

# ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ЛОЗАРТАНА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Р.М. Линчак, К.М. Шумилова, А.Д. Мартынюк, Т.А. Гусаим,  
Е.В. Семенова, Л.Г. Жирова, С.А. Бойцов

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

## Применение комбинированного препарата лозартана и гидрохлортиазида в антигипертензивной терапии

Р.М. Линчак, К.М. Шумилова, А.Д. Мартынюк, Т.А. Гусаим, Е.В. Семенова, Л.Г. Жирова, С.А. Бойцов  
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность комбинированного гипотензивного препарата Лозап Плюс (50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлортиазида) у больных артериальной гипертензией (АГ) I-III степени, имеющих высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск.

**Материал и методы.** Обследовано 30 больных АГ I-III степени (13 мужчин и 17 женщин в возрасте  $51,9 \pm 1,9$  лет). В течение 12 недель больные получали Лозап Плюс (Zentiva, Чехия) однократно утром. Проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию, биохимическое исследование крови, определяли микроальбуминурию (МА), изучали качество жизни.

**Результаты.** Через 2 нед терапии отмечено снижение офисного систолического артериального давления (АД), а через 4 нед - диастолического АД. Через 12 нед лечения снижение АД стало более значимым. Целевого систолического и диастолического АД достигли 83,3 и 90% больных соответственно. Снижалось систолическое АД за сутки (с  $141,9 \pm 1,9$  до  $128,6 \pm 0,8$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ), за день (с  $146,8 \pm 2,6$  до  $135,8 \pm 1,0$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ) и за ночь (с  $131,5 \pm 1,9$  до  $118,8 \pm 1,9$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). Также снижалось диастолическое АД суточное (с  $91,7 \pm 1,8$  до  $78,7 \pm 1,6$  мм рт. ст.  $p < 0,05$ ), дневное (с  $94,3 \pm 1,3$  до  $85,0 \pm 1,2$  мм рт. ст.  $p < 0,05$ ) и ночное (с  $83,5 \pm 2,0$  до  $71,2 \pm 1,7$  мм рт. ст.  $p < 0,01$ ). Уменьшались суточная вариабельность АД, индекс времени АД и величина утреннего повышения АД (с  $37,6 \pm 2,0$  до  $23,9 \pm 1,9$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). Через 12 недель терапии Лозапом Плюс у большинства больных отмечена нормализация суточного профиля АД. Лечение приводило к уменьшению доли больных с гипертрофией миокарда (с 50 до 30%,  $p < 0,01$ ), а также больных с нарушением диастолической функции левого желудочка (с 43,3% до 30%,  $p < 0,05$ ). Терапия Лозапом Плюс в течение 12 недель сопровождалась уменьшением МА с  $56,7 \pm 1,1$  до  $9,0 \pm 0,5$  мг/л. Лозап Плюс показал метаболическую безопасность при оценке динамики показателей углеводного, липидного, азотистого и электролитного обмена. К 12-й неделе лечения отмечено повышение качества жизни больных.

**Заключение.** Лозап Плюс эффективный антигипертензивный препарат, обладающий кардио- и нефропротективным действием, который не вызывает метаболических нарушений и улучшает качество жизни больных АГ.

**Ключевые слова:** лозартан, гидрохлортиазид, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, микроальбуминурия, качество жизни.  
**РФК 2006; 1:18-24**

## Antihypertensive treatment with combined drug of losartan and hydrochlorothiazide

R.M. Linchak, K.M. Shumilova, A.D. Martinyuk, T.A. Gusaim, E.V. Semyonova, L.G. Zhirona, S.A. Boitsov  
National Pirogov medico-surgical centre of Roszdrav, Moscow

**Aim:** to evaluate efficiency and safety of the combined antihypertensive drug Lozap Plus (50 mg losartan, 12,5 mg hydrochlorothiazide) in patients with arterial hypertension (AH) of I-III grade with high and very high cardiovascular risk.

**Material and methods:** 30 patients with AH of I-III grade (13 men and 17 women aged  $51.9 \pm 1.9$ ) were observed. Patients received Lozap Plus (Zentiva, Czech Republic) 1 time in the morning during 12 weeks. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography, biochemical blood analysis were carried out, microalbuminuria (MA) was determined, quality of life was assessed.

