

Комбинация лозартана и гидрохлоротиазида: несомненный плюс

⇨ А.В. Мелехов, Ю.И. Островская

Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Использование препаратов, блокирующих влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стало краеугольным камнем в лечении пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, а также нефропротекции при сахарном диабете. Антагонисты рецепторов ангиотензина II по сравнению с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента при сравнимой эффективности имеют ряд преимуществ: лучшая переносимость, положительные метаболические эффекты. Одним из наиболее изученных препаратов группы антагонистов рецепторов ангиотензина II является лозартан. Дополнительные возможности открывает применение комбинации лозартана с тиазидными диуретиками (гидрохлоротиазидом). Появление фиксированной комбинации Лозарел Плюс может существенно упростить лечение пациентов за счет улучшения их приверженности к терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, нефропротекция, мочевиная кислота, антагонисты рецепторов ангиотензина II, лозартан, гидрохлоротиазид, Лозарел Плюс.

Согласно современным отечественным, европейским и американским рекомендациям по ведению пациентов с **артериальной гипертензией (АГ)**, все основные группы гипотензивных препаратов — тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики, β -адреноблокаторы, **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)** и **антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)**, антагонисты кальция — одинаково эффективно снижают **артериальное давление (АД)**. Выбор определенного класса препаратов обуславливается особенностями конкретной клинической ситуации [1–3].

В клинической практике для лечения пациентов с **гипертонической болезнью (ГБ)** чаще всего используются препараты, снижающие активность **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**, — ИАПФ и АРА. Это обусловлено тем, что РААС не только играет центральную роль в повыше-

нии АД, но и реализует ряд патофизиологических процессов, приводящих к таким серьезным осложнениям АГ, как ремоделирование и гипертрофия миокарда, инфаркт миокарда, **хроническая сердечная недостаточность (ХСН)**, нефропатия, **острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)** и т.д. В связи с этим снижение АД путем блокады РААС позволяет достичь всех основных целей лечения АГ, улучшая прогноз больных за счет профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

В ряде клинических исследований было показано, что препараты, блокирующие РААС, высокоэффективны для лечения ХСН, постинфарктной дисфункции миокарда левого желудочка, диабетической нефропатии [4–10].

К настоящему времени накоплено достаточно данных о том, что АРА и ИАПФ эффективны для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, снижают общую смертность и уменьшают количество новых случаев ХСН и **сахарного диабета (СД)**, что

Контактная информация: Мелехов Александр Всеволодович, e-mail: avmelekhov@gmail.com

было показано в нескольких крупных метаанализах [11–13]. Однако опыт применения ИАПФ в клинической практике показал, что наряду с преимуществами имеется и ряд недостатков, которые ограничивают их использование. Это обусловлено тем, что, кроме классического пути превращения ангиотензина I в ангиотензин II при помощи **ангиотензинпревращающего фермента** (АПФ), существует альтернативная система с участием различных протеаз (прежде всего химаза). В системном кровотоке преобладает путь метаболизма ангиотензина с участием АПФ, в то время как в тканях — химазный путь. В связи с этим эффекты РААС, приводящие к развитию патологических процессов, не могут быть полностью нивелированы только применением ИАПФ. Феномен “ускользания” эффекта при длительном применении ИАПФ объясняется синтезом ангиотензина II химазным путем. Кроме того, АПФ участвует в метаболизме других веществ, в частности брадикинина. Поэтому угнетение активности АПФ приводит к его накоплению, что влечет за собой возникновение такого побочного эффекта, как сухой кашель, который является частой причиной отказа пациентов от приема ИАПФ.

Механизм гипотензивного действия АРА, сартанов связан с селективной блокадой рецепторов ангиотензина II. Именно такое воздействие на РААС позволяет добиться специфичной и полной блокады, не зависящей от способа образования ангиотензина II. Еще одним важным преимуществом АРА по сравнению с ИАПФ является отсутствие действия на брадикининовую систему, поэтому для них не характерен такой побочный эффект, как сухой кашель. Таким образом, различные точки приложения ИАПФ и АРА обуславливают отличия в механизмах их действия и объясняют меньшее количество побочных эффектов АРА.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II были разработаны и внедрены в клиническую практику позже других классов гипотензивных препаратов: они были ре-

комендованы Всемирной организацией здравоохранения для длительного приема пациентам с АГ и ХСН в 1999 г. С этого времени частота назначения АРА практическими врачами неуклонно растет. В европейских и американских рекомендациях по диагностике и лечению АГ начиная с 2007 г. показания к назначению АРА значительно расширены [2, 3]. Так, АРА являются одними из ведущих средств для лечения не только АГ, но и ХСН. Кроме того, их используют при СД для уменьшения выраженности микроальбуминурии и замедления развития нефропатии [14].

