

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛОЗАРТАНА И КОМБИНАЦИИ ЛОЗАРТАНА И АМЛОДИПИНА В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

С.А. Бойцов¹, Е.В. Базаева¹, М.М. Лукьянов¹, О.М. Драккина², А.В. Панов³, В.П. Терентьев⁴, В.П. Тюрин⁵, Г.Н. Щукина⁶

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, 101990 Москва; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; ³ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ⁴ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; ⁵ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ⁶ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность лозартана и комбинации лозартана и амлодипина в терапии артериальной гипертензии.

Материал и методы. Исследование было проведено в 6 клинических центрах и состояло из двух этапов. Все 160 больных с артериальной гипертензией I—II степени (103 женщины и 57 мужчин, средний возраст 54 ± 12 лет) проходили этап 1 исследования, а затем пациенты центра № 1 ($n = 100$) проходили этап 2 исследования. На фоне терапии лозартаном (Лориста, КРКА) в дозе 50—100 мг/сут в течение 8 нед (этап 1), а затем с 9-й по 26-ю неделю (этап 2 для пациентов центра № 1) на фоне лечения лозартаном либо комбинацией лозартана и амлодипина в дозе 5—10 мг/сут (в случае недостижения целевого артериального давления ($АД < 140/90$ мм рт. ст.) оценивали в динамике уровень АД по данным офисного измерения и суточного мониторинга (СМАД), а также скорость распространения пульсовой волны, индекс массы миокарда левого желудочка, толщину комплекса интима—медиа, биохимические показатели крови. Анализировали переносимость терапии, регистрировали побочные эффекты.

Результаты. 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 СМАД ($p < 0,05$). Выявлены также уменьшение частоты сердечных сокращений с 74 ± 8 до 70 ± 8 в минуту ($p < 0,05$). Уровень АД у 66 пациентов, завершивших этап 2, 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 СМАД, среднесуточные показатели систолического и диастолического АД 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 этапа 1 у 99 (73%) из 136 пациентов, а к окончанию этапа 2 — у 63 (95%) из 66 пациентов. При сопоставлении данных, полученных до начала терапии и при окончании этапа 2, у 66 пациентов выявлено достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка (105 ± 23 и 98 ± 26 г/м²), достоверно снизилась скорость распространения пульсовой волны (с $16 \pm 2,1$ до $13 \pm 3,5$ м/с, $p < 0,05$), 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 в целом положительный. Случаев смерти и развития серьезных побочных эффектов не зафиксировано, зарегистрированы клинически незначимые побочные реакции у 28 (17,5%) из 160 пациентов. Заключение. Проведенное исследование показало эффективность и безопасность лозартана и комбинации лозартана и амлодипина в терапии артериальной гипертензии. Лечение больных с АД лозартаном, комбинацией лозартана и амлодипина приводило к достижению целевого уровня АД соответственно в 73 и 95% случаев, а также к снижению прогностически значимых показателей скорости распространения пульсовой волны и индекса массы миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: лозартан; амлодипин; артериальная гипертензия; антигипертензивная терапия.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF LOSARTAN AND ITS COMBINATION WITH AMLODIPINE IN THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION

С.А. Boitsov¹, E.V. Bazaeva¹, M.M. Lukyanov¹, O.M. Drapkina², A.V. Panov³, V.P. Terentiev⁴, V.P. Tyurin⁵, G.N. Shchukina⁶

¹State Research Centre of Prophylactic Medicine; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ³V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood and Endocrinology; ⁴Rostov State Medical University; ⁵N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre; ⁶A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Russia

Aim. To estimate effectiveness and safety of losartan and its combination with amlodipine in therapy of arterial hypertension. *Materials and methods.* The study based at 6 clinical centres was conducted in two stages. All 160 patients with grade I-II AH (103 women and 57 men aged 54 ± 12 yr) participated in stage 1 of the study and patients of centre No 1 ($n = 100$) in stage 2. Losartan was used at a dose of 50—100 mg/24 h for 8 weeks (stage 1) and thereafter from week 9 to 26 (stage 2) in combination with amlodipine (5—10 mg/24 hr) if the desired AP level ($< 140/90$ mmHg) was not achieved. The following parameters were measured: systolic and diastolic AP (SAP and DAP) (office measurement and 24-hr monitoring), pulse wave propagation rate (PWPR), left ventricle mass index (LVMI), thickness of intima-media complex (IMT), blood biochemistry, tolerability of therapy and its side effects.

Results. Losartan alone decreased SAP and DAP from $150 \pm 11/91 \pm 7$ to $132 \pm 12/81 \pm 8$ mm Hg (office measurement) and from $144 \pm 10/86 \pm 9$ to $128 \pm 12/76 \pm 10$ mm Hg (24-hr monitoring); heart rate decreased from 74 ± 8 to 70 ± 8 /min ($p < 0.05$). SAP and DAP in 66 patients who completed stage 2 was $122 \pm 6/73 \pm 6$ mm Hg or significantly lower than before therapy (147

$\pm 9/87 \pm 9$) ($p < 0.001$). Mean daily decrease of SAP and DAP according to 24-hr monitoring decreased from 144 ± 10 to 128 ± 12 and from 86 ± 9 to 76 ± 10 mm Hg respectively ($p < 0.001$). The target AP value was reached in 73% of the cases (99 out of 136 patients) after stage 1 and in 95% cases (63 out of 66) after stage 2. The values of LVMI (105 ± 23 and 98 ± 26 g/m²), PWPR from 16 ± 2.1 to 13 ± 3.5 m/s ($p < 0.05$), IMT (0.76 ± 0.16 and 0.80 ± 0.42 mm), and microalbuminuria (11.0 ± 1.7 and 8.6 ± 0.7 mg/24 hr) before and after completion of stage 2 were not significantly different in 66 patients ($p > 0.05$). Biochemical parameters of blood did not appreciably change. The safety profiles of both drugs were on the whole positive. Deaths and adverse reactions were absent barring clinically insignificant side effects in 28 of the 160 patients (17.5%).