**Results:** After 2 weeks of therapy decrease in office systolic blood pressure (BP) was observed, and after 4 weeks - in diastolic BP. After 12 weeks of treatment decrease in BP became more significant. Target systolic and diastolic BP was reached in 83.3% and 90% of patients respectively. Decrease in systolic BP was observed in 24 hrs. (from  $141.9 \pm 1.9$  to  $128.6 \pm 0.8$  mmHg,  $p < 0.001$ ), in daytime (from  $146.8 \pm 2.6$  to  $135.8 \pm 1.0$  mmHg,  $p < 0.01$ ) and in nighttime (from  $131.5 \pm 1.9$  to  $118.8 \pm 1.9$  mmHg,  $p < 0.001$ ). Diastolic BP also decreased: in 24 hrs. (from  $91.7 \pm 1.8$  to  $78.7 \pm 1.6$  mmHg,  $p < 0.05$ ), in daytime (from  $94.3 \pm 1.3$  to  $85.0 \pm 1.2$  mmHg,  $p < 0.05$ ) and in nighttime (from  $83.5 \pm 2.0$  to  $71.2 \pm 1.7$  mmHg,  $p < 0.01$ ). Daily variability of BP, time index of BP and morning BP rise (from  $37.6 \pm 2.0$  to  $23.9 \pm 1.9$  mmHg,  $p < 0.001$ ) reduced. Normalization of daily profile of BP was observed in the majority of patients after 12 weeks of Lozap Plus therapy. Treatment resulted in reduction of number of patients with myocardial hypertrophy (from 50% to 30%,  $p < 0.01$ ), and of patients with diastolic dysfunction of left ventricle (from 43.3% to 30%,  $p < 0.05$ ). Therapy with Lozap Plus during 12 weeks was followed by decrease in MA from  $56.7 \pm 1.1$  mg/l to  $9.0 \pm 0.5$  mg/l. Lozap Plus demonstrated metabolic safety by assessing carbohydrate, lipid, nitric and electrolyte blood parameters. Increase in quality of life was observed by week 12 of treatment.

**Conclusion:** Lozap Plus is efficient antihypertensive drug providing cardio- and nephroprotection, which doesn't cause metabolic disturbances and improves quality of life of hypertensive patients.

**Key words:** losartan, hydrochlorothiazide, arterial hypertension, myocardial hypertrophy, microalbuminuria, quality of life  
**Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:18-24**

С конца 50-х годов XX века, когда был синтезирован первый действительно обладавший антигипертензивным действием препарат хлортиазид, завершились десятки рандомизированных многоцентровых исследований, показавших, что применение диуретиков (Д), как и появившихся несколько позже бета-адреноблокаторов (БАБ), приводит не только к выраженному снижению уровня артериального давления (АД), но и к уменьшению сердечно-сосудистой летальности, частоты развития инсультов и инфарктов миокарда. С появлением «новых» классов антигипертензивных средств (АГС), таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция (АК), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) закономерно возникает вопрос о том, какие препараты наиболее эффективны как антигипертензивные средства, а также как они способны влиять на прогноз заболевания.

На рубеже прошлого и нынешнего столетия в результате многочисленных клинических исследований (CAPPP, Stop-Hypertension, NORDIL, INSIGHT, LIFE и др.) было показано, что антигипертензивная эффективность «старых» (Д и БАБ) и «новых» (иАПФ, АК, БАР) препаратов приблизительно одинакова. Однако влияние исследуемых классов АГС на прогноз заболевания не всегда было однозначным.

Проведенные исследования показали, что для достижения целевого уровня АД в большинстве случаев требуется применение 3 и даже 4 препаратов. Так, в крупнейшем испытании ALLHAT с общим числом участников более 43 тысяч в 62% случаев потребовалось назначение 2 и более антигипертензивных средств для достижения этой цели.

Результаты этих исследований нашли свое отражение в последних международных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ: Европейских обществ по гипертензии и кардиологии (2003) и Всероссийского научного общества кардиологов (2004) [5,13]. Тактика лечения больного с повышенным АД определяется такими параметрами, как уровень АД, наличие факторов риска, признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. При этом подчеркивается, что назначение комбинации АГС оправдано уже на первом этапе лечения заболевания, особенно при АГ II-III степени, наличии поражения органов-мишеней и ассоциированных состояний. Следует отметить, что в клинической практике у большинства пациентов присутствуют такие признаки, следовательно, комбинированная антигипертензивная терапия должна быть назначена в большинстве случаев верифицированной АГ.

Комбинация препаратов, снижающих АД, имеет ряд преимуществ перед монотерапией.

- Потенцирование гипотензивной эффективности за счет воздействия на разные пути патогенеза АГ.
- Усиление органопротективной эффективности в плане обратного ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в частности гипертрофии миокарда и микроальбуминурии.
- Уменьшение вероятности развития побочных эффектов за счет использования более низких дозировок препаратов при их комбинации, а также нивелирования активности контррегуляторных систем (например, диуретики предупреждают задержку натрия и жидкости, развивающуюся на фоне приема бета-блокаторов, при их совместном приеме).

Показано, что наибольшим потенциалом в комбинации с другими классами препаратов обладают диуретики.

