fixed combinations of antihypertensive drugs: a paradigm shift

O.D.Ostroumova^{1,2}, O.V.Bondarets, I.I.Kopchenov¹, T.F.Guseva

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The article considers modern approaches to treatment of arterial hypertension. Emphasizes the need for combination antihypertensive therapy, mainly fixed combinations of antihypertensive drugs, patients with high and very high risk already at the start of treatment. Discusses the advantages of combinations of blockers of receptors of angiotensin II to diuretics and calcium antagonists, as well as clinical situations in which these combinations are a priority. Considered the evidence base, pharmacokinetics and clinical benefit of the representative of a class of blockers of receptors for angiotensin II and losartan.

Key words: arterial hypertension, blockers of receptors of angiotensin II, losartan, fixed combinations of antihypertensive drugs, amlodipine.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Bondarets O.V., Kopchenov I.I., Guseva T.F. From the choice of antihypertensive drug to the choice of fixed combinations of antihypertensive drugs: a paradigm shift. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 23–29.

Согласно современным подходам к лечению артериальной гипертензии (АГ) многим больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ). Комбинацию 2 антигипертензивных препаратов (АГП) в низких дозах назначают пациентам с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, т.е. наличием у них поражений органов-мишеней, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД), ассоциированных клинических состояний, 3 и более дополнительных факторов риска [1]. К преимуществам комбинированной терапии (в том числе и на старте лечения) относят тот факт, что в большинстве случаев назначение препаратов с разными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого артериального давления (АД) у большего числа больных, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Необходимо отметить, что эти преимущества относятся только к рациональным комбинациям АГП. Применение фиксированных комбинаций АГП в 1 таблетке повышает приверженность больных лечению [1].

Комбинации 2 АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [1]. Все фиксированные комбинации – только рациональные. К рациональным комбинациям относят комбинацию блокаторов ре-

цепторов ангиотензина II (БРА)/ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с антагонистами кальция (АК)/тиазидными диуретиками (ТД), β-адреноблокаторов с ТД, АК с ТД, β-адреноблокаторов с дигидропиридиновыми АК [1].

Впервые показания к назначению рациональных комбинаций сформулированы в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ в 2010 г. [1]. Очевидно, что наибольшее количество клинических ситуаций требует назначения какого-то блокатора ренин-ангиотензинпревращающего фермента (БРА или ИАПФ, у БРА – преимущества в связи с практически идеальной переносимостью, сопоставимой с плацебо) с ТД или АК [1]. Отличительными чертами обоих вариантов комбинаций являются высокая антигипертензивная эффективность, мощное органопротективное действие и низкая частота побочных эффектов [1]. Эти эффекты достигаются взаимодополняющими механизмами действия, направленными также и на коррекцию побочных явлений обоих компонентов.

В настоящее время комбинация БРА и ТД по-прежнему является наиболее часто назначаемой из всех нефиксированных и фиксированных комбинаций АГП. Высокая эффективность и безопасность данной комбинации при лечении АГ отмечены в российских и европейских рекомендациях [1, 2]. Рациональность комбинации БРА с диуретиком для лечения АГ полностью обоснована. Так, ан-

тигипертензивное действие БРА основано в первую очередь на блокаде рецепторов ангиотензина II, поэтому наиболее выраженное антигипертензивное действие они оказывают на пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что было показано в целом ряде исследований [3]. При этом антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающими на фоне их применения реактивной гиперрениемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанными с активацией РААС, выраженность которых значительно снижается при одновременном назначении БРА. Совместное применение ИАПФ и диуретиков позволяет значительно повысить эффективность обоих препаратов, что ведет к расширению круга пациентов, отвечающих на терапию, позволяя чаще достигать целевого уровня АД. У больных нормо- и низкорениновой АГ эффективность БРА несколько меньше, но добавление диуретика помогает повысить активность ренина, восстановив чувствительность к БРА. В результате эта комбинация эффективно снижает АД практически у всех пациентов, независимо от исходной активности РААС, что позволяет использовать ее при нормо- и даже гиперрениновой формах АГ. Дополнительное снижение АД при комбинированной терапии диуретиком и БРА также обусловлено тем, что последние потенцируют натрийуретический эффект мочегонных препаратов, повышая их эффективность [3].

БРА предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей в результате стимуляции выработки альдостерона под действием ТД, за счет уменьшения активности ангиотензина II и снижения концентрации альдостерона, что способствует обратному всасыванию калия, теряемого при назначении мочегонных препаратов. Одновременно совместное применение БРА и ТД способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом [3]. При проведении комбинированной терапии очень важны метаболические эффекты ТД и БРА, особенно влияние на инсулинорезистентность, так как ее наличие связано с увеличением сердечно-сосудистого риска у больных АГ [4]. Применение ТД ассоциируется с отрицательным влиянием на углеводный, липидный и пуриновый обмен, способствуя повышению уровня мочевой кислоты, глюкозы и холестерина в крови, которое значительно ограничивается при совместном применении с БРА, противодействующими неблагоприятному влиянию мочегонных препаратов. Применение комбинации БРА + диуретик позволяет достигать целевого уровня АД более чем у 80% больных АГ. Кроме того, имея высокую антигипертензивную эффективность, эта комбинация доказала разноплановый органопротективный эффект в виде уменьшения выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), нефропротекции и способности восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию [3].