Первым препаратом из группы АРА, доказавшим свою эффективность и рекомендованным для плановой гипотензивной терапии, был лозартан. Позднее были синтезированы и другие сартаны, отличавшиеся от лозартана по химической структуре, фармакокинетике и особенностям клинических эффектов.

Высокая эффективность и безопасность АРА при широком спектре кардиологических заболеваний были показаны в ряде крупных рандомизированных клинических исследований: LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction), RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan), CALM (The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria), IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) и IRMA2 (Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria), AMADEO (Telmisartan vs. Losartan for Improvement of Renal Function in Hypertensive Diabetic Patients with Overt Nephropathy), DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril), VIVALDI (A Trial to Investigate the Efficacy of Telmisartan versus Valsartan in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients with Overt Nephropathy), ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention).

Доказательная база эффективности и безопасности применения лозартана,

первого из АРА, изученного в рандомизированных клинических исследованиях, огромна. Одним из крупнейших исследований, посвященных этому вопросу, стало проспективное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование LIFE, в котором сравнивалась эффективность лозартана и β -адреноблокатора атенолола [15].

В исследование были включены 9193 пациента (среди которых 4963 женщины) в возрасте от 55 до 80 лет с ГБ и признаками **гипертрофии левого желудочка** (ГЛЖ) на электрокардиограмме (корнельское произведение >2440 мм мс; индекс Соколова–Лайона >38 мм). Исходные значения систолического артериального давления составили 160–200 мм рт. ст., диастолического – 95–115 мм рт. ст. Пациенты были рандомизированы на две сопоставимые группы: группа лечения атенололом (начальная доза 50 мг/сут однократно) и группа лечения лозартаном (начальная доза 50 мг/сут однократно). При недостаточной эффективности терапии к лечению добавляли гидрохлоротиазид. Если после этого целевое АД не было достигнуто, то дозу лозартана или атенолола увеличивали до 100 мг/сут. Наблюдение за больными продолжалось в среднем 4,8 года, первичной конечной точкой считали комбинацию сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и ОНМК. Другими регистрируемыми конечными точками являлись: смертность от любых причин, госпитализация вследствие ишемической болезни сердца или ХСН, реваскуляризация коронарных и периферических артерий, новые случаи СД.

Несмотря на одинаковую гипотензивную эффективность обоих препаратов, общая смертность пациентов в группе лозартана была достоверно ниже, чем в группе атенолола. Именно эти данные во многом определили выбор стартовой стратегии гипотензивного лечения – блокада РААС или симпатoadреналовой системы.

Причин более эффективного снижения частоты сердечно-сосудистых событий в группе лозартана несколько. Одна из них – более выраженное уменьшение ГЛЖ. Известно, что ГЛЖ приводит к увеличению числа фатальных сердечно-сосудистых событий и общей смертности в 4–5 раз [2, 16, 17]. В исследовании LIFE было показано, что уменьшение ГЛЖ на фоне приема лозартана было более выраженным, чем в группе атенолола: на 10,2% в группе лозартана и на 4,4% в группе атенолола по корнельскому произведению и на 15,3 и 9% по индексу Соколова–Лайона соответственно.

С ангиотензином II связано образование ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые приводят к развитию эндотелиальной дисфункции. За счет блокады рецепторов ангиотензина II сартаны способны улучшать функцию эндотелия. При назначении этих препаратов происходит торможение роста и пролиферации клеток эндотелия и фибробластов, что приводит к уменьшению гипертрофии стенки сосудов и увеличению их просвета [18].

Вазопротективное действие, которое оказывают препараты из группы АРА, имеет значение для уменьшения риска развития ОНМК, имеющего доказанную связь с уровнем АД. Этот риск возрастает при повышении АД [19]. Положительное действие АРА на головной мозг связано не только с их гипотензивным эффектом, но и с воздействием на ангиотензиновые рецепторы нейронов головного мозга и эндотелия мозговых сосудов, поэтому АРА могут быть эффективны у пациентов с нормальным уровнем АД и высоким риском сердечно-сосудистых событий [20, 21].

Патологическая активация РААС помимо повышения АД приводит к внутриклубочковой гипертензии, нарушению проницаемости клубочкового фильтра, нарастанию протеинурии и, как следствие, к нарастанию почечной недостаточности [22]. Известно, что ИАПФ, уменьшая образование ангиотензина II, обладают выраженным нефропротективным эффектом [23].

Нефропротективное действие АРА у пациентов с АГ и СД было доказано в таких крупных исследованиях, как RENAAL, MARVAL, CALM, INDY и IRMA-II, VIVALDI, DETAIL.