В клинической практике наибольшее распространение получила комбинация иАПФ+Д или БАР+Д. Последняя обладает высокой универсальностью, что позволяет назначать ее практически любому пациенту, особенно в возрасте старше 45-50 лет, поскольку непосредственные механизмы действия указанных препаратов «перекрывают» наиболее значимые пути патогенеза АГ: активацию ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатической нервной (СНС) систем и увеличение объема циркулирующей плазмы. Воздействием на различные патогенетические механизмы объясняется и высокая гипотензивная активность такой комбинации, позволяющей достичь целевого уровня АД у 75-85% больных АГ. Сочетание этих препаратов позволяет нивелировать активацию контррегуляторных механизмов, неизбежно включающихся при терапии одним из них, что приводит к значительному уменьшению частоты побочных эффектов. В частности, БАР и иАПФ предупреждают гиперактивацию СНС и РАС, развивающуюся на фоне приема только диуретиков.

Преимуществом фиксированных комбинаций перед монотерапией является также повышение приверженности пациента к лечению за счет простоты назначения; уменьшение стоимости терапии.

В настоящее время появились первые данные рандомизированных исследований по сравнительной эффективности различных комбинаций антигипертензивных препаратов. Так, в недавно завершившемся испытании ASCOT совместное применение иАПФ и АК при лечении больных АГ показало лучшую эффективность по сравнению с комбинацией БАБ и Д. В этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

**Целью** настоящей работы стала оценка эффективности и безопасности приема комбинированного антигипертензивного препарата Лозап Плюс (с

фиксированными дозами лозартана 50 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг) у больных АГ I-III степени, имеющих высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

## Материал и методы

Обследовали 30 человек (13 мужчин и 17 женщин), средний возраст  $51,9 \pm 1,9$  лет с АГ, без клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС). АГ верифицировали при повышении АД более 140/90 мм рт. ст. У большинства пациентов (60%) была II степень гипертензии, у 26,7% - I степень и у 13,3% - III степень АГ. У всех больных был исключен симптоматический генез АГ. В течение 12 нед наблюдения все пациенты получали однократно утром препарат Лозап Плюс (Zentiva, Чехия).

Суточное мониторирование АД (СМАД) по стандартному протоколу осуществляли с помощью портативной системы TM-2421 (AND, Япония). Рассчитывали среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели систолического (САДсут, САДд и САДн соответственно) и диастолического (ДАДсут, ДАДд, ДАДн соответственно) АД. Производили расчет индекса времени (ИВ - процент значений АД, превышающих днем 140 мм рт. ст. для систолического АД и 90 мм рт. ст. - для диастолического и ночью - 120 мм рт. ст. для систолического и 80 мм рт. ст. - для диастолического) и вариабельности АД (ВАР - стандартное отклонение от средних значений) для всех временных интервалов. Кроме того, рассчитывали величину утреннего повышения (УП) и скорость утреннего повышения для САД и ДАД.

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате ACUSON SEQUOIA (США). Определяли толщину миокарда задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), конечный систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры ЛЖ, передне-задний размер левого предсердия (ЛП). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux (1977). Отношение ММЛЖ к площади поверхности тела определяли как индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Оценивали систолическую (по величине фракции выброса - ФВ) и диастолическую (по соотношению пиковых скоростей наполнения ЛЖ в фазы быстрого и медленного заполнения Е/А, времени изоволюмического расслабления миокарда) функции ЛЖ.

Для выявления скрытого поражения почек определяли микроальбуминурию (МА) с помощью тест-полосок. Микроальбуминурией считали концентрацию альбумина в моче от 20 до 200 мг/л.

Биохимическое исследование крови с определением концентраций холестерина, триглицеридов,

глюкозы, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, калия и натрия производили на аппарате «Spectrum» (США).

С помощью протокола «The Goeteborg Quality of Life Instrument» исходно, через 4 и 12 нед терапии изучали качество жизни исследуемых пациентов по балльной системе. Наилучшему качеству жизни соответствовало 15 баллов, наихудшему - 75.

## Результаты и обсуждение

**Динамика клинического артериального давления.** В течение всего наблюдения отмечалось устойчивое снижение как систолического, так и диастолического АД, причем уже через 2 нед терапии уменьшение САД стало достоверным (снижение со  $162,7 \pm 2,4$  до  $142,7 \pm 1,7$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ). Для диастолического АД значимые различия были выявлены через 4 нед терапии (уменьшение с  $95,5 \pm 1,9$  до  $81,1 \pm 1,3$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ). Через 12 нед лечения степень снижения АД была еще более значимой -  $130,9 \pm 1,5$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ) для систолического и  $76,6 \pm 1,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) для диастолического АД.