При комбинированной АГТ с помощью БРА и ТД гидрохлоротиазида (ГХТ) принципиально важным остается вопрос о безопасной дозе ТД. В настоящее время доказано, что только низкие дозы (не более 12,5–25 мг ГХТ в сутки) могут быть использованы для постоянного лечения больных АГ, даже в сочетании с БРА [3]. Совместное назначение БРА и ГХТ позволяет полностью нивелировать разнонаправленное негативное влияние обоих компонентов на уровень калия [3].

В начале лечения необходимо учитывать медленное нарастание антигипертензивного эффекта и оценивать его не ранее чем через 4 нед, незнание этого факта может привести к необоснованной замене препарата. Максимум антигипертензивного действия комбинации БРА с ГХТ наблюдается через 12 нед лечения. По этой причине необходимым более длительный срок для принятия решения о пересмотре тактики ведения больного. Плавное снижение АД хорошо переносится пациентами, не вызывает симптомов гипотонии даже при значительном снижении АД. Высокая

эффективность и отличная переносимость комбинации БРА с ГХТ несомненно способствуют значительной приверженности пациентов назначенному лечению [3].

В российских рекомендациях 2010 г. говорится о том, что **комбинация БРА с диуретиком является приоритетной для лечения больных АГ при наличии хронической сердечной недостаточности, диабетической и недиабетической нефропатии, микроальбуминурии, ГМЛЖ, СД, МС, у пожилых пациентов, больных изолированной систолической гипертензией, а также при наличии в анамнезе кашля при приеме ИАПФ** [1]. Все фиксированные комбинации БРА с диуретиком, имеющиеся в Российской Федерации, содержат в качестве диуретика ГХТ.

В последние годы набирает заслуженную популярность комбинация БРА с АК. Как БРА, так и АК снижают АД за счет эффекта вазодилатации, оба класса этих АГП обладают и натрийуретическим действием. Однако пути реализации антигипертензивного действия БРА и АК кардинально различаются. Вазодилатирующее действие АК реализуется за счет препятствия входа ионов кальция в клетку, а БРА опосредуется через РААС [3, 4]. Это определяет потенцирование действия препаратов данных классов при их совместном применении у больных АГ. Подобная комбинация эффективна при высоко- и низкорениновых формах АГ. Совместное применение БРА и АК позволяет нейтрализовать активацию контррегуляторных механизмов, снижающую антигипертензивную эффективность лекарственных препаратов. Например, БРА подавляют активность РААС и симпатoadреналовой системы, активация которых снижает эффективность АК [5]. Совместное применение этих препаратов позволяет также значительно уменьшить частоту появления побочных эффектов терапии.

Побочные эффекты дигидропиридиновых АК первых поколений – активация симпатoadреналовой системы, а также периферические отеки – при присоединении к лечению ИАПФ не возникают или бывают менее выражены. АК неспособны вызывать венодилатирующий эффект, сопоставимый с расширением артерий. Кроме того, они могут приводить к веноконстрикции за счет активации симпатoadреналовой системы. Это создает дисбаланс гидростатического давления в периферических капиллярах и облегчает выход жидкости в ткани, формируя отеки нижних конечностей, особенно в области лодыжек. Отеки лодыжек являются наиболее частым побочным эффектом, который приводит к отмене АК. Этот побочный эффект является дозозависимым [3, 5]. Комбинация АК с БРА, которые вызывают венодилатацию, обеспечивает полное предотвращение или по крайней мере резко уменьшает вероятность развития отеков. БРА одновременно вызывает расширение артериальных и венозных сосудов, что приводит к уравниванию гидростатического давления в периферических капиллярах и таким образом уменьшает трансудацию жидкости в интерстиций. Наряду с этим добавление БРА ослабляет вызываемую АК активацию РААС и симпатoadреналовой системы [3].

Комбинация БРА и АК имеет самый широкий из всех рациональных комбинаций спектр показаний и включает [1]: ишемическую болезнь сердца, ГМЛЖ, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемию, СД, МС, лечение пожилых больных, изолированную систолическую гипертензию, кашель при приеме ИАПФ [1]. Все фиксированные комбинации БРА с АК, имеющиеся в РФ, содержат в качестве АК дигидропиридиновый АК III поколения амлодипин, который является безусловным и бесспорным лидером своего класса, обладает огромной доказательной базой.

Как следует из рекомендаций, в некоторых клинических ситуациях возможно назначение как ТД, так и АК в качестве компонента комбинированной терапии: например, при МС, СД, у пожилых больных, при наличии изолированной систолической гипертензии [1]. Другие клини-

ческие ситуации имеют четкие приоритеты в назначении в состав комбинации либо ТД (хроническая сердечная недостаточность, диабетическая и недиабетическая нефропатия, микроальбуминурия), либо АК (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемия) [1]. Круг клинических ситуаций для выбора АК обусловлен наличием у данной группы препаратов антиатеросклеротического, антиишемического и антиангинального эффекта [3, 5].