Conclusion. Losartan and amlodipine are effective and safe agents for AH therapy.

Key words: losartan; amlodipine; arterial hypertension; antihypertensive therapy.

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему доминируют в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах [1—4]. В 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald [5] предложили концепцию сердечно-сосудистого континуума, представляющего собой цепь последовательных событий, приводящих в финале к развитию застойной сердечной недостаточности и смерти больного. Пусковыми звеньями этого «фатального каскада» являются сердечно-сосудистые факторы риска, артериальная гипертензия (АГ), а также сахарный диабет [5].

Многочисленные исследования доказывают наличие прямой взаимосвязи между уровнем артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых осложнений [1, 2, 6, 7]. Еще А.Л. Мясников в 1965 г. в монографии «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» подчеркивал, что «сочетание гипертонической болезни с атеросклерозом и связанной с ним коронарной недостаточностью настолько часто встречается в практике и так преобладает над «чистыми» формами, что возникает задача рассматривать эти патологические состояния не только в их типичном изолированном виде, но и в часто встречающемся комплексе». Метаанализ, проведенный S. MacMahon и соавт. [8], основанный на результатах 9 проспективных исследований, включивших в общей сложности более 400 000 больных, еще раз подтвердил, что вероятность развития ишемической болезни сердца находится в прямой линейной зависимости от уровня АД как систолического — САД, так и диастолического — ДАД [8].

Кроме того, АГ является важнейшим прогностическим фактором развития инфаркта миокарда (ИМ), нарушения мозгового кровообращения и сердечной недостаточности. Среди лиц, страдающих АГ, ишемическая болезнь сердца встречается в 4,5 раза, ИМ — в 2,6 раза, нестабильная стенокардия — в 2,3 раза, а острое нарушение мозгового кровообращения — в 9,8 раза чаще, чем у нормотоников [9]. Многочисленные эпидемиологические исследования доказали значительную распространенность АГ среди взрослого населения; в экономически развитых странах она составляет 30—40%, в Российской Федерации — 40,8% [1, 2]. Несмотря на очевидные успехи в лечении АГ, общее число больных с АГ в мире неуклонно растет и к 2015 г. может составить 1,5 млрд [10].

В середине 90-х годов XX века в клинике появились неопиоидные селективные антагонисты рецепторов для ангиотензина II (АРА), которые обеспечивают полную блокаду негативного действия ангиотензина II на ангиотензиновые рецепторы 1 (АТ1) и одновременно стимуляцию его защитных свойств на ангиотензиновые рецепторы 2 (АТ2). Более того, эти препараты, первым из которых был лозартан, дают очень малое количество побочных эффектов и, в частности, не вызывают кашель, что свойственно ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Эти препараты оказывают антигипертензивное действие, не уступающее таковому иАПФ, вызывают торможение и регресс поражения органов-мишеней и, самое главное, позволяют достоверно

уменьшать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, что позволило АРА войти в первую линию антигипертензивных средств. Лозартан, являющийся селективным антагонистом АРА (типа АТ1) небелковой природы для приема внутрь [11—14], имеет одну из самых больших доказательных баз среди препаратов указанного класса.

Эффективность лозартана при АГ доказана во многих клинических исследованиях. Так, в исследовании J-HEALTH Study у японских пациентов с АГ среднее значение АД уменьшилось со 166/95 до 145/84 мм рт. ст. через 3 мес и до 139/80 мм рт. ст. через 36 мес лечения лозартаном. На протяжении всего периода лечения лозартан хорошо контролировал внезапные изменения АД. В настоящей работе также подчеркивается хорошая переносимость препарата при длительном применении [11].

В исследовании LIFE [12, 13] сопоставлялись клинические эффекты лозартана и β -адреноблокатора атенолола у больных с АГ и электрокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка. Важным результатом исследования LIFE стало подтверждение убедительной антигипертензивной эффективности лозартана, хорошей переносимости препарата, его способности тормозить поражение органов-мишеней, а также в большей степени позитивно влиять на развитие сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, инсульт и инфаркт миокарда) в сравнении с атенололом — 24% против 13% соответственно.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование RENAAL показало, что лозартан дает ренопротективный эффект у больных сахарным диабетом 2-го типа с нефропатией [14]. В рандомизированном слепом контролируемом исследовании ELITE II показано, что лозартан более существенно уменьшает риск смерти у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с иАПФ каптоприлом. Кроме того, отмечены и лучшая переносимость АРА, и меньшее количество побочных реакций.

