

Исследование эффективности применения лозартана у больных артериальной гипертонией (исследование ЭЛЛА)

И.Е. Чазова¹, Н.М. Чихладзе¹, Ю.Б. Белоусов², Н.А. Егорова², О.А. Сивакова¹, Т.А. Сахнова¹, Е.Б. Яровая¹

¹Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.А. Мясникова РКНПК Росздрава; ²Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Losartan effectiveness in arterial hypertension patients (ELLA study)

I.E. Chazova¹, N.M. Chikhladze¹, Yu.B. Belousov², N.A. Egorova², O.A. Sibakova¹, T.A. Sakhnova¹, E.B. Yarova¹

1 A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development; 2 Russian State Medical University. Moscow, Russia.

Цель. Анализ антигипертензивной эффективности и безопасности блокатора ангиотензиновых (АТ₁) рецепторов лозартана и его комбинации с гидрохлортиазидом в сравнении с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эналаприлом у больных артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. Проведено открытое, сравнительное, рандомизированное, проспективное исследование в течение 12 недель, в которое были включены 60 больных АГ разной степени тяжести в возрасте 30–65 лет. Исследование выполнено в двух параллельных группах по 30 человек. В I группе (основная) больные получали лозартан (Лозап) в дозе 50 мг/сут. однократно, во II группе (сравнения) – эналаприл в дозе 20 мг/сут. однократно. При недостижении целевого уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. через 4 недели лечения в I группе проводилась замена препарата на фиксированную комбинацию лозартан 50 мг/сут. + гидрохлортиазид 12,5 мг/сут. (Лозап плюс) однократно, а во II группе к эналаприлу добавляли гидрохлортиазид 12,5 мг/сут. однократно. Через 8 недель лечения при недостаточном антигипертензивном эффекте осуществляли дальнейшее титрование дозы лозартана и эналаприла. Изучались: динамика АД, электрокардиограммы и микроальбуминурии (МАУ).

Результаты. Целевой уровень АД достигнут в 76% случаев в I группе и в 73,3% – во II. Число пациентов, получавших комбинированную терапию, в группе I составило 63,3%, в группе II – 66,7%. У больных умеренной АГ (n=50) систолическое АД (САД) нормализовалось у 96% больных I группы и у 72% II группы (p=0,015). Достоверно уменьшилась МАУ.

Заключение. Препараты Лозап и Лозап плюс способствуют достижению целевых уровней АД у больных мягкой и умеренной АГ, эффективно контролируют САД, способствуют обеспечению нефропротекции.

Ключевые слова: артериальная гипертония, лозартан, эналаприл, микроальбуминурия.

Aim. To analyze antihypertensive effectiveness and safety of angiotensin (AT₁) receptor blocker losartan, as well as its combination with ACE inhibitor enalapril, in arterial hypertension (AH) patients.

Material and methods. This 12-week open, comparative, randomized, prospective study included 60 AH patients aged 30–65 years. Two parallel groups included 30 individuals each. Group I (intervention) received losartan (Losap), 50 mg once per day; Group II (control) - enalapril, 20 mg once per day. If target blood pressure (BP) level, <140/90 mm Hg, was not achieved, Group I patients were administered a fixed combination of losartan (50 mg/d) + hydrochlorthiazide (12,5 mg/d) once per day; Group II patients received enalapril plus hydrochlorthiazide (12,5 mg/d) once per day. Without any effect 8 weeks later, losartan and enalapril doses were titrated again. BP, electrocardiogram, and microalbuminuria (MAU) dynamics was assessed.

Results. Target BP level was achieved in 76% Group I patients and in 73,3% of Group II participants. Percentage of individuals on combined therapy was 63,3% in Group I, and 66,7% in Group II. In moderate AH patients

(n=50), systolic BP (SBP) normalized in 96% of Group I participants and in 72% of Group II individuals (p=0,015). MAU reduced significantly.