Другими словами, обе данные рациональные комбинации (БРА с диуретиком и БРА с АК) могут рассматриваться как эталонные и широко назначаются. Поэтому некоторые препараты имеют 2 варианта фиксированной комбинации. Так, например, в РФ имеется большой опыт применения Лористы (лозартан, фирма КРКА, Словения). При этом в нашем распоряжении имеются 3 фиксированные комбинации с ГХТ – Лориста Н/Н100/НД – 12,5/50 мг, 12,5/100 мг, 25/100 мг – и фиксированные комбинации с амлодипином Лортенза – амлодипин/лозартан 5/50 мг, 5/100 мг, 10/50 мг, 10/100 мг (фирма КРКА, Словения).

Так что в современных условиях в клинической практике произошла определенная смена парадигм – главным является выбор правильной фиксированной комбинации. Этот выбор состоит как бы из двух частей – во-первых, правильно выбрать одну из рациональных комбинаций в плане классов антигипертензивных медикаментов, а во-вторых – правильно выбрать препарат из каждого класса.

Рассмотрим возможности и преимущества родоначальника класса БРА – лозартана. Лозартан имеет мощную доказательную базу. Так, в международном плацебо-контролируемом исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) оценивались ренопротективные свойства лозартана у пациентов с АГ и СД, осложненным нефропатией [6]. Результа-

ты исследования показали, что специфическая блокада лозартаном рецепторов ангиотензина II у больных АГ с инсулинонезависимым СД и нефропатией замедляет развитие терминальной почечной недостаточности, достоверно уменьшает протеинурию (на 35%). Эти эффекты лозартана в основном не зависят от уровня АД. В другом международном плацебо-контролируемом исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), где обследовали и лечили пациентов с АГ и ГМЛЖ, было показано, что лозартан снижал риск развития инсультов и новых случаев СД достоверно больше, чем атенолол [7]. При этом существенной разницы между двумя препаратами в отношении влияния на АД не было. Из исследования LIFE можно сделать еще один вывод: чтобы добиться хорошего эффекта, пациент должен получать адекватную дозировку. 50% пациентов получали дозировку с максимальным органопротективным эффектом – 100 мг [7]. У упомянутого препарата Лориста зарегистрировано 4 показания к применению: АГ, хроническая сердечная недостаточность, снижение риска развития инсульта у пациентов с АГ и ГМЛЖ, защита функции почек у пациентов с СД типа 2 с протеинурией.

В течение ряда лет в России с успехом применяется лозартан фирмы КРКА (Словения) – препарат Лориста (имеет несколько вариантов дозировок – таблетки по 12,5, 25, 50 и 100 мг лозартана). Также в настоящее время имеются фиксированные комбинации с диуретиком ГХТ – Лориста Н, Н100, НД, и с дигидропиридиновым АК амлодипином – Лортенза (имеет 4 варианта сочетания доз). Уникальной особенностью именно этого генерика лозартана является большая доказательная база, которая превосходит таковую даже некоторых оригинальных препаратов. Только в РФ с этим препаратом проведено 5 исследований, в которых в общей сложности приняли участие около 20 тыс. пациентов с АГ [8–12].

Так, в исследование ЭФФЕКТ [оценка ЭФФективности и бЕзопасности применения Лозартана (Лориста, КРКА) в терапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии в условиях реальной Клинической практики] были включены 7959 пациентов, из них 59% женщин. Средний возраст больных составил $56,8 \pm 2,6$ года. АГ 1-й степени была диагностирована у 27% пациентов, 2-й степени – у 73%, при этом среднее систолическое АД (САД) составило $162,3 \pm 2,4$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД (ДАД) – $94,2 \pm 1,3$ мм рт. ст. [9]. Среди всех пациентов у 46% АГ сочеталась с другими заболеваниями (наиболее частые – другие заболевания сердечно-сосудистой системы, в 19,3% случаев, и СД – в 8,4% случаев). Средняя доза лозартана, назначаемого в исследовании, составила 50,5 мг, период наблюдения – 4 нед. В результате было отмечено статистически достоверное снижение как САД (до $135,7 \pm 3,4$, или в среднем на 26,5 мм рт. ст.), так и ДАД (до $81,2 \pm 3,2$, или на 13,0 мм рт. ст.). К концу исследования 93% пациентов достигли целевого значения АД (менее 140/90 мм рт. ст. в общей группе или менее 130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД, хронической почечной недостаточностью и/или макропротеинурией). Побочные эффекты были отмечены у менее чем 30 пациентов, что составило 1% всех включенных в исследование больных [9]. Следовательно, в исследовании ЭФФЕКТ продемонстрированы высокая эффективность и отличная переносимость Лористы.