Помимо степени снижения АД, важным показателем эффективности гипотензивной терапии является процент достижения целевого уровня АД. Было отмечено, что лечение препаратом Лозап Плюс привело к снижению систолического АД до уровня 140 мм рт. ст. и ниже (для больных сахарным диабетом 130 мм рт. ст.) в 83,3% случаев. Достичь целевого уровня диастолического АД (90 мм рт. ст., а при сопутствующем сахарном диабете 80 мм рт. ст.) удалось у 90% больных, а при оценке этого параметра одновременно по САД и ДАД - в 80% случаев.

Наши данные еще раз подтвердили антигипертензивную эффективность сочетанного приема

**Таблица 1. Показатели суточного мониторирования АД у больных АГ на фоне терапии препаратом Лозап Плюс**

Показатель	Исходно	Через 12 нед	p
САДсут, мм рт. ст.	$141,9 \pm 1,9$	$128,6 \pm 0,8$	$< 0,001$
САДд, мм рт. ст.	$146,8 \pm 2,6$	$135,8 \pm 1,0$	$< 0,01$
САДн, мм рт. ст.	$131,5 \pm 1,9$	$118,8 \pm 1,9$	$< 0,001$
ДАДсут, мм рт. ст.	$91,7 \pm 1,8$	$78,7 \pm 1,6$	$< 0,05$
ДАДд, мм рт. ст.	$94,3 \pm 1,3$	$85,0 \pm 1,2$	$< 0,05$
ДАДн, мм рт. ст.	$83,5 \pm 2,0$	$71,2 \pm 1,7$	$< 0,01$
ВАРСАДсут, мм рт. ст.	$19,6 \pm 0,7$	$16,3 \pm 0,5$	$< 0,001$
ВАРДАДсут, мм рт. ст.	$17,1 \pm 0,4$	$14,9 \pm 0,2$	$< 0,01$
ИВСАДсут, %	$52,7 \pm 5,0$	$28,0 \pm 3,5$	$< 0,001$
ИВДАДсут, %	$60,3 \pm 4,2$	$29,7 \pm 2,8$	$< 0,001$
УПСАД, мм рт. ст.	$43,1 \pm 2,7$	$36,1 \pm 2,1$	$< 0,05$
УПДАД, мм рт. ст.	$37,6 \pm 2,0$	$23,9 \pm 1,9$	$< 0,001$

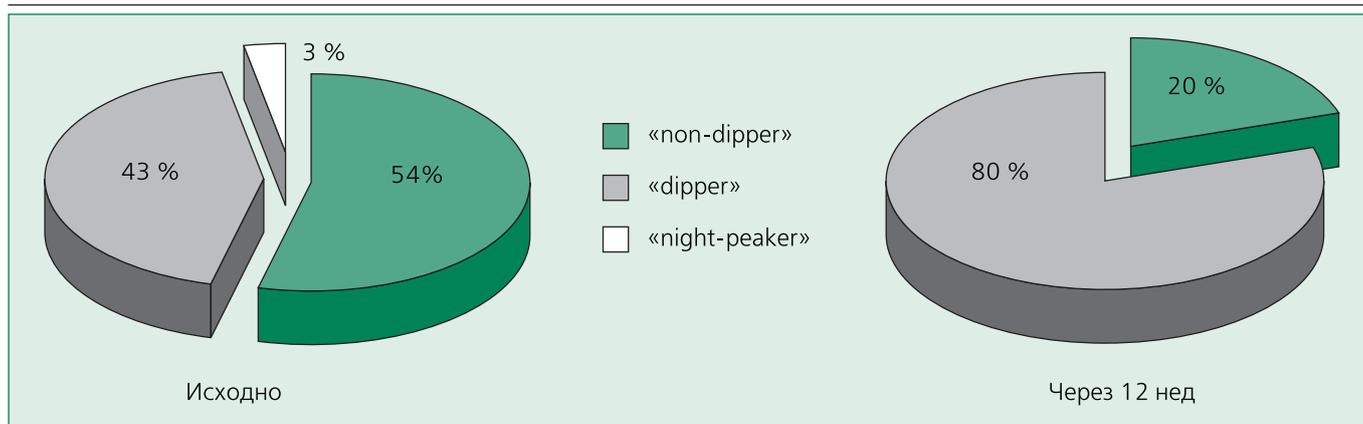


Рис. 1. Суточный профиль систолического АД у больных АГ исходно и через 12 нед терапии Лозапом Плюс.

лозартана (50 мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг), входящих в виде фиксированной комбинации в препарат Лозап Плюс, у больных АГ I-III степени. К настоящему времени результаты многочисленных рандомизированных исследований (CAPPP, LIFE, STOP – Hypertension, ALLHAT и др.) убедительно продемонстрировали преимущества комбинированной антигипертензивной терапии над монотерапией. Совместное применение БАР и Д целесообразно благодаря одновременному влиянию на различные механизмы повышения АД, в частности, лозартан подавляет активность РАС и СНС, а гидрохлортиазид, стимулируя натрийурез, уменьшает объем циркулирующей плазмы. В результате потенцируется гипотензивный эффект каждого из этих препаратов.