Наряду с лозартаном одним из высокоэффективных антигипертензивных средств является блокатор кальциевых каналов амлодипин. Этот антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда третьего поколения блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа) и препятствует внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, оказывая продолжительное сосудорасширяющее действие, что позволяет применять его один раз в сутки. Амлодипин эффективно снижает АД у пациентов с АГ и применяется также в лечении пациентов со стенокардией напряжения, в частности эффективен при выраженном вазоспастическом компоненте ишемии. Препарат хорошо переносится, вызывая небольшое количество побочных реакций, применяется в комбинации с другими антиангинальными и антигипертензивными препаратами.

Амлодипин оказывает выраженное антигипертензивное действие (снижает как САД, так и ДАД), однако степень снижения АД, по данным разных авторов, различается. Так, в исследовании L. Horwitz и соавт. [15] при применении 5—10 мг амлодипина в течение 10 нед

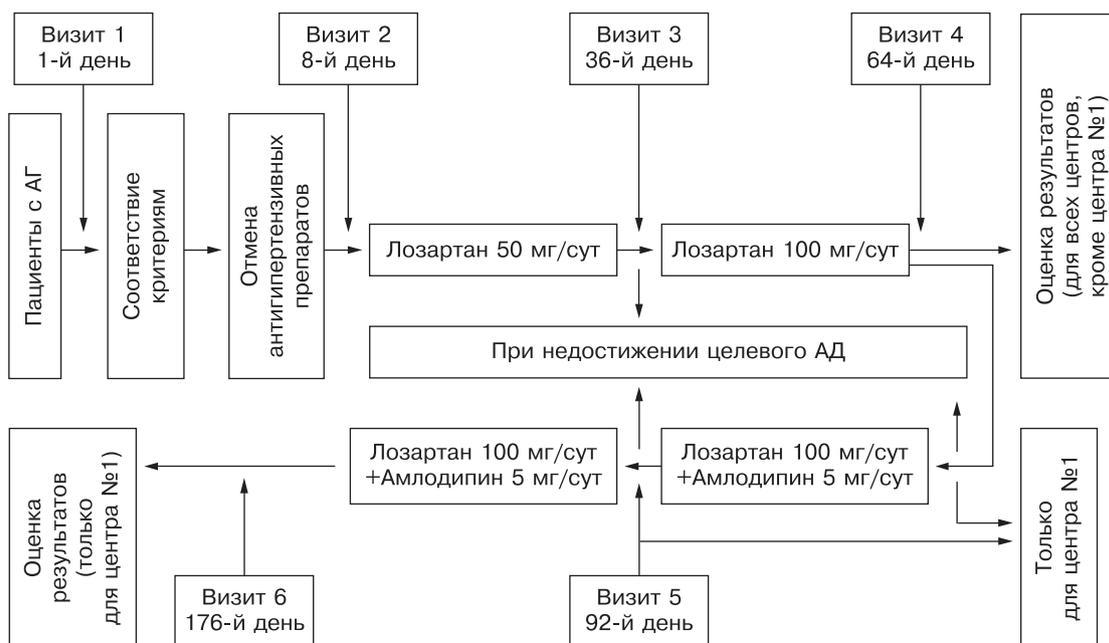


Рис. 1. Схема исследования эффективности и безопасности лозартана и комбинации лозартана и амлодипина в терапии АГ.

снижение САД составило 13 мм рт. ст., ДАД — 12 мм рт. ст., а в исследовании G. Nabeler и соавт. [17] при применении такой же дозы амлодипина в течение 27 мес САД понизилось на 30 мм рт. ст., а ДАД — на 21 мм рт. ст.

В исследовании АССТ (Amlodipin Cardiovascular Community Trial) [18] изучена сравнительная эффективность амлодипина у пациентов разных возраста, пола и расы. Установлено, что препарат одинаково эффективен у больных АГ вне зависимости от расы, а также более эффективен у женщин. Удобство применения препарата состоит также в длительном 24-часовом контроле уровня АД и малом количестве побочных реакций.

Таким образом, исследование эффективности и безопасности АРА лозартана у больных с АГ в виде монотерапии и в комбинации с блокатором кальциевых каналов амлодипином актуально и практически значимо.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность лозартана (лориста, КРКА, Словения) и комбинации лозартана и амлодипина в терапии АГ.

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое проспективное неслепое многоцентровое исследование. Проведение исследования одобрено этическим комитетом.

Пациенты: в исследование включали мужчин и женщин старше 18 лет с эссенциальной АГ I—II степени: САД 140—179 мм рт. ст. и/или ДАД 90—109 мм рт. ст.

Критерии не включения:

- наличие в анамнезе ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения либо транзиторной ишемической атаки менее чем за 6 мес до скринингового визита;
- нестабильная стенокардия, хроническая стабильная стенокардия IV функционального класса;

Таблица 1. Сроки визитов пациентов, включенных в исследование

Показатель	Этап 1				Этап 2 (только для центра № 1)	
	1	2	3	4	5	6
Визит	1	2	3	4	5	6
День исследования	1-й	15-й	43-й	71-й	99-й	183-й

- противопоказания к назначению АРА и амлодипина;
- декомпенсация и тяжелое течение сахарного диабета;
- хроническая сердечная недостаточность III—IV функционального класса по классификации NYHA;
- почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин в анамнезе;
- повышенная чувствительность к лозартану;
- повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина;
- гиперкалиемия;
- непереносимость лактозы, галактоземия или синдром нарушенного всасывания глюкозы галактозы;
- синдром слабости синусового узла (выраженная брадикардия, тахикардия);
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- II и III степень атриовентрикулярной блокады;
- глаукома;
- клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на комплаентность или выживаемость пациента в ближайшее время (злокачественные новообразования, тяжелые хронические заболевания, психические заболевания, алкоголизм, наркомания);
- беременность и кормление грудью или отсутствие адекватной контрацепции;
- отказ пациента от сотрудничества с конкретным исследователем.