Целью международного исследования ГЕМЕРА (Clinical Efficacy and Safety assessment of two treatment regimes: Amlipril and Lorista based therapy in combination with HCTZ and Tenoxin the treatment of patients with mild to moderate hypertension) явилась оценка эффективности и безопасности двух терапевтических режимов, основанных на применении рамиприла или лозартана (в качестве базовой терапии) в комбинации с ГХТ и амлодипином у пациентов с АГ 1–2-й степени [10]. В данное открытое проспективное рандомизированное контролируемое многоцентровое сравнительное исследование в параллельных группах были включены 347 больных АГ в 3 странах – России (166 больных), Хорватии и Украине. Для больных, не получавших АГТ, длительность наблюдения составила 12 нед, для ранее получавших АГТ с учетом 1-недельного периода отмывания – 13 нед. В основе двух терапевтических режимов, используемых в исследовании, было назначение рамиприла (Амприлан 5 мг) или лозартана (Лориста 50 мг). В каждом из них в случае недостижения целевых уровней АД при применении монотерапии к 4-й неделе было предусмотрено присоединение амлодипина (Тенокс 5 мг) или ГХТ (Амприлан НЛ или Лориста Н), через 8 нед – 3-го АГП. Первичной конечной точкой в исследовании явилось достижение целевого уровня АД. Вторичной конечной точкой явился учет всех нежелательных побочных явлений [10].

Без отклонений от протокола завершили исследование 347 больных АГ 1–2-й степени в возрасте от 18 до 84 лет (в среднем 56 лет), соотношение мужчин и женщин – 39 и 61% соответственно [10]. Среди сопутствующих заболеваний необходимо отметить, что у 8% больных АГ сочеталась с недостаточностью кровообращения, 3% – с атеросклеротическими изменениями брахиоцефальных артерий, у 2% были выявлены нарушения ритма в виде фибрилляции предсердий, 1% больных имели в анамнезе инфаркт миокарда, перенесенный не ранее чем за 3 мес до включения в исследование. К моменту включения в исследование 1/2 больных получали моно- (30%) или комбинированную АГТ (20%), 50% больных на момент включения в исследование АГТ не получали. Клиническое АД на момент включения составило $157,64/95,5$ мм рт. ст. [10].

К 4-й неделе монотерапии рамиприлом 5 мг или лозартаном 50 мг АД снизилось до $142,9/87,4$ мм рт. ст. [10]. Присоединение 2-го АГП способствовало дальнейшему снижению АД до $131,8/81,9$ мм рт. ст., к 12-й неделе лечения наблюдалось дальнейшее снижение АД до

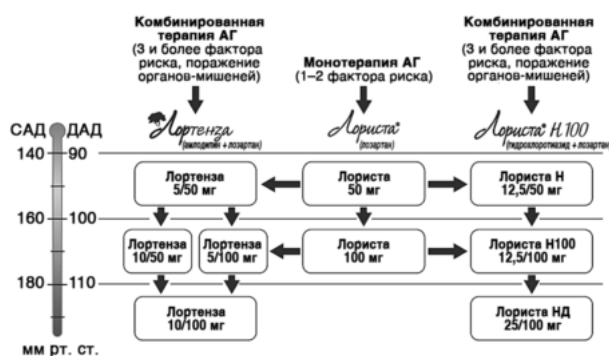
$127,6/79,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Через 4 нед лечения 35% больных достигли целевого уровня АД при применении рамиприла 5 мг или лозартана 50 мг. К 8-й неделе наблюдения в результате применения 2-компонентной терапии число больных, достигших целевого уровня, увеличилось до 75%. Усиление терапии на последующие 4 нед за счет присоединения 3-го АГП повысило процент больных до 94%. При изучении терапевтического режима, основанного на применении лозартана, было выявлено, что примерно 1/3 больных достигали целевого АД при применении монотерапии лозартаном в дозе 50 мг, присоединение 2-го АГП потребовалось 20% (ГХТ) и 22% больных (амлодипин). После 8 нед АГТ 1% больных, продолживших прием лозартана, потребовалось присоединение амлодипина.

Назначение комбинации 3 АГП применялось всего у 10% больных. Из них у 1% больных к терапии Лористой Н присоединялся амлодипин, у 9% больных, получавших лозартан и амлодипин, через 8 нед к терапии был добавлен ГХТ. Примерно 1/3 больных при назначении лозартана 50 мг или рамиприла 5 мг достигали целевого уровня АД. Двухкомпонентная терапия, включающая рамиприл или лозартан в сочетании с диуретиком, применялась у 18 и 20% соответственно, с амлодипином – у 23 и 24% больных соответственно. Трехкомпонентную терапию, включавшую рамиприл или лозартан, амлодипин и ГХТ, принимали 28 и 19% больных соответственно [10]. Наиболее частыми побочными эффектами, отмечаемыми более чем у 1% больных, явились головокружение (2,4%), утомляемость (1,8%) и кашель (1,2%) [10].