**Суточный профиль артериального давления.**

Не менее интересна оценка показателей суточного мониторирования АД на фоне терапии Лозапом Плюс (табл. 1). Результаты СМАД свидетельствуют о высоко достоверном снижении систолического АД за сутки (с  $141,9 \pm 1,9$  до  $128,6 \pm 0,8$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ), за день (с  $146,8 \pm 2,6$  до  $135,8 \pm 1,0$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ) и за ночь (с  $131,5 \pm 1,9$  до  $118,8 \pm 1,9$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). Подобная тенден-

ция наблюдается и в отношении диастолического АД: суточные значения ДАД уменьшились с  $91,7 \pm 1,8$  до  $78,7 \pm 1,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), дневные – с  $94,3 \pm 1,3$  до  $85,0 \pm 1,2$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) и ночные – с  $83,5 \pm 2,0$  до  $71,2 \pm 1,7$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ). Терапия препаратом Лозап Плюс привела к достоверному уменьшению таких показателей, как суточная вариабельность АД (САД - с  $19,6 \pm 0,7$  до  $16,3 \pm 0,5$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ , для ДАД – с  $17,1 \pm 0,4$  до  $14,9$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ) и индекс времени АД, характеризующий «нагрузку давлением» (с  $52,7 \pm 5,0$  до  $28,0 \pm 3,5$  % для САД и с  $60,3 \pm 4,2$  до  $29,7 \pm 2,8$  % - для ДАД,  $p < 0,001$ ). Отмечено также снижение величины утреннего повышения как систолического (с  $43,1 \pm 2,7$  до  $36,1 \pm 2,1$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ), так и диастолического АД (с  $37,6 \pm 2,0$  до  $23,9 \pm 1,9$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ).

В соответствии со значениями суточного индекса были определены варианты суточного профиля АД у обследуемых больных исходно и через 12 нед терапии Лозапом - Плюс (рис. 1,2). Обращает на себя внимание тот факт, что на момент включения в исследование нормальный тип суточного ритма САД, для которого характерно адекватное снижение этого показателя в ночные часы, – «dipper» регистрировался

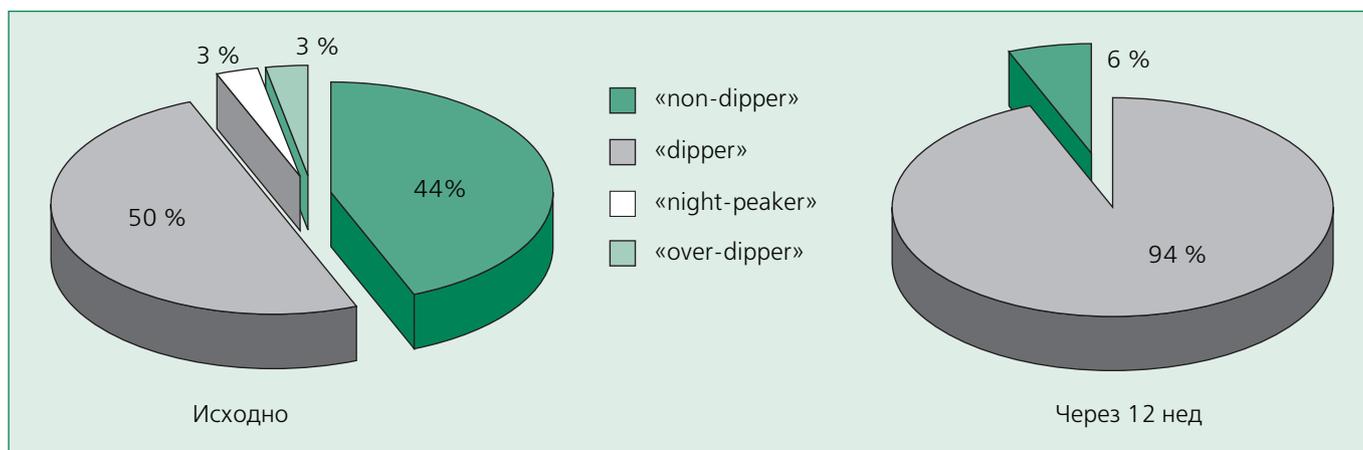


Рис. 2. Суточный профиль диастолического АД у больных АГ исходно и через 12 нед терапии Лозапом Плюс.

только у 43% испытуемых. Превалирующим является вариант «non-dipper» (54%) с недостаточным уменьшением САД ночью. У одного больного (3%) ночью регистрировались более высокие значения САД, чем днем, вариант «night-peaker». Через 12 нед терапии Лозапом Плюс у большинства обследуемых (80%) уже определялся нормальный тип суточного профиля САД – «dipper».

При анализе исходного суточного ритма диастолического АД только у половины пациентов определялось нормальное распределение этого показателя в течение дня и ночи – «dipper» (50%). В 44% регистрировался вариант «non-dipper», в 3% - «night-peaker» и еще в 3% - «over-dipper», для которого характерно чрезмерное снижение ДАД в ночное время. Через 12 нед терапии препаратом Лозап Плюс в подавляющем большинстве случаев (94%) суточный ритм нормализовался.

Эти данные представляются нам важными, поскольку к настоящему времени получены многочисленные доказательства высокой прогностической значимости некоторых показателей СМАД при АГ. В частности, были установлены прямые связи между среднесуточными значениями АД, повышенной вариабельностью и степенью поражения органов-мишеней (гипертрофия миокарда, ангиопатия сетчатки и нефропатия) [2,7,10]. Можно полагать, что выявленное в нашем исследовании положительное влияние препарата Лозап Плюс на исследуемые параметры СМАД позволит опосредованно повлиять и на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у больных АГ.

Получены убедительные доказательства неблагоприятной роли патологических типов суточного профиля АД не только в плане развития структурных изменений сердечно-сосудистой системы, но и ишемических поражений сердца и головного мозга [3,12]. Как показано в нашем исследовании, терапия препаратом Лозап Плюс сопровождается значитель-

Таблица 2. Показатели эхокардиографии у больных АГ на фоне терапии препаратом Лозап Плюс

Показатель	Исходно	Через 12 нед
КСР, мм	29,5±0,6	28,9±0,5
КДР, мм	48,8±0,8	47,7±0,7
ЛП, мм	39,4±0,7	38,1±0,7
ЗСЛЖ, мм	11,9±0,3	11,3±0,2
МЖП, мм	12,1±0,3	11,4±0,2
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	122,3±2,0	114,2±1,7
ФВ, %	65,7±0,8	67,2±0,9
Е/А	1,1±0,08	1,3±0,07
ВИВР, сек	73,1±3,3	75,3±2,3

Примечание. Здесь и в табл. 3 различия статистически незначимы.

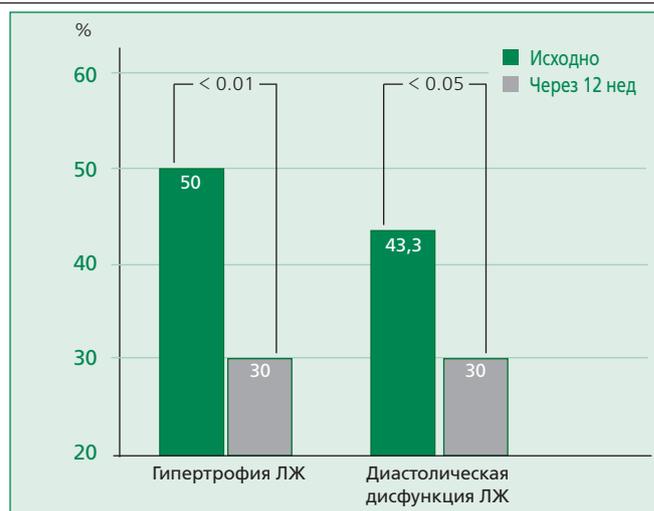


Рис. 3. Частота выявления гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у больных АГ исходно и через 12 нед терапии препаратом Лозап Плюс.

ным уменьшением частоты патологических вариантов циркадного ритма АД.

**Сердечная гемодинамика.** Практически все изучаемые параметры внутрисердечной гемодинамики, которые оценивались исходно и через 12 нед терапии препаратом Лозап Плюс, не выходили за рамки нормальных показателей (табл. 2). Исключением стали лишь исходные показатели толщины ЗСЛЖ ( $11,9 \pm 0,3$  мм) и МЖП ( $12,1 \pm 0,3$  мм), свидетельствовавшие о наличии гипертрофии миокарда ЛЖ, которая была выявлена у 50% пациентов (рис. 3). Высоким оказался и процент диастолической дисфункции ЛЖ – 43,3%.

На фоне лечения было отмечено достоверное уменьшение доли лиц с гипертрофией ЛЖ (с 50 до 30%,  $p < 0,01$ ), а также больных с признаками нарушения диастолической функции ЛЖ (с 43,3 до 30%,  $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание отчетливая тенденция к уменьшению толщины миокарда ЗСЛЖ (с  $11,9 \pm 0,3$  до  $11,3 \pm 0,2$  мм) и особенно МЖП (с  $12,1 \pm 0,3$  до  $11,4 \pm 0,2$  мм).