Схема исследования представлена на рис. 1.

Включение больных в исследование проходило в 6 клинических центрах и состояло из двух этапов. На этапе 1 в исследование было включено 160 пациентов (103 женщины и 57 мужчин): в центре № 1 — 100 пациентов (33 мужчины и 67 женщин, средний возраст $62 \pm 8,9$ года), а в остальных центрах — 60.

Из исследования в ходе его проведения выбыли 37 пациентов: по решению исследователя (из-за низкой комплаентности) — 3, в связи с артериальной гипотензией — 1, из-за госпитализации по поводу маточного кровотечения — 1, по собственному желанию — 32.

Измерение исходного уровня АД проводили в конце периода «отмывания» до приема первой дозы лозартана (период «отмывания» длился 2 нед и подразумевал

Таблица 2. **Уровень АД, по данным офисного измерения и СМАД, у больных с АГ на фоне монотерапии лозартаном (этап 1 исследования)**

Показатель	Визит 2 (n = 136)	Визит 3 (n = 136)	Визит 4 (n = 136)
Офисное измерение АД, мм рт. ст.:			
САД	150 ± 11	144 ± 12*	132 ± 12*, **
ДАД	92 ± 7	88 ± 8*	81 ± 8*, **
СМАД, мм рт. ст.:			
САД	144 ± 10	133 ± 10*	128 ± 12*, **
ДАД	86 ± 9	83 ± 7*	76 ± 10*, **

Примечание. Достоверные ($p < 0,01$) различия: * — с показателями при визите 2; ** — с показателями при визите 3.

полную отмену антигипертензивных препаратов). У пациентов, включенных в исследование, САД составляло 140—179 мм рт. ст., ДАД — 90—109 мм рт. ст. в положении сидя.

Сроки визитов пациентов на этапах исследования представлены в табл. 1, из которой следует, что визиты 2—6 происходили соответственно через 2, 6, 10, 14 и 26 нед после включения больного в исследование.

Всем больным, включенным в исследование, после периода «отмывания» был назначен лозартан в таблетках в дозе 50 мг/сут. Прием первой дозы осуществлялся в положении лежа на случай возможного развития ортостатической артериальной гипотензии. При недостижении целевого АД через 4 нед от начала лечения дозу препарата удваивали (100 мг/сут). Во всех центрах, кроме центра № 1, через 8 нед от начала лечения исследование завершалось на этапе 1. В центре № 1 исследование продолжалось на этапе 2 в общей сложности до 6 мес от начала терапии. При недостижении целевого АД в центре № 1 через 8 нед от начала лечения к лозартану в дозе 100 мг/сут добавляли амлодипин (тенокс, КРКА, Словения) в таблетках в дозе 5 мг/сут. При недостижении целевого АД через 12 нед от начала лечения дозу амлодипина удваивали (10 мг/сут).

У пациентов измеряли АД (в положении сидя,

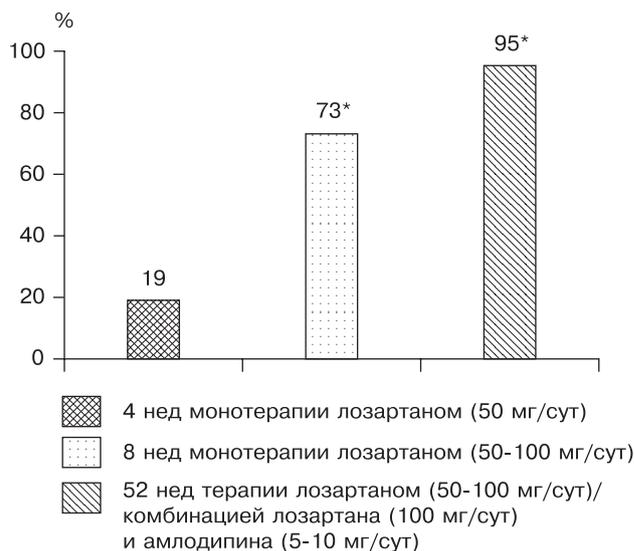


Рис. 2. **Частота достижения целевого АД у больных с АГ на фоне терапии лозартаном и комбинацией лозартана и амлодипина.**

* различия достоверны ($p < 0,05$) с показателями через 4 нед терапии.

трижды с интервалом 2 мин), регистрировали ЭКГ, по данным которой, в частности, определяли частоту сердечных сокращений — ЧСС (SCHILLER CARDIOVIT AT-101, Швейцария). Кроме того, осуществляли лабораторные исследования — общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи и определение микроальбуминурии.

При суточном мониторинговании АД — СМАД (ABPM-05, «Meditech», Венгрия) определяли следующие параметры: среднесуточные, среднедневные и средненочные значения САД и ДАД, максимальные значения САД и ДАД за сутки.