В результате проведенного исследования были сделаны выводы о том, что терапевтический режим, основанный на базовой терапии лозартаном у больных АГ 1–2-й степени, оказался высокоэффективным и позволил достигнуть целевого уровня АД у подавляющего большинства больных [10]. Применение монотерапии рамиприлом и лозартаном оказалось одинаково эффективным у больных АГ 1–2-й степени и привело к стабилизации уровня АД на целевом уровне у 1/3 больных (37% – лозартан, 31% – рамиприл). Присоединение 2-го АГП (амлодипина 5 мг или ГХТ 12,5 мг) потребовалось 44% больных в группе лозартана и 41% – в группе рамиприла, а добавление 3-го АГП стало необходимым 28% при стартовой терапии рамиприлом и 19% – лозартаном. Оба терапевтических режима были безопасны, а побочные эффекты были редкими (менее 2% больных), маловыраженными и не потребовали отмены терапии [10]. Здесь хотелось бы напомнить, что на момент проведения исследования ГЕМЕРА не было еще фиксированной комбинации лозартана с амлодипином, а теперь в распоряжении практикующего врача такая комбинация есть – Лортенза, что, безусловно, позволяет ожидать еще большую эффективность терапии в связи с лучшей приверженностью лечению.

Целью открытого проспективного несравнительного многоцентрового исследования, проведенного под ру-

Возможная схема подбора терапии* пациентам с АГ [1]



*На примере препаратов под торговой маркой КРКА.

ководством профессора С.А.Бойцова [11], было изучение эффективности и безопасности лозартана и комбинации лозартана и амлодипина в терапии АГ. Оно было проведено в 6 клинических центрах и состояло из двух этапов. Все 160 больных АГ 1–2-й степени (103 женщины и 57 мужчин, средний возраст 54 ± 12 лет) проходили I этап исследования, а затем пациенты одного из центров ($n=100$) проходили II этап исследования. На фоне терапии лозартаном (в дозе 50–100 мг/сут) в течение 8 нед (I этап), а затем с 9-й по 26-ю неделю (II этап для пациентов центра №1) на фоне лечения лозартаном либо комбинацией лозартана и амлодипина в дозе 5–10 мг/сут в случае недостижения целевого АД <140/90 мм рт. ст. оценивали в динамике уровень АД по данным офисного измерения и суточного мониторирования, а также скорость распространения пульсовой волны, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщину комплекса интима–медиа, биохимические показатели крови. Также анализировали переносимость терапии [10].

Согласно полученным результатам, на фоне монотерапии лозартаном уровень АД снизился со $150 \pm 11/92 \pm 7$ до $132 \pm 12/81 \pm 8$ мм рт. ст., по данным офисного измерения, и со $144 \pm 10/86 \pm 9$ до $128 \pm 12/76 \pm 10$ мм рт. ст., по данным суточного мониторирования АД ($p < 0,05$) [10]. Выявлены также уменьшение частоты сердечных сокращений с 74 ± 8 до 70 ± 8 в минуту ($p < 0,05$), снижение скорости пульсовой волны с $16 \pm 2,1$ до $14,2 \pm 2,7$ м/с ($p < 0,05$). Уровень АД у 66 пациентов, завершивших II этап, составил $122 \pm 6/73 \pm 6$ мм рт. ст., что было достоверно ниже, чем до начала лечения ($147 \pm 9/87 \pm 9$ мм рт. ст.; $p < 0,001$). По данным суточного мониторирования АД, среднесуточные показатели САД и ДАД снизились со 144 ± 10 до 128 ± 12 мм рт. ст. и с 86 ± 9 до 76 ± 10 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Целевой уровень АД был достигнут к окончанию I этапа у 73% пациентов, а к окончанию II этапа – у 95%. При сопоставлении данных, полученных до начала терапии и при окончании II этапа, у 66 пациентов выявлено достоверное уменьшение ИММЛЖ (105 ± 23 и 98 ± 26 г/м²), не обнаружено достоверных различий ($p > 0,05$) толщины комплекса интима–медиа ($0,76 \pm 0,16$ и $0,80 \pm 0,42$ мм), микроальбуминурии ($11,0 \pm 1,7$ и $8,6 \pm 0,7$ мг/сут). Значимых изменений биохимических показателей крови не выявлено. Профиль безопасности исследуемых препаратов был положительный: случаев смерти и развития серьезных побочных эффектов не зафиксировано, зарегистрированы клинически незначимые побочные реакции у 28 (17,5%) из 160 пациентов. Проведенное исследование позволило авторам сделать заключение о том, что препарат Лориста и его комбинация с амлодипином эффективны и безопасны в терапии АГ [10]. Кроме того, в данном исследовании убедительно показано наличие у Лористы органопротективных свойств (кардиопротективных – снижение ИММЛЖ, а также вазопротективных – снижение скорости пульсовой волны).