Фремингемское исследование показало, что гипертрофия миокарда ЛЖ является независимым предиктором неблагоприятного исхода при АГ. Наличие гипертрофии увеличивает риск развития инфаркта миокарда в 4 раза, инсульта – в 6-12 раз, сердечной недостаточности – в 14 раз. В связи с этим уменьшение гипертрофии миокарда ЛЖ может оправданно считаться отдельной стратегической целью терапии больных АГ. Наши данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата Лозап Плюс. Кроме того, Лозап Плюс способен улучшать и диастолическую функцию ЛЖ, которая во многом определяется величиной массы миокарда ЛЖ.

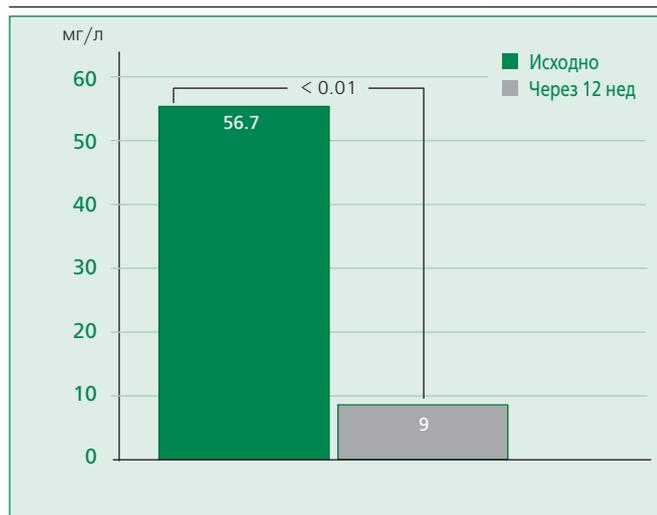


Рис. 4. Микроальбуминурия у больных с АГ исходно и через 12 нед терапии Лозап Плюс.

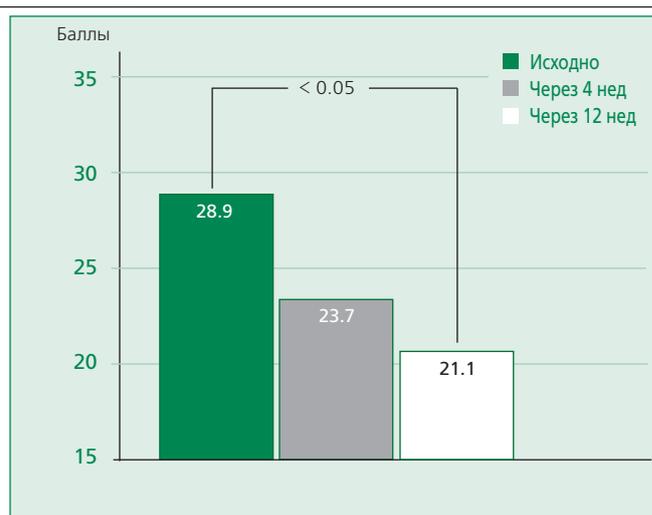


Рис. 5. Качество жизни по шкале «The Goeteborg Quality of Life Instrument» у больных с АГ исходно, через 4 и 12 нед терапии Лозап Плюс

**Микроальбуминурия.** Терапия препаратом Лозап Плюс в течение 12 нед сопровождалась отчетливым уменьшением степени альбуминурии с  $56,7 \pm 1,1$  до  $9,0 \pm 0,5$  мг/л (рис. 4).

Традиционно МА рассматривается в качестве наиболее раннего предиктора поражения почек при гипертонической болезни [1, 11]. Кроме того, показано, что МА у больных АГ имеет неблагоприятное прогностическое значение в плане развития сердечно-сосудистых событий [9]. В связи с этим способность препарата Лозап Плюс уменьшать альбуминурию при АГ, безусловно, свидетельствует о его важном влиянии на прогноз заболевания.

**Метаболический статус.** Исследование некоторых биохимических показателей углеводного, липидного, азотистого, пуринового и электролитного обменов показало, что на момент включения в исследование у больных наблюдались повышенные уровни глюкозы ( $6,1 \pm 0,2$  ммоль/л) и общего холестерина ( $5,8 \pm 0,1$  ммоль/л), тогда как средние значения других параметров не отличались от нормы (табл. 3).

Таблица 3. Показатели метаболического статуса у больных АГ исходно и на фоне терапии препаратом Лозап Плюс

Показатель	Исходно	Через 12 нед
Глюкоза, ммоль/л	$6,1 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,1$
Холестерин, моль/л	$5,8 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,1$
Триглицериды, моль/л	$2,4 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,1$
Креатинин, мкмоль/л	$93,9 \pm 3,3$	$89,5 \pm 2,3$
Мочевина, моль/л	$5,8 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,1$
Мочевая кислота, ммоль/л	$365,2 \pm 18,9$	$343,1 \pm 14,5$
Калий, ммоль/л	$4,4 \pm 0,08$	$4,4 \pm 0,07$
Натрий, ммоль/л	$142,2 \pm 0,6$	$141,2 \pm 0,7$

Высокие значения гликемии объяснялись наличием сахарного диабета у 16,6% пациентов. На фоне терапии препаратом Лозап Плюс была отмечена тенденция к уменьшению средних значений уровней глюкозы, холестерина, триглицеридов, креатинина и мочевой кислоты.

