

Оцінка ефективності, безпеки застосування лосартану калію у дорослих з артеріальною гіпертензією

А.П. КАЗМІРЧУК, Г.В. МЯСНИКОВ, О.С. КОЛІСНИК

В статті представлені результати дослідження застосування препарату групи блокаторів рецепторів ангіотензину II (лосартан калію) у 126 хворих з артеріальною гіпертензією 12 ст. Визначено особливості лабораторних показників крові та сечі таких хворих, основних показників гемодинаміки. На підставі отриманих даних запропоновані шляхи оптимізації застосування препаратів цієї групи. Встановлено, що призначення в складі антигіпертензивної терапії лосартану калію сприяє регресії гіпертрофії лівого шлуночка, зниженню мікроальбумінуриї, попередженню появи маркерів ушкодження нирок і серцево-судинних ускладнень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, блокатори рецепторів ангіотензину II, швидкість клубочкової фільтрації, мікроальбумінурия, гіпертрофія лівого шлуночку.

Надзвичайна роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у регуляції багатьох параметрів гомеостазу серцево-судинної системи стала основою для визначення фармакологічних мішеней і створення препаратів, дія яких спрямована на попередження або гальмування розвитку патологічних процесів, що ініціюються активацією РААС. Негативні ефекти РААС пов'язані з кінцевим продуктом каскаду реакцій, що виникають при її активації ефекторним пептидом ангіотензин II. Збільшення рівня ангіотензину II асоціюється з розвитком артеріальної гіпертензії (АГ) та інших серцево-судинних ситуацій. На сьогодні РААС розглядається як двокомпонентна система. Майже всі відомі ефекти, пов'язані з її активацією і збільшенням рівня ангіотензину II, реалізуються через рецептори AT₁. Завдяки наявності, окрім РААС системного кровообігу, тканинного її компонента РААС бере найактивнішу участь у розвитку таких процесів, як гіпертрофія і фіброз міокарда. Стимуляція AT₁-рецепторів судин призводить до вазоконстрікції і гіпертрофії їх стінки. Тому застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) є перспективним щодо можливостей попередження й гальмування розвитку патологічних процесів, обумовлених активацією РААС [1, 2, 3, 4, 10].

Блокатори рецепторів ангіотензину II шляхом конкретної взаємодії з AT₁-рецепторами блокують ефекти ангіотензину II незалежно від його походження. Їх вважають одним із пріоритетних класів антигіпертензивних препаратів першої лінії. В Україні застосовуються кілька синтетичних непептидних селективних блокаторів рецепторів ангіотензину II. За хімічною структурою це біфенілові тетразоли (лозартан, ірбесартан, кандесартан),

небіфенілові тетразоли (тelmісартан), небіфенілові нететразоли (епросартан) і негетероциклічні сполуки (валсартан). За наявності такої кількості препаратів природно виникає потреба враховувати еквівалентність їх ефектів, впливу на проміжні й кінцеві точки, переносимість [6, 7, 13].

Для всіх сартанів закономірний високий афінітет до ангіотензинових receptorів. Він у тисячі разіввищий, ніж в ангіотензину II. Утім серед представників БРА в лозартану афінітет до receptorів ангіотензину в кілька разіввищий, ніж в інших БРА, що забезпечує його пролонговану дію і практично виключає взаємодію ангіотензину II з receptorами. Це не єдина перевага лозартану над іншими БРА. Він належить до небагатьох представників цього класу, вплив на кінцеві і проміжні точки яких доведено у великих дослідженнях [3, 4, 5, 8, 9, 13, 14, 15, 16].

Дані дослідження LIFE доводять, що лозартан при однаковому зниженні артеріального тиску (АТ) зменшує ризик розвитку всіх серцево-судинних захворювань на 13%, інсульту – на 25% ефективніше, ніж атенолол [7, 10, 11, 12]. У субдослідженнях встановлено, що у пацієнтів з ізольованою систолічною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) терапія лозартаном асоціювалася зі зменшенням сумарної частоти кардіоваскулярної смерті, нефатальних інсультів та інфарктів міокарда на 25%, кардіоваскулярної смерті – на 46%, фатального й нефатального інсульту – на 40%, загальної летальності – на 28%. Серед позитивних ефектів лозартану – протекторна дія, вплив на регрес ГЛШ, зменшення частоти пароксизмів фібриляції передсердь, потовщення стінок сонної артерії, покращення функцій ендотелію. Показано, що БРА зберігають когнітивну функцію за допомогою механізму, незалежного від антигіпертензивного ефекту [8, 13, 11].

Нещодавно серед препаратів лозартану на фармацевтичному ринку України з'явився новий препарат Лотар, виробництва «Алкалоїд АД-Скоп'є» (Республіка Македонія) в таблетках по 50 и 100 мг. Показаннями до застосування даного препарату є: ессенціальна гіпертензія; зниження ризику розвитку інсульту при АГ і ГЛШ, що підтверджено ЕКГ; лікування захворювань нирок у пацієнтів з АГ та цукровим діабетом II типу з протеїнурією $> 0,5$ г/добу.

Лосартан калію селективно зв'язується з AT1–реceptorом. В умовах *in vitro* і *in vivo* Лосартан калію і його фармакологічно активний метаболіт – карбоксильна кислота, блокують всі фізіологічно значущі ефекти ангіотензину II незалежно від джерела або шляху синтезу. Лосартан калію не зв'язує і не блокує receptorи інших гормонів і іонні канали, не інгібує АПФ. При прийомі лосартану калію відбувається видалення негативних ефектів ангіотензину II на секрецію реніну, що збільшує плазмову активність реніну. Проте антигіпертензивна активність і зниження концентрації альдостерону плазми зберігаються, що

вказує на ефективну блокаду рецепторів ангіотензину II. Активний метаболіт лосартану калію у 10–40 разів активніший, ніж сам лозартан в однакових кількостях. Після перорального прийому лосартан калію добре всмоктується і системна біодоступність становить приблизно 33%. Середні пікові концентрації лозартану і його активного метаболіту досягаються відповідно через 1 годину і 3-4 години. Зв'язок лосартану калію з білками крові, переважно з альбуміном становить понад 99%, що забезпечує стійкий гіпотензивний ефект у пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю, які отримують лікування гемодіалізом. Виведення лозартану і його метаболітів відбувається з жовчю і сечею.

При оцінці ефективності дії антигіпертензивного препарату найбільше значення для конкретної популяції мають дослідження, виконані саме на цій популяції, оскільки її особливості можуть впливати на ефекти препарата. Вищеперераховані властивості препарату визначили його патогенетичну обґрунтованість в лікуванні дорослих з АГ в умовах нашої країни.

Метою дослідження була оцінка ефективності і безпеки препарату лозартану калію у лікуванні дорослих з АГ.

Матеріали і методи

Дослідження виконувалось на базі Головного військово- медичного клінічного ордена Червоної зірки центру – «ГВКГ» і Міської клінічної лікарні №3 м. Києва. Об'єктом дослідження стали 126 хворих з АГ 1-2 ст. віком від 18 до 75 років. Серед них 72 пацієнта чоловічої статі (57,1%) і 54 жіночої статі (42,9%). Всі пацієнти залежно від стадії АГ були розподілені на 2 групи: I група – 59 пацієнтів віком від 18 до 75 років з АГ 1 ст. (Систолічний АТ (САТ), мм рт.ст 140–159; Діастолічний АТ (ДАТ), мм рт.ст. 90–99); II група – 67 пацієнтів віком від 18 до 75 років з АГ 2 ст.(САТ, мм рт.ст 160-179; ДАТ, мм.рт.ст. 100–109). Давність захворювання склала від 6 місяців до 17 років. Обтяжена спадковість у вигляді АГ у членів родини документована нами у 77% випадків.

Таблиця 1
Клінічна характеристика обстежених

Показник	Групи	
	I	II
Чоловіки, абс./%	30/50,9	42/62,7
Жінки, абс./%	29/49,1	25/37,3
Тривалість АГ, роки	4,7±0,5	10,1±0,2
САТ, мм рт.ст.	148,7±1,1	166,3±1,5
ДАТ, мм рт.ст.	92,5±0,2	102,4±1,7
Звичка куріння,%	49,1	53,7
Спадковість з АГ,%	72,9	80,6
Холестерин >5,2 ммоль/л,%	76,3	88,1
ГЛШ,%	–	53,7
ІММ, г/м ²	119,4±4,2	145,8±10,2

Всім пацієнтам призначали перорально лосартан калію 50 мг на добу пацієнтам I групи і 100 мг на добу – пацієнтам II групи незалежно від прийому їжі протягом 3-х місяців.

За даними ехокардіографічного і електрокардіографічного обстеження суттєвих відхилень у пацієнтів I групи не зареєстровано, окрім мінімальної діастолічної дисфункції, на відміну від пацієнтів II групи 53,7% яких мали ГЛШ. Збільшення рівня загального холестерину у сироватці крові зареєстровано у 76,3% пацієнтів I групи і у 88,1% пацієнтів II групи відповідно. До початку лікування результати дослідження продемонстрували, що Мікроальбумінурію (МАУ) визначали у 28 (41,8%) пацієнтів II групи, рівень якої в середньому склав 156 ± 12 мг/добу. Гіперфільтрація (збільшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)) реєструвалась у 16,9% пацієнтів I групи – в середньому $126,4 \pm 10,3$ мл/хв. У інших представників ШКФ знаходилась у межах фізіологічних значень. У 44,8% пацієнтів II групи документовано зниження ШКФ: в середньому до $74 \pm 5,2$ мл/хв.

За результатами біохімічного дослідження крові встановлено, що у більшості пацієнтів I і II групи такі показники, як вміст загального білка, креатиніну, сечовини, глюкози, білірубіну, рівень а-амілази, ферментів АЛТ і АСТ, калію, натрію до лікування були у межах фізіологічної норми. У 21 пацієнта (16,7%) I і II групи відмічалось збільшення рівня креатиніну.

Динамічне спостереження за хворими, які отримували лосартан калію показало, що регулярний прийом препарату привів до нормалізації АТ у 79,7% пацієнтів I групи. Серед них 20,3% потребувало збільшення дози лосартан калію через 4 тижні прийому до 100 мг на добу. Стійкий антигіпертензивний ефект препарату продемонстрували 67,2% пацієнта II групи ($p\chi^2 < 0,05$). Дані наведені у таблиці 2. В цілому у більшості пацієнтів з АГ призначення лікування викликало стійкий гіпотензивний ефект вже на 3–4 тижні від початку терапії.

Таблиця 2

Динаміка артеріального тиску

Групи	До лікування		Через 3 місяця лікування	
	↑АТ	N AT	↑АТ	N AT
I (n=59)	59		12	47*
II (n=67)	67		22	45*

Примітка: * – достовірність розбіжностей $p\chi^2 < 0,05$ з до лікування.

Через 3 місяці прийому лосартану калію у II групі виявлено, що ліквідація МАУ зареєстрована у 12 хворих, зниження МАУ до $93,1 \pm 9,6$ мг/добу у

6 хворих ($p<0,05$), а збереження МАУ у 10 пацієнтів. При цьому інші показники аналізів сечі, в тому числі мікроскопічного осаду істотно не змінювалися. Концентрація калію у сироватці крові під час лікування не змінювалася у 95,2% хворих, транзиторне незначне підвищення зареєстровано у 4,8% хворих. Під впливом лікування показники азотовидільної функції нирок залишалися стабільними. При застосуванні лосартану калію у жодного пацієнта не відмічалось зниження АТ нижче фізіологічних значень. Застосування препарату у пацієнтів I та II груп негативно не впливало на показники ехокардіографічного і електрокардіографічного обстеження, навпаки – підтримувало показники серцевої діяльності на фізіологічному рівні. ЧСС залишалася стабільною – до призначення лікування ($74,2\pm2,0$ уд./хв.) і під час прийому препарату ($71,5\pm1,8$ уд./хв.). У 66,7% пацієнтів II групи з числа тих, хто до початку лікування мав ГЛШ, на фоні прийому препарату достовірно зменшились товщина задньої стінки лівого шлуночка та товщина міжшлуночкової перетинки. Дані наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Динаміка показників ЕХО-КГ

Показники	ІІ група		
	до лікування	через 1 місяць	через 3 місяця
ТЗСЛШ,мм	$11,2\pm0,3$	$11,0\pm0,3$	$10,3\pm0,2^*$
ТМШП,мм	$11,3\pm0,3$	$11,1\pm0,4$	$10,5\pm0,1^*$
ММЛШ,г	$285,6\pm25,2$	$271,0\pm20,4$	$263,8\pm18,3$
ІММ,г/м ²	$145,8\pm14,2$	$137,6\pm12,3$	$124,5\pm10,6$

Примітка: * – достовірність розбіжностей $p<0,05$ до лікування

Динаміка показників загального аналізу крові продемонструвала, що 3-х місячне застосування лосартану калію не викликало патологічних змін з боку показників загального аналізу крові у досліджуваних пацієнтів.

Динамічне спостереження за хворими II групи, показало, що більш високий АТ потребує призначення комбінованої антигіпертензивної терапії: БРА+діуретик, або БРА+блокатор кальцієвих каналів (БКК).

Позитивна динаміка лабораторних показників і АТ знайшла відображення у поліпшенні загального самопочуття хворих: зменшилася втомлюваність, роздратованість, покращився сон, поліпшилися когнітивні функції.

Динамічне спостереження за хворими на амбулаторному етапі здійснювалось за загальноприйнятою схемою. Особлива увага приділялась контролю АТ, а також переносимості і безпеці призначеної терапії.

Таким чином висока ефективність лікування зареєстрована у 79,7% пацієнтів I групи і у 67,2% пацієнтів II групи. Помірна ефективність лікування відмічена у 20,3% пацієнтів I групи і у 32,8% пацієнтів II групи відповідно.

При призначенні лікування у 7 хворих відмічались транзиторні побічні реакції. На фоні прийому лосартану калію у 5 пацієнтів зафіксовано нетривале швидкоминуче запаморочення; у 2 пацієнтів відмічена реакція у вигляді фоточутливості. Призначення лосартану калію не викликало негативних змін з боку серцево-судинної, дихальної і репродуктивної систем, шлунково-кишкового тракту. Оцінка переносимості препаратору документована нами як добра. Пацієнти відмічали зручність застосування препаратору. Випадків припинення лікування у обстежених не було.

Висновки

1. Встановлена висока ефективність, безпека і добра переносимість препаратору лосартану калію у лікуванні дорослих з АГ 1-2 ст.
2. Монотерапія препаратором лосартан калію в дозі 50–100 мг на добу забезпечує тривалий антигіпертензивний ефект у 79,7% пацієнтів з АГ 1 ст. і у 67,2% пацієнтів з АГ 2 ст.
3. Застосування препаратору лосартан калію в лікуванні дорослих з АГ 1-2 ст. сприяє регресії гіпертрофії лівого шлуночка, зниженню мікроальбумінурії, попередженню появи маркерів ушкодження нирок і серцево-судинних ускладнень, оберігаючи органи–мішені від негативного впливу і наслідків АГ.
4. Транзиторні побічні ефекти при застосуванні лосартан калію відмічені у 5,6% пацієнтів.
5. 20,3% пацієнтів з АГ 1 ст. і 32,8% пацієнта з АГ 2 ст. потребують призначення комбінованої антигіпертензивної терапії – Лосартан калію +діуретик або Лосартан калію +БКК.

Література

1. Иванов Д.Д. Лекции по нефрологии / Д.Д. Иванов. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010 – 200 с.
2. Рекомендаций Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К, 2008. – 57 с.
3. Смирнов А.В. Проренин и ренин – новые мишени для рено- и кардиопротективной терапии / А.В. Смирнов, К.А. Смирнов // Нефрология. – 2009. – № 1. – С. 15–20.
4. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек / А.В. Смирнов, Н.Н. Петрищев, И.Ю. Панина и [др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 6. – С. 25–30.
5. Agabiti-Rosei E. Effects of antihypertensive treatment on small artery remodeling / E. Agabiti-Rosei, A.M. Heagerty, D. Rizzoni // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 1107–1114.

6. Efficacy and safety of losartan 100 mg or losartan 100 mg plus hydrochlorothiazide 25 mg in the treatment of patients with essential arterial hypertension and CV risk factors: observational, prospective study in primary care / G. Bonner, W. Smolka, C. Jung et al. // Curr. Med.Res. Opin. – 2009. – Vol. 25. – P. 981–990.
7. Уменьшение гипертензивной гипертрофии левого желудочка в условиях терапии лозартаном по сравнению с атенололом / R.B. Devereux, B. Dahlof, E.Gerdts et al. // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 4. – С. 36–41.
8. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in predominantly male population: prospective cohort analysis / N. Li, A. Lee, R. Whitmer et al. // BMJ. – 2010 (online first).
9. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker central aortic pressure in hypertensive patients / Y. Matsui, K. Eguchi, M. O'Rourke et. al. // Hypertension. – 2009. – Vol.54. – P. 716–723.
10. Miyata T. Renoprotection of angiotensin receptor blockers: beyond blood pressure lowering/ T. Miyata, C. van Ypersele de Strihou // Nephr., Dialys., Transpl. – 2006. 21 (4). – P. 846–849.
11. Parekh R.S. Cardiovascular complications in pediatric end-stage renal disease / R.S. Parekh, S.S. Giddin // Pediatr. Nephrol. – 2005. – 20 (2). – P. 125–131.
12. Schiepatti A. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implication/ A. Schiepatti, G. Remuzzi // Kidney Int. – 2005. – suppl. 98. – S. 7–10.
13. CORD: Comparison of Recommended Doses of ace inhibitors and angiotensin II receptor blockers / J. Spinar, J. Vitovec, M. Soucek et al. // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol.8(4). – P. 63–70.
14. Analysis of published economic evaluations of angiotensin receptor blockers / D. Theodoratou, N. Maniadakis, V. Fragoulakis, E. Stamouli // Hellenic J. Cardiol. – 2009. – Vol. 50. – P. 105–118.
15. Chronic kidney disease in adults – UK guidelines for identification, management and referral / R. Vanholder // Nephr., Dialys., Transpl. – 2006. 21 (7). – P. 1776–1777.
16. Role of urinary screening programmes in children in the prevention of chronic kidney disease / H.K.Yap, C.M. Quek, Q. Shen et al. // Ann. Acad. Med.Singapore. – 2005. – Vol. 34. – P. 3–7.

Оценка эффективности, безопасности применения препарата лозартана калия у взрослых с артериальной гипертензией

А.П. КАЗМИРЧУК, Г.В. МЯСНИКОВ, О.С. КОЛЕСНИК

В статье представлены результаты исследования применения препарата группы блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан калия) у 126 больных с артериальной гипертензией 12 ст. Определены особенности лабораторных показателей крови, мочи таких больных, основных показателей гемодинамики. На основе полученных данных предложены пути оптимизации применения препаратов этой группы. Установлено, что назначение в составе антигипертензивной терапии препарата способствует регрессии гипертрофии левого желудочка, снижению микроальбуминурии, предупреждению появления маркеров повреждения почек и сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов ангиотензина II, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка.

Evaluation efficiency of safe use losartan potassium in adult with arterial hypertension

A.P. KAZMIRCHUK, G.V. MYASNIKOV, O.S. KOLESNIK

The article presents the study results of the drug angiotensin II receptor blockers losartan potassium in 126 patients with hypertension stage 1-2. The laboratory measurement features of blood and urine and the main indicators of hemodynamics were determined in such patients. Based on these data have been proposed optimal use methods of drugs in this group. Found that a prescription, consisting of antihypertensive therapy promotes regression of left ventricular hypertrophy, microalbuminuria reduction, prevention of renal damage markers and cardiovascular complications.

Key words: hypertension, angiotensin II receptor blockers, glomerular filtration rate, microalbuminuria, left ventricular hypertrophy.

УДК 616.8-008.6:355

Клінічне значення холтерівського моніторування артеріального тиску в диференційній діагностиці артеріальної гіпертензії і клінічної стадії та дисфункції вегетативної нервової системи за гіпертензивним типом

P.B. КОЗІН, Н.М. СИДОРОВА,
С.В. СОФІЄНКО, М.Ф. СТЕФАНЮК

У статті наведено дані холтерівського моніторингу артеріального тиску (АТ) хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) I клінічної стадії та хворих на дисфункцію вегетативної нервової системи за гіпертензивним типом (ДВНС-ГТ) та на їх підставі запропоновано заходи із диференціальної діагностики цих двох станів, що мають схожу клінічну картину за відсутності ураження органів-мішеней.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, дисфункція вегетативної нервової системи, холтерівський моніторинг, артеріальний тиск

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) – розповсюджене хронічне захворювання, яке займає провідне місце у структурі непрацездатності, інвалідизації та смертності населення. За даними Головного військового медичного управління (ГВМУ) Міністерства оборони України (МОУ), гіпертонічна хвороба (ГХ) у структурі