Наконец, исследование РЕЗУЛЬТАТ было самым крупным по числу принявших в нем участие пациентов – более 10 тыс. (10 163) [12]. Цель исследования состояла в оценке эффективности и безопасности лозартана и его фиксированной комбинации с ГХТ у больных АГ. Врачи поликлиник ($n=644$) в течение 8 нед оценивали результаты лечения больных АГ, которым был назначен монопрепарат лозартана (12,5, 25, 50 или 100 мг) или его фиксированная комбинация с ГХТ (лозартан 50 мг/ГХТ 12,5 мг; лозартан 100 мг/ГХТ 25 мг). Каждый врач включал в исследование результаты 8-недельного наблюдения больных АГ, которым в соответствии с клинической необходимостью (определялась врачом самостоятельно) мог быть или должен быть назначен препарат класса БРА, в том числе в виде фиксированной комбинации с другими АПГ. Лечение больных в ходе наблюдения врач планировал также самостоятельно. Эффективность лечения оце-

нивали по величине снижения САД/ДАД, а также частоте достижения целевого уровня АД (менее 140/90 или менее 130/80 мм рт. ст. у больных СД) [12].

Средний возраст больных, включенных в исследование РЕЗУЛЬТАТ, составил $60,1 \pm 11,4$ года, 66,6% из них были женщины, исходный уровень САД, измеренный на приеме, был $164,1 \pm 16,0$ мм рт. ст., ДАД – $95,4 \pm 9,4$ мм рт. ст. [12]. У 14,1% больных имелось указание на наличие СД, 29% – стенокардии напряжения, 21,6% – хронической сердечной недостаточности, инфаркт миокарда перенесли 8,7% больных, инсульт – 5,0%. Лозартан в дозе 12,5 мг был назначен в 3,8% случаев, 25 мг – 10,7%, 50 мг – 35,6%, 100 мг – 32,6%, в дозе 50 мг/ГХТ 12,5 мг – в 9,0% случаев, 100 мг/ГХТ 25 мг – 8,2% больных, включенных в исследование. По данным многофакторного анализа, выбор дозы лозартана определяли врачи, главным образом (на 85%, согласно оценке объясненной дисперсии) на основании исходного уровня САД [12].

В результате лечения (от 41 до 53% больных получали только лозартан или его комбинацию с ГХТ) снижение САД в группах составило от 20 до 38 мм рт. ст., ДАД – от 10 до 17 мм рт. ст., целевой уровень АД достигнут у 29–66% больных [12]. Хотя бы одно нежелательное явление возникло лишь у 1,4% больных. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что прием лозартана в виде монотерапии или в фиксированной комбинации с ГХТ при лечении АГ в условиях реальной клинической практики характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью и безопасностью [12].

Особого внимания заслуживает наличие у лозартана особого дополнительного положительного свойства, что отличает его не только от других представителей класса БРА, но и всех АПГ, – урикозурического эффекта [4]. Эта проблема (взаимосвязь гиперурикемии и АГ) становится все более актуальной в связи с тем, что такое сочетание патологий часто встречается в условиях реальной клинической практики, – в России она составляет 14,2–19,3% [13, 14]. Ключевым звеном патогенеза в развитии гиперурикемии и подагры, которые часто встречаются у лиц с АГ, является нарушение почечной экскреции уратов [15]. Имеются многочисленные и убедительные данные [14, 16–18] о тесной взаимосвязи между повышением уровня мочевой кислоты и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ, а также при СД типа 2, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и снижении функции почек. Так, в ряде крупных исследований (SHEP, WORKSITE Study, PIUMA Study) было выявлено, что у пациентов с АГ более высокий уровень мочевой кислоты ассоциируется с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий [19–21]. В частности, по данным PIUMA Study, наличие гиперурикемии повышает риск кардиоваскулярных осложнений в 1,73 раза, а риск смертности – в 1,96 раза [21].

В последние годы стало очевидным, что влияние гипотензивных препаратов на уровень мочевой кислоты является важным фактором их дифференцированного применения, в основном у особых подгрупп пациентов с АГ (при наличии МС, ожирения и гиперурикемии). Понятно, что гипотензивный препарат с урикозурическим действием может обеспечить дополнительные благоприятные эффекты при АГ, в том числе на снижение риска развития осложнений и смертности [22].

У пациентов с АГ и гиперурикемией лозартан позволяет блокировать реабсорбцию секретированной мочевой кислоты в проксимальном канальце почки, значительно снижая уровень мочевой кислоты [23]. Очень важно, что лозартан обладает умеренной урикозурической активностью, что позволяет избежать ряда проблем, типичных для «классических» урикозурических средств [24]. Поэтому «классические» урикозурические препараты, в отличие от лозартана, противопоказаны при гиперурикозурии, уратном нефролитиазе и хронической почечной недостаточности. Показано, что урикозурической активностью обладает сам лозартан, а не его активный метаболит Е-3174 [25]. Следова-

тельно, она обусловлена особенностями молекулы, а не блокадой АТ₁-рецептора, что принципиально важно при анализе класс-специфических эффектов этой группы АПТ.