Conclusion. Losap and Losap plus facilitated target BP level achievement in patients with mild to moderate AH, effectively controlled SBP, demonstrated nephroprotective effects.

Key words: Arterial hypertension, losartan, enalapril, microalbuminuria.

Многочисленные, рандомизированные исследования по анализу эффективности лекарственной терапии у больных артериальной гипертензией (АГ) свидетельствуют о важности и необходимости достижения целевого уровня артериального давления (АД) для обеспечения благоприятного прогноза – уменьшения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертельных исходов.

Отдельные классы современных антигипертензивных препаратов отличаются по направленности действия, возможности применения у различных категорий больных АГ, а также наличием побочных эффектов.

На протяжении последних трех десятилетий в клинической практике нашли применение препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Сопоставление эффектов двух классов препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов ангиотензиновых (АТ₁) рецепторов (БАР) свидетельствует об их принципиальных различиях: ИАПФ не могут полностью подавлять чрезмерную активность РАС, т.к. они не оказывают влияния на превращение ангиотензина I (АТ I) в АТ II, которое происходит по альтернативным путям без участия АПФ. Кроме того, ИАПФ воздействуют не только на РАС, но и на другие биологические активные вещества в крови и тканях, что приводит к развитию побочных эффектов (сухой кашель), и в некоторых случаях требуется их отмена.

БАР по сравнению с ИАПФ обладают рядом преимуществ, обеспечивая более полную и селективную блокаду РАС, поскольку действуют как антагонисты АТ II вне зависимости от путей его образования. Представители этого класса препаратов отличаются высокой антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью.

Лозартан – первый БАР, который нашел применение в клинической практике у больных АГ, начиная с 1989г. Пролонгированный на протяжении 24 часов антигипертензивный эффект лозартана обусловлен его активным мета-

болитом EXP-3174, который обладает высокой селективностью к АТ₁ рецепторам.

В крупных, рандомизированных исследованиях доказана высокая эффективность лозартана в длительном адекватном контроле АД, а также его способность обеспечивать органопroteкцию у разных категорий больных АГ [1,2].

Цель настоящего исследования – анализ антигипертензивной эффективности и безопасности БАР лозартана и его комбинации с гидрохлортиазидом в сравнении с ИАПФ эналаприлом при длительном применении у больных АГ.

Для осуществления этой цели была предпринята работа по оценке Эффективности и переносимости блокатора АТ₁-рецепторов Лозапа и Лозапа плюс у больных Артериальной гипертензией (исследование ЭЛЛА).

Материал и методы

В открытое, сравнительное, рандомизированное, проспективное исследование были включены 60 больных АГ разной степени тяжести в возрасте 30–65 лет. Критериями исключения из исследования служили: аллергическая реакция или кашель, возникающие на фоне приема препаратов из группы БАР или ИАПФ, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки, беременность, почечная или печеночная недостаточность, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью < 6 месяцев; недостаточность кровообращения II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца, стенокардия II ФК и более по классификации Канадской ассоциации кардиологов, симптоматическая АГ, нарушения ритма сердца и проводимости, требующие медикаментозной терапии, сахарный диабет I типа (СД-1), СД 2 типа (СД-2) в стадии декомпенсации, склонность к ангионевротическим отекам, наличие в анамнезе злокачественных новообразований в течение последних 5 лет, алкогольная или лекарственная зависимость, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, выраженное ожирение – индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м².

Пациентам, получавшим ранее антигипертензивную терапию, за 2 недели до включения в исследование отменяли применяемые препараты.

Все пациенты изначально были ознакомлены с целями исследования и давали письменное информированное согласие на участие в нем.

В соответствии с принятым протоколом исходно и через 12 недель исследования проводили общий осмотр, ручное измерение АД в положении сидя, суточное монитори-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных до начала лечения

Показатель	Группа I (лозартан) (n=30)	Группа II (эналаприл) (n=30)	Критерий	p
Возраст (лет)	52,36±9,75	53,47±7,32	t-тест	0,62
Пол (муж.)	40,00%	33,33%	Фишера двуст.	0,79
ИМТ (кг/м²)	27,10±2,94	27,87±3,36	t-тест	0,35
Длительность АГ (лет)				
медиана	7	8,5		
квартили	5-15	3-19	U-тест Манна-Уитни	0,99
ЧСС (уд/мин)	69,43±11,69	73,13±10,18	t-тест	0,20
САД (мм рт.ст.)	163,17±8,71	161,83±10,10	t-тест	0,59
ДАД (мм рт.ст.)	96,83±7,45	96,37±6,82	t-тест	0,80
Среднее АД (мм рт.ст.)	118,94±6,37	118,19±6,61	t-тест	0,65

рование (СМ) АД, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, исследование биохимических параметров крови: уровень креатинина, глюкозы, калия, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АСТ и АЛТ), мочевой кислоты, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), С-реактивного белка (СРБ). В эти же сроки определяли микроальбуминурию (МАУ). Оценочные критерии МАУ — суточная экскреция альбумина 30-300 мг/сут. Через 4 и 8 недель исследования выполняли повторный осмотр и ручное измерение АД; через 4 недели повторно исследовали содержание калия в плазме крови.

Исследование проводилось в 2 параллельных группах количеством по 30 человек. В I группе больные получали лозартан в дозе 50 мг 1 раз в сутки (Лозап, ЗЕНТИ-ВА, Чехия), во II группе (группа сравнения) — эналаприл в дозе 20 мг 1 раз в сутки. При недостижении целевого уровня АД через 4 недели лечения в I группе проводилась замена препарата Лозап на фиксированную комбинацию лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (Лозап плюс) 1 раз в сутки, а во II группе к эналаприлу в дозе 20 мг/сут. добавляли гидрохлортиазид 12,5 мг — 1 раз в сутки. Через 8 недель лечения при недостаточном антигипертензивном эффекте проводилось дальнейшее титрование дозы: в I группе к препарату Лозап плюс присоединялся Лозап в дозе 50 мг/сут., а во II группе дозу эналаприла увеличивали до 40 мг/сут.

Критерием эффективности терапии (полный эффект) было достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст. по данным ручного измерения; частичный эффект — значительное снижение АД (на 10%), но не до целевого уровня.

На основании жалоб больных и изменений биохимических параметров крови оценивали переносимость препаратов и побочные эффекты.

ЭКГ в 12 отведениях регистрировалась на приборе «Megacart» фирмы «Siemens-Elema» (Швеция). Оценивали наличие или отсутствие критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) — показатель Соколова-Лайона: $RV_5 + SV_1 > 3,5$ мВ и корнельский показатель: $RaVL + SV_3 > 2,8$ мВ у мужчин и $> 2,0$ мВ у женщин. Обращали внимание на возможное наличие признаков гипокалиемии, количественным критерием которой считалось присутствие волны U с амплитудой $> 0,1$ мВ. Определяли значения угла α , интервала PQ и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

МАУ оценивали иммунотурбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Экспресс плюс».

Для оценки переносимости лечения использовали следующие критерии: отличная — отсутствие побочных

эффектов в течение всего периода исследования; хорошая — преходящие побочные эффекты или клинически незначимые отклонения в биохимических показателях, не требующие отмены препарата; неудовлетворительная — наличие побочных явлений или клинически значимых отклонений в биохимических показателях, требующих отмены препарата.

При статистической обработке результатов применяли пакеты статистических программ STATISTICA 6.0 и SPSS 13.0. Для каждой из непрерывных величин в зависимости от типа распределения приведены: среднее (M) и стандартное отклонение (s), либо медиана и квартили распределения. При сравнении обеих групп до начала лечения по основным показателям (в зависимости от их типа распределений) использовались t-критерий Стьюдента или U критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применялся двусторонний точный критерий Фишера, для таблиц сопряженности 2x3 (сравнение групп по тяжести течения АГ) — критерий χ^2 . Для сравнения биохимических показателей до лечения и через 3 месяца терапии применяли парный t-критерий Стьюдента или его непараметрический аналог — критерий Уилкоксона.

Для анализа динамики систолического АД (САД) в подгруппе пациентов с умеренной АГ применялась модель ANOVA для повторных измерений (I и II группы пациентов с 4 последовательными моментами наблюдений). Для построения оценки отношения шансов (OR) и 95%-доверительных интервалов (95% ДИ) использовалась модель бинарной логистической регрессии. Значимость регрессии (p) оценивалась с помощью метода максимального правдоподобия.

Результаты

Обе изучаемые группы были сопоставимы по клиническим характеристикам и уровню АД (таблица 1). Статистически достоверные различия между группой I (лозартан) и группой II (эналаприл) по исследуемым параметрам до начала лечения отсутствовали.

Результаты лечения анализировались в целом по средним показателям в обеих группах, а также в зависимости от тактики лечения (моно- или комбинированная терапия) и от исходного уровня АД — степени тяжести АГ.

Таблица 2

Изменения показателей АД в группах I и II через 4, 8 и 12 недель лечения

Показатели	Группа I (лозартан)				Группа II (эналаприл)				p ₂	p ₂	p ₂
	исходно	4 недели	8 недель	12 недель	исходно	4 недели	8 недель	12 недель	4 нед.	8 нед.	12 нед.
САД	163,17±	148,00±	136,92±	131,20±	161,83±	146,60±	140,99±	134,63±	0,81	0,45	0,56
(мм рт. ст.)	8,71	15,13	16,41	12,84	10,10	15,12	15,47	13,41			
Δ% -		9,23%	15,96%	19,48%		9,38%	12,90%	16,80%			
исх. p ₁		***	***	***		***	***	***			
ДАД	96,83±	89,30±	86,63±	83,83±	96,37±	89,54±	85,32±	82,62±	0,95	0,73	0,75
(мм рт.ст.)	7,45	10,15	9,80	15,13	6,82	8,03	7,38	6,78			
Δ% -		7,73%	10,52%	13,52%		6,85%	11,22%	14,05%			
исх. p ₁		***	***	***		***	***	***			

Примечание: Δ – изменение показателя в %; результаты представлены в виде М±δ и Δ% от исходного уровня; *** – p<0,001; p₁ – достоверность различий по сравнению с исходными данными; p₂ – достоверность различий между группами I и II.

В группе I монотерапия Лозапом на протяжении 12 недель была достаточна и эффективна у 11 (36,7%) из 30 больных. При анализе исходной степени тяжести АГ у больных с эффективной монотерапией установлено, что в одном случае имела место мягкая АГ, а у остальных 10 умеренная АГ. Лозап плюс был присоединен 11 больным (36,7%), в комбинации с дополнительной дозой Лозапа 50 мг применялся у 8 больных (26,6%).

В группе II монотерапия эналаприлом осуществлялась у 10 (33,3%) из 30 больных, из них у 4 больных мягкой АГ, у 6 умеренной АГ. Комбинированную терапию с гидрохлортиазидом получали 10 (33,3%) из 30 больных, увеличение суточной дозы эналаприла до 40 мг/сут. потребовалось 10 пациентам (33,3%). Таким образом, число пациентов, получавших комбинированную терапию, в группе I составило 19 (63,3%), а в группе II – 20 (66,7%).

Через 12 недель лечения на фоне моно- и комбинированной терапии в группе I целевой уровень САД и диастолического АД (ДАД) был достигнут у 23 (76,7%) из 30 больных, а в группе II – у 22 (73,3%) больных.

Уже через 4 недели лечения (таблица 2) в

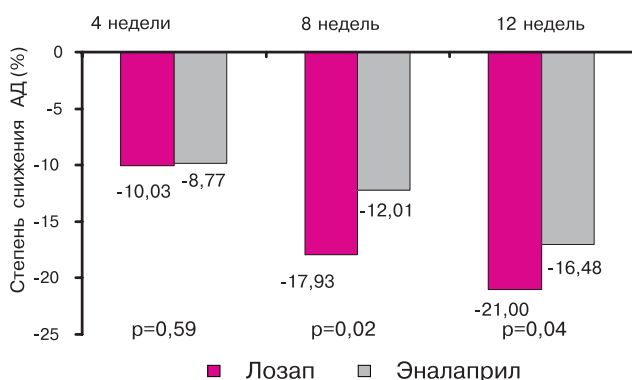


Рис. 1 Динамика показателей САД в подгруппах больных умеренной АГ через 4, 8 и 12 недель лечения.

среднем по обеим группам наблюдалось статистически достоверное снижение САД и ДАД, степень снижения нарастала к 12 недели лечения. Таким образом, скорость наступления стабильного антигипертензивного эффекта была сопоставима на фоне обоих режимов лечения. Отмечено преобладающее влияние на уровень САД терапии на Лозапе (группа I) по сравнению с терапией эналаприлом (группа II) через 8 и 12 недель лечения, однако статистически достоверные различия между группами по степени снижения АД через 4, 8 и 12 недель лечения отсутствовали.

Проведен анализ эффективности терапии в зависимости от исходной степени тяжести АД. В соответствии с классификацией по уровню АД (ВНОК, 2004) все пациенты были разделены на 3 группы: с мягкой АГ (n=5; 8,33%), умеренной АГ (n=50; 83,33%), тяжелой АГ (n=5; 8,33%). По критерию достижения целевого уровня у больных мягкой АГ во всех случаях достигнут целевой уровень САД и ДАД.

Распределение больных по исходной степени тяжести АГ свидетельствовало о том, что наибольшую группу составили пациенты с умеренной АГ – 50 (83,33%) из 60 больных. 25 больных умеренной АГ вошли в группу I и 25 – в группу II. Динамика показателей САД до и после лечения представлена на рисунке 1. Уже через 8 недель степень снижения (Δ) САД составила 17,9% и 12,0% в группе I (лозартан) и II (эналаприл), соответственно; различие между группами статистически достоверное (p=0,02). Через 12 недель, эти показатели достигли 21% и 16,5% соответственно (p=0,04, u-тест Манна-Уитни). При анализе также использована модель ANOVA для повторных измерений (I и II группы с 4 последовательными наблюдениями). В рамках модели антигипертензивный эф-

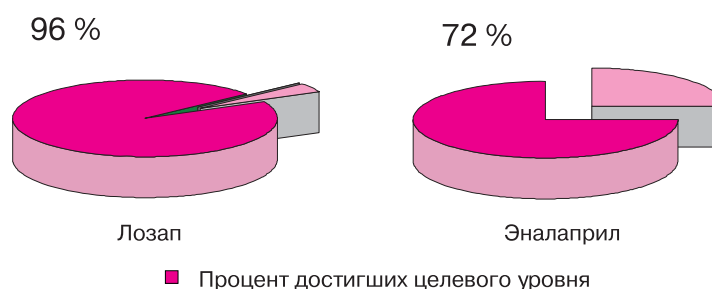


Рис.2 Достижение целевого уровня САД через 12 недель наблюдения у больных умеренной АГ.

фekt у пациентов, получавших лозартан и эналаприл достоверно различался ($p < 0,026$) и был более выражен на фоне терапии лозартаном. Для данной модели значение критериальной статистики $F(3,144) = 3,249$, ($p < 0,024$).

Доля больных умеренной АГ, достигших целевого уровня по САД через 12 недель лечения в группе I составила 96% (24 из 25 больных), тогда как в группе II (сравнения) этот показатель был достоверно ниже и составил 72% (18 из 25 больных); OR для достигших целевого уровня по САД составило 9, ДИ – 0,99-87,60; ($p = 0,015$) (рисунок 2).

В подгруппе больных тяжелой АГ ($n = 5$) на фоне комбинированной терапии отмечен частичный антигипертензивный эффект: снижение АД на 10% от исходного, но не до целевого уровня.

Анализ результатов ЭКГ в динамике на фоне лечения выполнен у 33 пациентов. Исходно критерии ГЛЖ (показатель Соколова-Лайона и/или корнельский показатель) присутствовали у 10 (30,3%) больных. Показатель Соколова-Лайона превышал нормальные значения у 4 (12,1%) больных, а корнельский показатель – у 8 (24,2%). На фоне лечения у 2 больных (один из них из группы I, второй – из группы II) вольтажные параметры ЭКГ вернулись к нормальным значениям. Изменений в конечной части желудочкового комплекса, характерных для гипо- или гиперкалиемии, не выявлено. На фоне лечения значения угла α , интервала PQ и ЧСС не претерпевали существенных изменений: среднее значение угла α составило исходно $23^\circ \pm 33^\circ$, через 4 недели лечения – $25^\circ \pm 33^\circ$, в конце наблюдения – $24^\circ \pm 32^\circ$. Интервал PQ у всех больных в течение всего периода наблюдения сохранялся в пределах нормальных значений и составлял исходно 160 ± 24 мс, через 4 недели 159 ± 22 мс, в конце наблюдения 158 ± 24 мс. ЧСС исходно – 70 ± 14 уд/мин., через 4 не-

дели – 68 ± 12 уд/мин., в конце наблюдения – 70 ± 14 уд/мин.

При анализе биохимических показателей крови на фоне проводимого лечения установлено, что концентрации калия плазмы достоверно не изменялись, составив в I группе до и после лечения $4,90 \pm 0,47$ ммоль/л и $4,97 \pm 0,45$ ммоль/л соответственно, а в группе II – $4,92 \pm 0,51$ ммоль/л и $4,91 \pm 0,38$ ммоль/л соответственно; уровень глюкозы в крови в группе I – $5,20 \pm 0,78$ ммоль/л и $5,29 \pm 1,04$ ммоль/л, во II группе – $5,32 \pm 0,88$ ммоль/л и $5,62 \pm 2,42$ ммоль/л. соответственно.

Обнаружена достоверная положительная динамика содержания мочевой кислоты: в группе I (лозартан) исходно – $333,47 \pm 101,88$ мкмоль/л, после лечения $304,80 \pm 93,28$ мкмоль/л ($p < 0,007$); в группе II (эналаприл) – $350,61 \pm 90,20$ мкмоль/л и $320,47 \pm 90,00$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,02$). Показатели ОХС до и после лечения в группе I – $5,54 \pm 1,11$ ммоль/л и $5,30 \pm 1,48$ ммоль/л ($p = 0,34$), а во II группе – $6,00 \pm 1,10$ ммоль/л и $5,41 \pm 1,52$ ммоль/л ($p = 0,04$). Уровень ТГ в обеих группах достоверно не менялся. Отсутствовали также

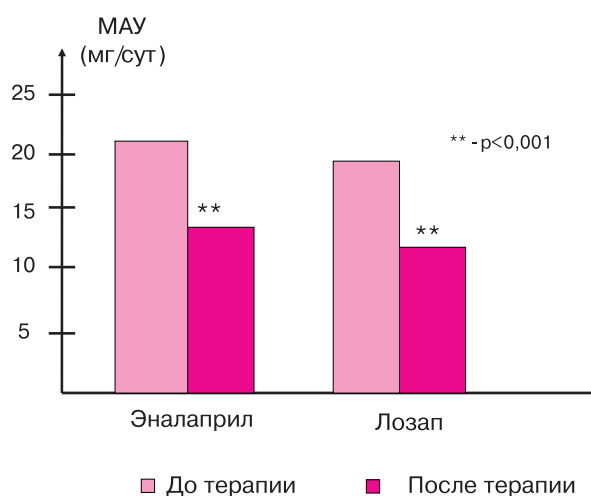


Рис.3 Уровень МАУ исходно и через 12 недель после приема препаратов в зависимости от тактики лечения.

достоверные изменения показателей креатинина, АСТ, АЛТ, СРБ.

При анализе показателей МАУ – раннего маркера поражения почек у больных АГ, исходно она имела место у 17 (28,3%) из 60 больных. В среднем по обеим группам до лечения величина МАУ статистически достоверно не различалась. На фоне лечения выявлена достоверная положительная динамика в показателях МАУ: величина ее исходно и после лечения составила (медиана и квартили): 20,7 (15,5-36,0) и 13,65 (9,4-19,6), $p < 0,05$ в группе I и 19,8 (12,4-35) и 12,25 (7,0-19,3), $p < 0,05$ в группе II, соответственно (рисунок 3).

При оценке переносимости и побочных эффектов в обеих группах установлено, что при лечении лозартаном переносимость препаратов (Лозап и Лозап плюс) была отличная, побочных эффектов не зарегистрировано. В группе пациентов, получавших эналаприл, у трех пациентов возник сухой кашель, однако выраженность его была минимальна и не требовала отмены препарата.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что терапевтическая тактика, основанная на применении лозартана, имеет такую же антигипертензивную эффективность, как и тактика с применением эналаприла. О сопоставимой антигипертензивной эффективности лозартана и эналаприла свидетельствуют результаты других исследований [3,4]. Целевые уровни АД достигнуты в обеих группах через 12 недель терапии у значительной части пациентов: в 76,6% случаев в группе I и в 73,3% случаев в группе II. Монотерапия была эффективна в плане достижения целевого уровня АД только у 36,7% пациентов в группе I и у 33,3% пациентов в группе II, что согласуется с современными представлениями о необходимости применения комбинированной терапии для должного контроля АД у большинства больных АГ.

Следует отметить, что при сравнительной оценке выраженности антигипертензивного эффекта в динамике результаты в обеих группах также были сопоставимы: через 4 недели лечения снижение САД и ДАД не превышало 10%, однако уже через 8 недель лечения АД снизилось на 10-15%.

Важно отметить, что периоды наступления стабильного снижения АД были сопоставимы в обеих группах. Уже через 4 недели лечения в среднем в обеих группах наблюдалось статистически достоверное снижение САД и ДАД; степень снижения АД нарастала к 8-12 неделям терапии. Таким образом, не только выраженность, но и время наступления стабильного антигипертензивного эффекта в группах лозартана и эналаприла существенно не различались.

Наблюдала тенденцию преобладающего влияния терапии Лозапом (группа I) на уровень САД по сравнению с терапией эналаприлом (группа II). Через 12 недель лечения снижение АД достигло 16-19% по САД и 13-14% по ДАД, причем отмеченная ранее тенденция преобладания эффективности лозартана по сравнению с эналаприлом по-прежнему сохранялась.

При оценке эффективности терапии в зависимости от исходной степени тяжести АГ указанная тенденция подтвердилась и приобрела статистическую достоверность при отдельном рассмотрении подгруппы пациентов с умеренной АГ. У большинства больных (83,3%) в данном исследовании наблюдалась умеренная АГ, и проведенный в этой группе анализ свидетельствует о том, что число больных, достигших целевого уровня по САД на фоне терапии Лозапом (группа I) было достоверно выше (96%), чем в группе II на фоне терапии эналаприлом (72%), при этом различия между группами были статистически достоверными, OR составило 9.

Данное наблюдение представляется важным, и значимость его определяется той ролью, которая на сегодняшний день отводится САД. Именно САД рассматривается как более сильная детерминанта по сравнению с ДАД в плане воздействия на органы-мишени у больных АГ [5]. Поэтому выявленная высокая эффективность Лозапа в плане коррекции САД – важный аргумент в пользу выбора оптимальной тактики терапии больных АГ.

Проводимое в настоящем исследовании антигипертензивное лечение ограничивалось 12 неделями, и на протяжении не столь большого срока мало вероятным было ожидать благоприятного влияния на органы-мишени. Однако удалось установить, что по результатам ЭКГ в 12 стандартных отведениях, у 2 пациентов (по одному из обеих групп) отмечена положительная динамика по оценочным критериям ГЛЖ.

Терапия не вызывала неблагоприятные метаболические эффекты, о чем свидетельствуют данные ЭКГ и результаты биохимического исследования крови.

В обеих группах отмечена положительная динамика в содержании мочевой кислоты. Возможно, более длительное лечение могло бы выявить более очевидный эффект терапии лозартаном: показано, что у пациентов с АГ лозартан нейтрализует вызванное тиазидными диуретиками увеличение уровней мочевой кислоты в сыворотке крови [6]. Способность лозартана снижать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови была продемонстрирована у больных АГ, страдающих подагрой [7]. Эти наблюдения заслуживают особого внимания в свете данных о том, что уровень сывороточной мочевой кислоты коррелирует с развитием нефроангиосклероза [8], а также является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых причин [9].

В проведенном исследовании оценивалось влияние терапии лозартаном и эналаприлом на уровень МАУ. Определению МАУ и возможности ее медикаментозной коррекции у больных АГ в настоящее время уделяется большое внимание: этот показатель является маркером поражения почек не только у больных АГ, страдающих СД, но и при гипертонической недиабетической нефропатии. МАУ рассматривают как предиктор развития ССО у больных АГ [10]. В исследованной группе пациентов исходно не наблюдалось значительного повышения уровня МАУ, но, тем не менее, через 3 месяца

терапии в обеих группах отмечена положительная динамика — статистически достоверное снижение МАУ.

Длительность выполненного исследования не превышала 3 месяцев, и на протяжении такого непродолжительного времени недостаточно обоснованно говорить об органопротективной эффективности предложенных схем лечения. Вместе с тем литературные источники убедительно свидетельствуют не только о высокой антигипертензивной эффективности, но и возможности обеспечения органопротекции при длительной терапии БАР и ИАПФ [5].

По данным настоящего исследования препараты Лозап и Лозап плюс продемонстрировали отличную переносимость, меньшее число побочных эффектов по сравнению с эналаприлом.

Сочетание лозартана с гидрохлортиазидом в препарате Лозап плюс не оказывало негативного влияния на уровень калия плазмы крови, а фиксированная комбинация этих двух лекарственных средств положительно воспринималась пациентами, что улучшало приверженность лечению.

Таким образом, применение препаратов Лозап и Лозап плюс в клинической практике способствует достижению целевых уровней АД не только у больных мягкой, но и умеренной АГ и, что особенно важно, позволяет обеспечить должный контроль величины САД у большинства больных АГ и тем самым улучшает прогноз в плане профилактики ССО при длительном их назначении.

Литература

1. 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.
2. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on the left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20: 1855-64.
3. Uribe Flores JD, Hernandez Jacome M, Guevara Donde J, Segura X. Losartan versus enalapril in the reduction of left ventricular hypertrophy secondary to systemic arterial hypertension. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74(3): 192-9.
4. De Rosa ML, Cardace P, Rossi M, et al. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16(2): 133-40.
5. Papademetriou V, Devereux RB, Narayan P, et al. Similar effects of isolated systolic hypertension on left ventricular geometry and function: the LIFE study. *Am J Hypertens* 2001; 14(8 Pt 1): 768-74.
6. Soffer BA, Wright JT, Pratt H, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 112-7.
7. Wurster G, Gerster JC, Chiolerio A, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens* 2001; 19: 1855-60.
8. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817-21.
9. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic followup study, 1971-1992. *JAMA* 2000; 283: 2404-10.
10. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325-33.

Поступила 12/01-2007