В нашем исследовании Лозап Плюс еще раз подтвердил «метаболическую нейтральность» блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана и небольшой (12,5 мг) дозы тиазидового диуретика гидрохлортиазида, что является немаловажным обстоятельством, особенно у лиц с сопутствующим сахарным диабетом, гиперурикемией и другими заболеваниями. Отчетливая тенденция к снижению гликемии на фоне терапии препаратом Лозап Плюс, по-видимому, обусловлена положительным влиянием лозартана на инсулинорезистентность, что также было продемонстрировано в исследовании LIFE. Блокада рецепторов к ангиотензину II лозартаном приводит к увеличению выработки инсулина (конкурентный антагонизм), снижению уровня окислации липидов и белков, повышению стимулированного инсулином периферического захвата глюкозы клетками, в том числе к повышению эффективности функционирования транспортера глюкозы GLUT 4, снижению продукции эндогенной глюкозы, а также повышению скорости ее окисления. Все эти механизмы лежат в основе компенсации БАР неблагоприятных метаболических сдвигов, которые потенциально могут развиваться на фоне приема Д.

**Качество жизни.** На момент включения в исследование средний балл по шкале «The Goeteborg Quality of Life Instrument» у пациентов составил  $28,9 \pm 1,1$  (рис. 5). Уже через 4 нед терапии препара-

том Лозап Плюс была отмечена тенденция к снижению этого показателя по сравнению с исходным значением, а к концу периода наблюдения средний балл составил  $21,1 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ).

С момента появления первых БАР многочисленными исследованиями была продемонстрирована их лучшая переносимость по сравнению с препаратами других классов, даже при сопоставимой антигипертензивной эффективности. Этот факт отражен в последних международных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [4,6,8,13]. Сочетание высокой эффективности, органопротективных свойств, прекрасной переносимости определяют улучшение качества жизни больных АГ при лечении препаратом Лозап Плюс.

Этот факт следует иметь в виду, поскольку положительное влияние лекарственного средства на каче-

ство жизни повышает доверие больного к терапии и, следовательно, становится залогом его эффективно-го влияния на уровень АД, обратное ремоделирование, состояние сердечно-сосудистой системы и прогноз жизни пациента.

Таким образом, наши исследования показали, что препарат Лозап Плюс является высоко эффективным комбинированным средством, позволяющим достичь целевого уровня АД и нормализации суточного профиля АД более чем у 80% больных АГ. Он уменьшает частоту встречаемости гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у больных АГ уже через 12 нед лечения. Препарат обладает выраженной нефропротективной активностью при АГ, не вызывает метаболических нарушений и улучшает качество жизни пациентов с АГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Литвин А.Ю. Гипертоническая болезнь и микроальбуминурия. Кардиология 1996; 6, 9: 74-81.
2. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Р., Варакин Ю.А. Вариабельность артериального давления (по данным суточного мониторирования) при мягкой артериальной гипертонии. Тер. архив 1994; 8: 70-73.
3. Рунихина Н.К., Рогоза А.Н., Вихерт О.А. Суточный профиль артериального давления и структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при начальной стадии гипертонической болезни. Тер. Архив 1997; 4: 39-42.
4. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. Российские рекомендации. Комитет ВНОК. Секция артериальной гипертонии. М, 2001.
5. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. Российские рекомендации. Комитет ВНОК. Секция артериальной гипертонии. М, 2004.
6. Chobanian A. V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
7. Devereux R.B., Pickering T.G., Harshfield G.A. et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regular recurring stress. Circulation 1998; 68: 447-76.
8. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151–183.
9. Ljungman S., Wikstrand J., Hartford M. et al. Urinary albumin excretion a predictor of risk of cardiovascular disease. A prospective 10-year follow-up of middle-aged nondiabetic normal and hypertensive men. Am. J. Hypertens. 1996; 9, 8: 770-8.
10. Meredith P.A., Perloff D., Mancia G. et al. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. Blood Press. 1995; 4: 5-11.
11. Palatini P., Pessina A.C., Graniero G.R. et al. The relationship between overweight, life style and casual and 24-hour pressures in a population of male subjects with mild hypertension. The results of the harvest study. G. Ital. Cardiol. 1995; 25, 8: 977-89.
12. Staessen J., Fagard R., Lijnen P. Reference values for ambulatory blood pressure: a metaanalysis. Ibit. 1990; 8, 6: 67-9.
13. 2003 European Society of hypertension – European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003; 21: 1011 – 53.