Урикозурическая активность лозартана у здоровых людей носит дозозависимый характер, начинается через 4 ч и сохраняется на протяжении 1 нед после приема препарата. Лозартан увеличивает экскрецию мочевой кислоты почти в 3 раза, но при этом абсолютное выделение уратов остается небольшим [26, 27]. Лозартан блокирует 2 основных транспортных системы эпителиоцитов дистальных канальцев, участвующих в реабсорбции уратов (урат/лактат и урат/хлорид), и защищает структуры почечного тубулоинтерстиция от повреждающего действия уратов. При применении лозартана экскреторный пул мочевой кислоты увеличивается только за счет торможения реабсорбции уратов без увеличения фильтрации, что принципиально отличает его от классических урикозурических средств, при применении которых фильтрация уратов возрастает и повышается риск развития нефролитиаза [26, 27].

При изучении урикозурического эффекта лозартана у пациентов с АГ [28] было показано, что лозартан (в дозе 50 и 100 мг/сут) увеличивает экскрецию мочевой кислоты и уменьшает ее уровень в плазме. Увеличение экскреции мочевой кислоты наблюдалось уже через 1 ч и достигало максимального уровня через 2–3 ч после приема препарата. Увеличение рН мочи начиналось через 1 ч и сохранялось на протяжении 6 ч. Уровень мочевой кислоты в крови снижался через 6 ч после приема препарата. Все эти эффекты были более выраженными при использовании более высокой дозы лозартана. Необходимо акцентировать внимание на том, что увеличение рН при приеме препарата может предотвращать выпадение мочевой кислоты в осадок с образованием конкрементов [28]. Интересно, что препарат сравнения в этом исследовании эналаприл подобными эффектами не обладал [26].

Следовательно, благоприятное влияние лозартана на обмен мочевой кислоты должно быть целенаправленно использовано при ведении пациентов с АГ и гиперурикемией.

В этой связи особого внимания заслуживает исследование ВЗЛЕТ, целью которого была оценка возможности снижения уровня мочевой кислоты у пациентов с АГ, гиперурикемией и подагрой при назначении лозартана (Лориста, КРКА). В это открытое рандомизированное контролируемое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах (лозартан в монотерапии против традиционной терапии на протяжении 24 нед) были включены 40 больных АГ с гиперурикемией и подагрой. Достоверных различий между группами лозартана (Лориста) и традиционной терапии по антигипертензивной активности выявлено не было. В то же время лозартан при монотерапии в большей степени, чем традиционная АГТ, способствовал улучшению эластичности сосудов как мышечного, так и эластического типов, что проявилось снижением скорости пульсовой волны на соответствующих режимах терапии: каротидно-фemorальной – на 14,2% против 6,4% ($p < 0,05$) и каротидно-радиальной – на 15,7% против 8,3% ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что по наиболее важному критерию – влиянию на уровень мочевой кислоты – были выявлены достоверные различия: в группе лозартана (Лористы) снижение ее уровня на 32,6% против 17,9% в группе традиционной терапии ($p < 0,05$) [8].

Учитывая наличие большой доказательной базы лозартана вообще и Лористы в частности, применение этого препарата в виде монотерапии и особенно в виде фиксированных комбинаций с диуретиком (Лориста Н/Н100/НД) и амлодипином (Лортенза) представляется особенно перспективным в снижении риска развития осложнений у широкого круга больных АГ.