В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании RENAAL изучали влияние лозартана на прогрессирование нефропатии. В исследование было включено 1513 пациентов с СД 2-го типа. Пациенты были рандомизированы в две группы: лозартана (50 мг/сут однократно) или плацебо. Необходимо отметить, что 93% пациентов страдали АГ и получали гипотензивную терапию, которая включала препараты группы блокаторов медленных кальциевых каналов (преимущественно дигидропиридинового ряда), диуретики, β -адреноблокаторы. Период наблюдения составил 3,4 года. В группе лозартана отмечалось благоприятное действие препарата на функцию почек: достоверное снижение выраженности протеинурии — на 35%, риска увеличения исходного уровня креатинина в 2 раза — на 25%.

Важным результатом вышеупомянутого исследования LIFE явилось снижение риска развития СД при лечении лозартаном по сравнению с группой атенолола. *У пожилых больных с ГБ, получавших лозартан, вероятность возникновения СД была достоверно ниже (на 25%), чем среди пациентов, получавших атенолол. У пациентов с уже имевшимся сахарным диабетом из обеих групп уровень гликемии не различался, однако дальнейший анализ показал, что прием лозартана ассоциировался с повышением чувствительности тканей к инсулину* [24].

В настоящее время АРА, в частности лозартан, входят в группу основных препаратов для лечения пациентов с ХСН, поскольку не только уменьшают выраженность симптоматики и улучшают качество жизни пациентов, но и позволяют радикально изменить их прогноз [25]. В исследовании ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly Study) было показано, что смертность и частота госпитализаций по поводу ХСН у

пожилых больных, получавших лозартан, статистически ниже (9,4%), чем у больных, получавших каптоприл (13,2%) ($p = 0,002$) [26]. В вышеупомянутом исследовании RENAAL было показано, что у пациентов из группы лозартана снижался риск госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 32% ($p = 0,005$) [27].

Существует еще один важный аспект применения лозартана: он обладает уникальной способностью увеличивать урикозурию и снижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Известно, что повышенный уровень мочевой кислоты ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и может рассматриваться в качестве фактора риска АГ и ее осложнений [28]. *Способность снижать уровень мочевой кислоты выгодно отличает лозартан от других гипотензивных препаратов. Урикозурическое действие лозартана объясняют способностью его молекулы влиять на реабсорбцию уратов в проксимальных почечных канальцах.* Интересно, что применение ИАПФ также сопровождается умеренным урикозурическим действием, но не приводит к снижению уровня мочевой кислоты в плазме крови.

В исследовании ELITE у пожилых больных с ХСН лозартан снижал уровень мочевой кислоты почти на 10% от исходного, а в исследовании LIFE на фоне приема лозартана уровень мочевой кислоты в сыворотке крови больных снизился на 29% ($p = 0,004$) [29].

Диуретики широко применяются в кардиологии. Они занимают одно из лидирующих мест среди гипотензивных препаратов, прежде всего за счет хорошей доказательной базы в отношении гипотензивного эффекта, а также положительного влияния на сердечно-сосудистую систему и смертность.

В соответствии с VII отчетом Объединенного национального комитета по выявлению, оценке и лечению АГ США и рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного обще-

ства по артериальной гипертензии лечение следует начинать именно с тиазидных диуретиков [30, 31]. Важность этой фармакологической группы подчеркивает тот факт, что резистентной к лечению принято считать АГ, при которой на фоне комбинированной терапии, в состав которой обязательно должны входить тиазидные диуретики, уровень АД остается выше целевых значений [2, 3, 32]. Тиазидные диуретики являются препаратами выбора при лечении АГ у пожилых пациентов, а также пациентов с изолированной систолической АГ [33–35].

Наряду с натрийуретическим и диуретическим действием, гидрохлортиазид уменьшает экскрецию ионов кальция с мочой, что особенно важно при лечении пациентов с АГ в сочетании с остеопорозом. Известно, что остеопороз часто встречается у женщин в постменопаузальном периоде, а также у пожилых пациентов, которые ведут малоподвижный образ жизни, и является предрасполагающим фактором для перелома костей (в частности, перелома шейки бедра). Однако по некоторым данным переломы костей гораздо реже наблюдаются у пациентов с АГ, которые принимают гидрохлортиазид, чем у принимающих другие гипотензивные препараты. Таким образом, на сегодняшний день гидрохлортиазид является гипотензивным препаратом выбора у пациентов с сочетанием АГ и остеопороза [36].

Учитывая сложность и многогранность патогенеза АГ, часто для достижения целевых значений АД назначение монотерапии оказывается недостаточным. Кроме того, при монотерапии часто приходится использовать высокие дозы препаратов, что может привести к появлению дозозависимых побочных эффектов, в то время как правильное сочетание гипотензивных препаратов различных групп помогает этого избежать.

Комбинация гидрохлортиазида и АРА относится к рациональным комбинациям, так как отвечает необходимым требо-

ваниям: во-первых, препараты потенцируют гипотензивный эффект друг друга, во-вторых, снижается частота побочных эффектов, в том числе за счет применения низких доз препаратов, в-третьих, механизмы действия двух лекарственных средств помогают достичь синергизма реакций. Так, при применении диуретиков в качестве монотерапии часто возникает реактивная гиперренинемия, эффекты которой блокируются при параллельном назначении АРА. Применение диуретиков потенциально может оказывать отрицательное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмен, способствуя повышению уровня мочевой кислоты, глюкозы, холестерина в крови, которое значительно ограничивается при совместном применении с некоторыми АРА [37–39].

Высокая антигипертензивная активность этой комбинации показана во многих исследованиях. Так, в двойном слепом исследовании С.М. Salerno et al. 585 пациентов с АГ высокого риска были рандомизированы на две группы: лечения лозартаном в дозе 50 мг (при необходимости доза препарата могла быть увеличена до 100 мг) и лечения лозартаном 50 мг/сут + гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут. Первичной конечной точкой исследования было достижение целевого уровня АД. Оказалось, что к 4-й неделе от начала лечения в два раза больше пациентов в группе комбинированной терапии достигли целевого уровня АД ($p = 0,002$), а к 6-й неделе лечения достигших целевого уровня АД в этой группе оказалось в три раза больше, чем в группе монотерапии ($p = 0,002$). Кроме того, побочных эффектов в группе лозартана и гидрохлортиазида было значительно меньше, чем в группе лозартана. Таким образом, была продемонстрирована более высокая эффективность и безопасность комбинации лозартана с гидрохлортиазидом по сравнению с монотерапией лозартаном у пациентов высокого риска [40].

В проспективном рандомизированном открытом исследовании CAMUI (Combi-

nation of Antihypertensive Therapy in the Elderly, Multicenter Investigation) 140 пациентов с ГБ были разделены на две группы: 1-я группа получала лозартан (50 мг/сут) и амлодипин (5 мг/сут), 2-я — фиксированную комбинацию лозартана (50 мг/сут) и гидрохлоротиазида (12,5 мг/сут). Спустя 6 мес от начала лечения пациенты в обеих группах достигли целевого уровня АД, замедление поражения органов-мишеней (почек) было более значительным при использовании фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида — уровень альбуминурии снизился достоверно только в этой группе [41].

Однако преимущества такого сочетания гипотензивных препаратов не ограничиваются влиянием на АД. В недавно завершенном исследовании JOINT (Jikei Optimal Antihypertensive Treatment) было показано, что фиксированная комбинация лозартана (50 мг/сут) и гидрохлоротиазида (12,5 мг/сут) является предпочтительной для контроля АД и уровня мочевой кислоты, особенно у пациентов с неконтролируемой АГ и гиперурикемией [37].

Некоторые исследователи отмечают зависимость положительного влияния комбинации лозартан/гидрохлоротиазид на пуриновый обмен от дозы лозартана. Так, в ходе многоцентрового рандомизированного клинического исследования у пациентов

с ГБ и СД применение гидрохлоротиазида в сочетании с лозартаном в дозе 100 мг/сут наряду с гипотензивным эффектом приводило к существенному снижению уровня мочевой кислоты спустя год от начала приема. При использовании более низких доз лозартана такого выраженного влияния на урикемию зафиксировано не было [42].

В настоящее время появилась фиксированная комбинация лозартана и гидрохлоротиазида в виде генерического препарата компании Сандоз (Швейцария) — Лозарел Плюс. Благодаря комбинации лозартана и гидрохлоротиазида достигается более выраженный гипотензивный эффект, что обусловлено синергизмом применяемых в этом сочетании компонентов. Таким образом, *фиксированная комбинация лозартана и гидрохлоротиазида в виде препарата Лозарел Плюс может применяться в качестве гипотензивной терапии первой линии у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска*. Определенные перспективы есть и для применения такого препарата у больных с сердечной недостаточностью без тяжелого застоя, требующего применения петлевых диуретиков. *Положительные метаболические эффекты этой комбинации чрезвычайно актуальны у обсуждаемых групп пациентов*.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru

The Benefits of Losartan and Hydrochlorothiazide Combination

A.V. Melekhov and Yu.I. Ostrovskaya

Renin—angiotensin—aldosterone system inhibitors play an important role in the treatment of patients with arterial hypertension and chronic heart failure and nephroprotection in patients with diabetes mellitus. Compared to ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers have the same efficacy, but better tolerability and positive metabolic effects. Losartan is one of the best-known angiotensin II receptor blockers. Fixed combination of losartan and hydrochlorothiazide (Losarel Plus) can significantly improve patient compliance.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, nephroprotection, uric acid, angiotensin II receptor blockers, losartan, hydrochlorothiazide, Losarel Plus.