Выполняли эхокардиографию (в частности, оценивали индекс массы миокарда левого желудочка, ИММЛЖ), а также дуплексное сканирование артерий экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (iU22, «Philips», Нидерланды); при этом исследовании, в частности, определяли толщину комплекса интима—

Таблица 3. **Показатели крови у больных с АГ на фоне монотерапии лозартаном**

Показатель	Число больных	Визит 1	Визит 4	p
Гемоглобин, г/л	136	139,6 ± 13,4	137,7 ± 13,0	0,06
Эритроциты, • 10 ¹² /л	136	4,72 ± 0,38	4,65 ± 0,45	0,06
Гематокрит, %	136	41,72 ± 3,76	41,28 ± 4,03	0,13
Лейкоциты, • 10 ¹² /л	136	6,37 ± 1,65	6,20 ± 1,67	0,25
СОЭ, мм/мин	135	11,41 ± 10,53	11,15 ± 10,13	0,76
Холестерин, ммоль/л:				
общий	136	5,67 ± 1,37	5,47 ± 1,25	0,12
липопротеинов:				
низкой плотности	135	1,40 ± 0,40	1,46 ± 0,49	0,18
высокой плотности	135	3,64 ± 1,04	3,44 ± 1,20	0,09
Триглицериды, ммоль/л	135	1,76 ± 2,98	1,43 ± 0,78	0,20
Креатинин, мкмоль/л	136	76,7 ± 14,7	75,5 ± 15,1	0,39
Активность, ед/л:				
аланинаминотрансферазы	136	25,19 ± 16,18	23,25 ± 12,5	0,18
аспартатаминотрансферазы	136	23,1 ± 15,3	21,6 ± 8,4	0,25
Натрий, ммоль/л	136	142,4 ± 3,1	141,7 ± 3,39	0,01
Калий, ммоль/л	136	4,30 ± 0,50	4,34 ± 0,53	0,31
Глюкоза, ммоль/л	135	5,63 ± 1,73	5,50 ± 1,48	0,35

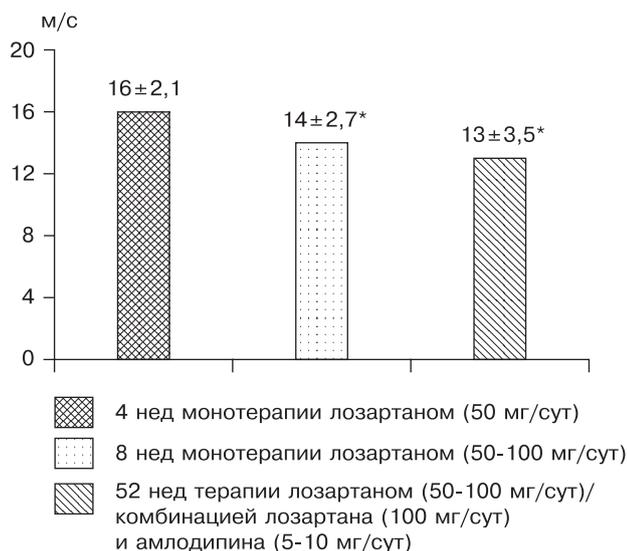


Рис. 3. Показатели СРПВ у больных с АГ на фоне терапии лозартаном и комбинацией лозартана и амлодипина.

* различия достоверны ($p < 0,05$) с исходными показателями.

медиа). Жесткость артерий оценивали методом объемной сфигмографии (VaSera VS-1000; FUKUDA DENSHI, Япония) путем определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ).

По данным биохимического исследования крови оценивали уровень электролитов (калий, натрий), глюкозы, креатинина, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности.

На фоне лечения во время визитов к врачу (на 2, 6, 10, 12 и 26-й неделях) регистрировали побочные эффекты проводимой терапии, если таковые отмечались, и определяли приверженность к лечению.

Базу данных формировали путем двойного ввода разными специалистами независимо друг от друга с последующим сравнением расхождений и проверкой. Ошибки ввода данных исправлены перед началом статистической обработки. Стандартные параметры описательной статистики для непрерывных количественных признаков: среднее, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения. Стандартные параметры описательной статистики для качественных признаков: частоты и доли (в процентах). Непрерывные количественные исходные и демографические признаки протестированы парным t -критерием для зависимых выборок. Все статистические тесты являются двусторонними с уровнем $\alpha = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 160 больных, включенных в исследование, полностью завершили этап 1 исследования 136. В этап 2 были включены 79 больных, из которых полностью завершили исследование 66 пациентов. В анализ были включены данные, полученные при всех визитах включенных в исследование пациентов — 103 женщин и 57 мужчин (средний возраст 54 ± 12 лет), в том числе 37 пациентов, не завершивших исследование.

Из табл. 2 следует, что на фоне монотерапии лозартаном в течение 8 нед достоверно снизился уровень САД и ДАД при амбулаторном измерении методом Короткова: со 150 ± 11 до 132 ± 12 мм рт. ст. и с 92 ± 7 до 81 ± 8 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). Частота достижения целевого АД через 8 нед терапии составила 73% (у 99 человек из 136 завершивших этап 1 исследования).

Таблица 4. Биохимические показатели крови у больных с АГ на фоне терапии лозартаном комбинацией лозартана и амлодипина

Показатель	Визит 4 (n = 66)	Визит 6 (n = 66)	p
Калий, ммоль/л	4,4 ± 0,4	4,5 ± 0,5	0,11
Глюкоза, ммоль/л	5,9 ± 1,8	6,0 ± 1,8	0,77
Натрий, ммоль/л	143,5 ± 2,4	143,7 ± 2,0	0,56
Креатинин, мкмоль/л	75,1 ± 15,4	78,1 ± 18,2	0,29
Холестерин, ммоль/л:			
общий	5,51 ± 1,35	5,58 ± 1,07	0,76
липопротеинов:			
низкой плотности:	1,42 ± 0,51	1,35 ± 0,33	0,35
высокой плотности:	3,43 ± 1,32	3,40 ± 0,96	0,89
Триглицериды, ммоль/л	1,52 ± 0,84	1,78 ± 1,10	0,14
Активность, ед/л:			
аланинаминотрансферазы	25,3 ± 14,1	24,1 ± 13,3	0,59
аспартатаминотрансферазы	22,3 ± 6,6	21,6 ± 5,8	0,48

По данным СМАД, лечение лозартаном в течение 8 нед привело к снижению среднесуточных значений САД и ДАД со 144 ± 10 до 128 ± 12 мм рт. ст. и с 86 ± 9 до 76 ± 10 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$), максимальных значений САД со 180 ± 16 до 156 ± 19 мм рт. ст. и ДАД со 112 ± 17 до 98 ± 14 мм рт. ст. ($p < 0,05$), средних значений САД и ДАД в дневные часы со 149 ± 9 до 129 ± 14 мм рт. ст. и с 89 ± 9 до 78 ± 11 мм рт. ст. ($p < 0,05$), средних значений САД и ДАД в ночные часы со 134 ± 15 до 119 ± 12 мм рт. ст. и с 77 ± 13 до 69 ± 11 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Кроме того, за указанный период наблюдения были выявлены уменьшение ЧСС с 74 ± 8 (визит 2) до 70 ± 8 в минуту (визит 4; $p < 0,05$), снижение СРПВ с $16 \pm 2,1$ м/с (визит 2) до $13 \pm 3,5$ м/с (визит 4; $p < 0,05$).

Показатели крови у больных с АГ при визитах 1 и 4 представлены в табл. 3, из которой следует, что на фоне терапии лозартаном достоверными были только изменения уровня натрия в крови (со $142,5 \pm 3$ до $141,7 \pm 3,4$ ммоль/л, $p < 0,05$), но показатели были в пределах нормальных значений и изменения расценены как клинически незначимые. Остальные изменения были статистически незначимыми.

К окончанию этапа 2 исследования (визит 6) амлодипин был назначен 40 (60,6%) больным из 66, в том числе в дозе 5 мг/сут — 31 (47%) пациенту, а в дозе 10 мг/сут — 9 (13,6%). Дополнительное назначение амлодипина на этапе 2 исследования больным центра № 1, не достигшим целевого АД, привело к повышению частоты достижения целевых значений этого показателя до 95% (у 63 из 66 пациентов при визите 6). Частота достижения целевого АД у пациентов при визитах 2, 4 и 6 представлена на рис. 2.

В целом у данной группы больных АГ на фоне медикаментозной терапии (этапы 1 и 2 исследования) значения САД и ДАД при амбулаторном измерении аускультативным методом снизились при сравнении показателей при визитах 2 и 6: САД — со 147 ± 9 до 122 ± 6 мм рт. ст., ДАД — с 87 ± 9 до 73 ± 6 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). По данным СМАД, у этих пациентов при сравнении значений при визитах 2 и 6 выявлено снижение следующих показателей: среднесуточного САД — со 142 ± 9 до 122 ± 6 мм рт. ст., среднесуточного ДАД — с 83 ± 10 до 72 ± 6 мм рт. ст. ($p < 0,001$), максимальных значений САД — со 184 ± 17 до 148 ± 14 мм рт. ст., ДАД — со 113 ± 21 до 91 ± 10 мм рт. ст. ($p < 0,001$).

На этапе 2 исследования (в центре № 1) на фоне терапии лозартаном, комбинацией лозартана и амло-

дипина у 66 больных, завершивших этап 2 исследования, при сравнении показателей при визитах 4 и 6 не выявлено достоверных изменений ЧСС (70 ± 8 и 69 ± 6 в минуту, $p > 0,05$). Динамика показателя СРПВ при визитах 2, 4 и 6 продемонстрирована на рис. 3.

При сопоставлении показателей при визитах 2 и 6 у 66 пациентов выявлено достоверное уменьшение ИММЛЖ (105 ± 23 и 100 ± 21 г/м², $p < 0,05$), достоверно снизилась СРПВ (с $16 \pm 2,1$ до $13 \pm 3,5$ м/с, $p < 0,05$), не обнаружено достоверных различий толщины комплекса интима—медиа ($0,76 \pm 0,16$ и $0,80 \pm 0,42$ мм, $p > 0,05$), микроальбуминурии ($11,0 \pm 1,7$ и $8,6 \pm 0,7$ мг/сут, $p > 0,05$). Тем не менее следует отметить имевшую место тенденцию к снижению показателей микроальбуминурии у больных с АГ. Отсутствие достоверных изменений значений микроальбуминурии, положительной динамики показателя толщины комплекса интима-медиа возможно связано с относительно небольшой длительностью наблюдения пациентов (26 недель).

Результаты биохимического исследования крови у 66 больных при визитах 4 и 6 представлены в табл. 4, из которой следует, что в период между визитами 4 и 6 на фоне терапии лозартаном, комбинацией лозартана и амлодипина достоверных изменений биохимических показателей не выявлено.

Профиль безопасности исследуемых препаратов в целом положительный. Случаев смерти и развития серьезных побочных реакций за время исследования не зафиксировано. Оценку побочных эффектов проводили при каждом визите пациентов. Всего в ходе исследования побочных реакции зафиксированы у 28 (17,5%) из 160 пациентов.

Все побочные эффекты, отмеченные у пациентов и, по мнению исследователей, имеющие связь с приемом исследуемых препаратов, соответствуют описанным в инструкции по применению этих препаратов. Отмечены: ортостатическая артериальная гипотензия (у 1 больного), ощущение сердцебиения (у 8), тахикардия (у 3), аритмия (у 4), стенокардия (у 1), отеки (у 1), прилив крови к лицу (у 4), тошнота (у 5), боль в животе (у 1), заложенность носа (у 5), кашель (у 3), утомляемость (у 10), астения (у 2), головная боль (у 12), головокружение (у 12), нарушение сна (у 4), кожная сыпь (у 2), зуд (у 2), диарея (у 1), изжога (у 1), конъюнктивит (у 1). Эти побочные эффекты у 24 (85,7%) пациентов исчезли самостоятельно, а у 4 (14,3%) пациентов проведена симптоматическая терапия.

Таким образом, в проведенном клиническом ис-

следовании оценивали эффективность и безопасность терапии лозартаном и комбинации лозартана и амлодипина в терапии АГ.

Критериями эффективности проводимой терапии являлись достижение пациентами целевого АД (САД менее 140 мм рт. ст., ДАД менее 90 мм рт. ст.), по результатам офисного его измерения, а также разница между исходным АД (визит 2, после «отмывочного» периода) и АД, измеренным после проводимой терапии при последующих визитах.

На фоне терапии лозартаном у больных АГ показано достоверное снижение САД и ДАД с достижением целевых значений в 73% случаев (у 99 из 136 пациентов, обследованных при визите 4). Кроме того, на фоне лозартана достоверно снизилась СРПВ ($p < 0,05$), обладающая у больных с АГ независимым прогностическим значением (1,2), что указывает на дополнительное уменьшение сердечно-сосудистого риска у обследованных пациентов. Дополнительное назначение амлодипина у больных с недостаточным антигипертензивным эффектом лозартана привело к статистически значимому дополнительному увеличению частоты достижения целевого АД (по данным офисного измерения) у включенных в исследование пациентов до 95% (у 63 из 66 больных, обследованных при визите 6).

Для оценки безопасности применения исследуемых препаратов в ходе исследования проводили регистрацию побочных эффектов, а также выполняли общий и биохимический анализы крови, а при визитах 3, 4, 5 и 6 регистрировали ЭКГ. Проводимая терапия не вызвала существенных изменений биохимических показателей крови. Не зафиксировано серьезных побочных эффектов лечения. Клинически незначимые побочные эффекты, не потребовавшие отмены проводимого лечения, выявлены у 17,5% больных. Профиль безопасности исследуемых препаратов в целом положительный. Ожидаемая при применении исследуемых лекарственных препаратов польза превышает связанный с этим риск.

Заключение

Проведенное исследование показало эффективность и безопасность лозартана и комбинации лозартана и амлодипина в терапии артериальной гипертензии. Лечение больных АГ лозартаном, комбинацией лозартана и амлодипина приводило к достижению целевого уровня АД соответственно в 73 и 95% случаев, а также к снижению прогностически значимых показателей — скорости распространения пульсовой волны и индекса массы миокарда левого желудочка.

Сведения об авторах:

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва

Бойцов Сергей Анатольевич — д-р мед. наук, проф., директор, гл. специалист по профилактической медицине Минздрава России.

Базаева Екатерина Вячеславовна — аспирант отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, врач-кардиолог; e-mail: bazaeva_ev@mail.ru

Лукиянов Михаил Михайлович — канд. мед. наук, вед. науч. сотр.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Драпкина Оксана Михайловна — д-р мед. наук, проф., каф. пропедевтики внутренних болезней.

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Москва

Панов Алексей Владимирович — д-р мед. наук, проф., врач высшей категории, зав. научно-исследовательским отделом.

Ростовский государственный медицинский университет

Терентьев Владимир Петрович — д-р мед. наук, проф., главный терапевт Ростовской обл., зав. каф. внутренних болезней № 1.

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

Тюрин Владимир Петрович — д-р мед. наук, проф., рук. клиники внутренних болезней, зав. каф. внутренних болезней, главный терапевт.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Щукина Галина Николаевна — канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и проф. болезней, врач-терапевт, врач-кардиолог, врач-профпатолог.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5—26.

2. Manchia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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. 2007; 25 (6): 1105—1187.

3. **Маколкин В.И., Подзолков В.И.** Гипертоническая болезнь. М.; 2000.
4. **Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В.** Артериальная гипертония. М.; 2000.
5. **Dzau V., Braunwald E.** Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.* 1991; 121 (4, Pt 1): 1244—63.
6. **Kannel W.B.** Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 83—90.
7. **Stamler J., Neaton J., Wentworth D.** Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension.* 1993; 13: 2—12.
8. **Mac Mahon S., Peto R., Cutler J.** et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990; 335: 765—74.
9. **Гогин Е.Е.** Гипертоническая болезнь: новое в диагностике и лечении; клиническая оценка причин и механизмов развития. М.; 1997.
10. **Jones D., Hall J.** Hypertension: pathways to success. *Hypertension.* 2008; 51; 1249—51.
11. **Naritomi H., Fujita T., Ito S., Ogihara T., Shimada K., Shimamoto K., Tanaka H., Yoshiike N.** Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: The Japan hypertension evaluation with angiotensin II antagonist losartan therapy (J-HEALTH) study. *Hypertens. Res.* 2008; 31 (2): 295—304.
12. **Danlof B., Devereux R.B., Kjekshus S.E.** et al., for the LIFE study group. 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.
13. **Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlot B.** et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359: 1004—10.
14. **Tershakovec A.M., Keane W.F., Zhang Z., Lyle P.A., Appel G.B., McGill J.B., Parving H.H., Cooper M.E., Shahinfar S., Brenner B.M.** Effect of LDL cholesterol and treatment with losartan on end-stage renal disease in the RENAAL study. *Diabet. Care.* 2008; 31 (3): 445—7.
15. **Horwitz L.D.** et al. Comparison of amlodipine and long-acting diltiazem in the treatment of mild or moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10 (11): 1263—9.
16. **Kloner R.A.** et al. Sex- and age-related antihypertensive effect of amlodipine. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 713—22.
17. **Habela G., Ajayi A.A.** et al. The efficacy and tolerability of amlodipine and hydrochlorothiazide in Nigerians with essential hypertension. *J. Natl Med. Assoc.* 1995; 87 (7): 485—8.
18. **Kloner R.A., Sowers J.R., DiBona G.F., Gaffney M., Wein M.** Amlodipine cardiovascular community trial. The Heart Institute of samaritan hospital and University of Southern California. Los Angeles, California, USA.

Поступила 17.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 615.279.03:616.36-02:613.83

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У НАРКОЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ

В.А. Исаков¹, Г.С. Архипов², В.В. Туркин³, И.В. Александров²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; ²Институт медицинского образования ГОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород; ³ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Минздрава России

Показана безопасность и высокая терапевтическая эффективность инфузий реамберина в комплексной терапии тяжелых больных вирусными гепатитами, в том числе наркозависимых пациентов с признаками полиорганного поражения. Реамберин оказывал дезинтоксикационное, антиоксидантное, гепато- и нефропротекторное действие, что сопровождалось клиническим улучшением, уменьшением продолжительности госпитализации, нормализацией биохимических показателей. Повышался антиоксидантный потенциал сыворотки крови и неспецифическая резистентность организма.

Ключевые слова: вирусные гепатиты В и С; наркозависимые пациенты; терапия реамберином.

CLINICAL EFFICACY OF REAMBERIN IN DRUG-ADDICTS WITH HEPATIC LESIONS

V.A. Isakov¹, G.S. Arkhipov², V.V. Turkin³, I.V. Aleksandrov²

¹I.P. Pavlov Sankt-Peterburg State Medical University; ²Medical Education Institute; Ya. Mudry State University, Yaroslavl; ³Sankt-Peterburg State Medical Pediatric University, Russia

Infusion of 1.5% reamberin solution was shown to be a safe tool for combined therapy of severe viral hepatitis in drug addicts with signs of polyorganic lesions. Reamberin had detoxicating, antioxidative, hepato- and nephroprotective effects associated with clinical improvement, reduced hospital stay and normalized biochemical characteristics. Moreover, it increased the serum antioxidative potential and non-specific resistance of the patients.

Key words: viral hepatitis B and C; drug addicts; reamberin therapy.

Всемирная организация здравоохранения на протяжении последних десятилетий принимает активное участие в работе по снижению заболеваемости вирусными гепатитами (ВГ). Более 1/3 населения мира инфицировано вирусом гепатита В, летальность от которого ежегодно достигает 2 млн. Около 500 млн человек в мире страдает хроническим ВГС. ВГ В и С остаются серьезной проблемой здравоохранения, вызывают острые и хронические формы заболевания, возможен исход в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному с летальным исходом [1, 2].

Среди острых ВГ по-прежнему часто встречается ВГА (57%), ВГВ составляет 25%, на долю ВГС прихо-

дится 5,4%, микстгепатиты составляют 12,4%. Группы высокого риска инфицирования ВГС составляют больные гемофилией и инъекционные наркоманы, у которых антитела к ВГС выявляются в 60—70% случаев [3].

Парентеральное употребление наркотиков сопровождается токсическим поражением не только печени, но и почек, иммунной системы и других органов и тканей [4]. Некоторые факторы сопутствуют наркомании и, таким образом, одновременно становятся кофакторами поражения печени. В первую очередь это злоупотребление алкоголем, плохое питание и токсические примеси суррогатных наркотиков. Среди наркоманов маркеры ВГВ обнаруживаются у 44,4—77,4%, марке-