Литература/References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) J Hypertens 2013; 31: 1281–357.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2007. / Chazova I.E., Ratova L.G. Kombinirovannaya terapiia arterial'noi gipertonii. M.: Media Medika, 2007. [in Russian]
4. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005; с. 655–77. / Rukovodstvo po arterial'noi gipertonii. Pod red. E.I.Chazova, I.E.Chazovoi. M.: Media Medika, 2005; s. 655–77. [in Russian]
5. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. Consilium Medicum. 2006; 8 (11): 113–7. / Kukes V.G., Ostroumova O.D., Starodubtsev A.K. Antagonisty kalc'ia: sovremennye aspekty primeneniia v kardiologii. Consilium Medicum. 2006; 8 (11): 113–7. [in Russian]
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861–9.
7. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
8. Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.В., Цома В.В. Возможности коррекции гиперурикемии лозартаном у пациентов с артериальной гипертензией и подагрой. Системные гипертензии. 2011; 8 (4): 64–8. / Nedogoda S.V., Lediaeva A.A., Chumachok E.V., Tsoma V.V. Vozmozhnosti korrektsii giperurikemii lozartanom u patsientov s arterial'noi gipertenziei i podagroi. Systemic Hypertension. 2011; 8 (4): 64–8. [in Russian]
9. Драпкина О.М., Козлова Е.В. Исследование ЭФФЕКТ: оценка эффективности и безопасности применения Лористы в терапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии в условиях реальной клинической эффективности. Проблемы женского здоровья. 2009; 4 (4): 17–25. / Drapkina O.M., Kozlova E.V. Issledovanie EFFEKT: otsenka effektivnosti i bezopasnosti primeneniia Loristy v terapii miagkoi i umerennoi arterial'noi gipertenzii v usloviakh real'noi klinicheskoi effektivnosti. Problemy zhenskogo zdorov'ia. 2009; 4 (4): 17–25. [in Russian]
10. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Первые результаты международного клинического исследования ГЕМЕРА: два терапевтических режима для эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени. Системные гипертензии. 2012; 9 (3): 5–13. / Chazova I.E., Martyniuk T.V. Pervye rezul'taty mezh-dunarodnogo klinicheskogo issledovaniia GEMERA: dva terapevticheskikh rezhima dlia effektivnogo lecheniia patsientov s arterial'noi gipertenziei 1–2-i stepeni. Systemic Hypertension. 2012; 9 (3): 5–13. [in Russian]
11. Бойцов С.А., Баззаева Е.В., Лукьянов М.М. и др. Эффективность и безопасность лозартана и комбинации лозартана и амлодипина в терапии артериальной гипертензии. Клиническая медицина. 2013; 12: 51–7. / Boitsov S.A., Bazaeva E.V., Luk'ianov M.M. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' lozartana i kombinatsii lozartana i amlo-dipina v terapii arterial'noi gipertenzii. Klin. meditsina. 2013; 12: 51–7. [in Russian]
12. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Мониторинг эффективности и безопасности лозартана и его комбинации с гидрохлортиазидом у больных артериальной гипертензией: результаты исследования РЕЗУЛЬТАТ. Кардиология. 2012; 10: 17–25. / Glezer M.G., Saigitov R.T. Monitoring effektivnosti i bezopasnosti lozartana i ego kombinatsii s gidrokhlor'tiazidom u bol'nykh arterial'noi gipertoniei: rezul'taty issle-dovaniia REZUL'TAT. Kardiologiya. 2012; 10: 17–25. [in Russian]
13. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абилюдинова А.Ж., Соболев К.Э. Факторы риска у московской популяции больных с артериальной гипертензией. Рос. кардиол. журн. 2002; 6: 16–23. / Glezer M.G., Boiko N.V., Abil'dinova A.Zh., Sobolev K.E. Faktory riska u moskovskoi populatsii bol'nykh s arterial'noi gipertoniei. Ros. kardiolog. zhurn. 2002; 6: 16–23. [in Russian]
14. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачев В.В., Мальто А.С. Мочевая кислота – ключевой компонент кардиоренометаболического континуума. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 4: 95–106. / Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Tol-kacheva V.V., Mal'to A.S. Mochevaia kislota – kluchevoi komponent kardiorenometabolicheskogo kontinuum. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2008; 4: 95–106. [in Russian]
15. Bulpitt CJ. Serum uric acid in hypertensive patients. Br Heart J 1975; 37: 1210–5.
16. Бугаева Н.В., Балкаров И.М. Артериальная гипертензия и нарушение пуринового обмена. Тер. архив. 1996; 68: 36–9. / Bugaeva N.V., Balkarov I.M. Arterial'naia gipertonii i narushenie purinovogo obmena. Ter. arkhiv. 1996; 68: 36–9. [in Russian]

17. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? Рос. кардиол. журн. 2001; 1: 15–9. / Dzhanaashia P.Kh., Didenko V.A. Iavliatsia li giperurikemiia komponentom metabolicheskogo sindroma? Ros. kardiolog. zhurn. 2001; 1: 15–9. [in Russian]
18. Донсков А.С., Балкаров И.М., Дадина З.М. и др. Уратное поражение почек и метаболические сдвиги у пациентов с артериальной гипертензией. Тер. архив. 1999; 6: 53–6. / Donskov A.S., Balkarov I.M., Dadina Z.M. i dr. Uratnoe porazhenie pochek i metabolicheskie sdvigi u patsientov s arterial'noi gipertoniei. Ter. arkhiv. 1999; 6: 53–6. [in Russian]
19. France LV, Pahor M, Di Bari M et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Hypertens 2000; 18: 1149–54.
20. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up program, stratified by other risk factors. Prev Med 1985; 14 (3): 312–35.
21. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension 2000; 36: 1072–8.
22. Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B et al. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. Losartan Trial Investigators. Clin Ther 2000; 22: 1186–203.
23. Reyes AJ. Cardiovascular drugs and serum uric acid. Cardiovasc Drugs Ther 2003; 17 (5–6): 397–414.
24. Shahinfar S, Simpson RL, Carides AD et al. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. Kidney Int 1999; 56: 1879–85.
25. Alderman M, Aiyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. Cur Med Res Opin 2004; 20: 3: 369–79.
26. Masako F, Toshihiro H. Mechanism of angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid metabolism. Gout Nucl Acid Metab 2000; 24: 31–7.
27. Sica DA, Schoolwerth AC. Part 1. Uric acid and losartan. Cur Opin Nephrol Hypertens 2002; 11: 475–82.
28. Daijiro U, Hiroaki K. Long-term effects of angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid metabolism in hyperuricemic patients. Gout Nucl Acid Metab 2002; 26: 25–32.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Копченков Иван Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова