

**ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ЛОЗАРТАНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКОМ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

*Проведена оценка длительной терапии лозартаном (одним и в комбинации с гидрохлортиазидом) и амлодипином в лечении артериальной гипертензии. При сопоставимом антигипертензивном эффекте терапия лозартаном и его комбинацией с гидрохлортиазидом превосходит амлодипин в отношении регресса гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [3], в том числе за счет воздействия на развитие миокардиального фиброза [4]. Для дигидропиридиновых АК в последних рекомендациях сохранились все показания (изолированная систолическая АГ, пожилой возраст, стенокардия, атеросклероз периферических артерий, беременность) и добавилось новое - ГЛЖ. При наличии у больного ГЛЖ врач с равным основанием может выбрать и назначить иАПФ, АРА и дигидропиридиновые антагонисты кальция [5]. Однако в настоящее время нет данных сравнительных исследований о влиянии АРА и АК на регресс ГЛЖ. Цель исследования - изучить влияние длительной терапии лозартаном и его комбинации с гидрохлортиазидом (ГХТ) в лечении больных АГ.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, блокаторы рецепторов к ангиотензину.

Современные требования к антигипертензивной терапии включают в себя не только нормализацию АД, но и обеспечение органопротективного действия [1]. В последних Европейских рекомендациях по АГ [2] указано, что иАПФ и антагонисты АТ1 рецепторов ангиотензина II (АРА), возможно, более эффективны в отношении регресса гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [3], в том числе за счет воздействия на развитие миокардиального фиброза [4]. Для дигидропиридиновых АК в последних рекомендациях сохранились все показания (изолированная систолическая АГ, пожилой возраст, стенокардия, атеросклероз периферических артерий, беременность) и добавилось новое - ГЛЖ. При наличии у больного ГЛЖ врач с равным основанием может выбрать и назначить иАПФ, АРА и дигидропиридиновые антагонисты кальция [5]. Однако в настоящее время нет данных сравнительных исследований о влиянии АРА и АК на регресс ГЛЖ.

Цель исследования - изучить влияние длительной терапии лозартаном и его комбинации с гидрохлортиазидом (ГХТ) в лечении больных АГ.

Материал и методы исследования. В исследование включены 52 больных АГ I-II ст. с ГЛЖ поданным ЭХО-КГ (25 женщин и 27 мужчин, средний возраст  $52,7 \pm 1,2$  года). Критерии исключения: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, заболевания почек, нарушение функции печени, ангионевротический отек в анамнезе. Больные распределены в две группы: группа лозартана - 34 больных, 17 из которых из-за недостаточной эффективности монотерапии лозартаном в дозе 50 или 100 мг/сут в течение 4-х нед были переведены на прием комбинированного препарата, содержащего 50 мг лозартана и 12,5 мг ГХТ; группу амлодипина - 18 больных, 10 из которых через 4 нед терапии из-за недостаточного антигипертензивного эффекта доза амлодипина была увеличена с 5 до 10 мг. Исследуемые препараты пациенты принимали утром в одно и тоже время. Группы больных были сопоставимы по большинству исходных показателей.

Оценка структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ проводилась методом эхокардиографии (Эхо-КГ) с определением размеров полостей, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>). За ГЛЖ принимались ИММЛЖ >100 г/м<sup>2</sup> у женщин и >120 г/м<sup>2</sup> у мужчин. Ремоделирование ЛЖ оценивали по относительной толщине стенок (ОТС) ЛЖ - отношению суммы ТМЖП и ТЗС к конечно-диастолическому размеру (КДР) ЛЖ. За норму считали показатель  $ОТС < 0,45$ . Выделяли следующие виды ремоделирования: концентрическое ремоделирование: нормальный индекс ИММЛЖ и  $ОТС > 0,45$ ; эксцентрическая гипертрофия: увеличение ИММЛЖ и  $ОТС > 0,45$ ; эксцентрическая гипертрофия: увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета компьютерных программ Statistica 5.5 for Windows. При проведении параметрического анализа использовались t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде  $M \pm t$ , различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе влияния монотерапии лозартаном в дозе 50 мг/сут на уровень АД выявлено статистически значимое снижение САД на  $15,1 \pm 2,4$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), ДАД на  $8,9 \pm 1,7$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Нормализация АД произошла у 50% больных. При недостаточном снижении АД на фоне монотерапии лозартаном эффект последнего усиливался при добавлении ГХТ, что увеличило число больных, достигших нормализации АД с 50 до 75%. Анализ влияния монотерапии амлодипином (средняя доза 8 мг/сут) у 15 больных выявил снижение АД на  $24,1 \pm 3,6 / 15,2 \pm 2,3$  мм рт.ст., ( $p < 0,01$ ) и его нормализацию у 9 из 15 больных (60%). Таким образом, под действием монотерапии лозартаном, его комбинации с ГХТ и монотерапии амлодипином произошло существенное снижение САД и ДАД, что показала сходную антигипертензивную эффективность двух типов терапии.

Монотерапия лозартаном и его комбинацией с ГХТ привела к достоверному уменьшению ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗС ЛЖ, КДР ЛЖ, что сопровождалось уменьшением ОТС ЛЖ и улучшением его геометрии. Снижение ИММЛЖ происходило за счёт уменьшения толщины как ЗС ЛЖ ( $p < 0,01$ ), так и МЖП ( $p < 0,05$ ). Таким образом, терапия лозартаном и его комбинацией с ГХТ привела к регрессу ГЛЖ у всех больных, нормализации геометрии ЛЖ - у 33% больных. Из 24 больных с концентрической ГЛЖ у 25% больных произошла нормализация ИММЛЖ и геометрии ЛЖ, у 17% больных ГЛЖ стала эксцентрической, у 4% - перешла в концентрическое ремоделирование, у 54% - осталась без изменений. Из 9 больных с исходной эксцентрической ГЛЖ у 56% больных произошла нормализация ИММЛЖ и геометрии ЛЖ, у 11% - перешла в концентрическое ремоделирование, у 33% - осталась без изменений. Не выявлено зависимости между уменьшением ИММЛЖ и снижением АД.

Терапия амлодипином привела к достоверному уменьшению ТЗС и ИММЛЖ. Уменьшение ИММЛЖ произошло у 13 больных (86,7%), из них у 26,7% - более чем на 10% (преимущественно за счёт уменьшения КДР). Уменьшение ОТС выявлено у 10 больных, увеличение - у 5 больных, нормализация ИММЛЖ и геометрии ЛЖ - у 3. При корреляционном анализе динамики ИММЛЖ на фоне терапии амлодипином выявлена её связь с уменьшением КДР ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, терапия амлодипином привела к регрессу ГЛЖ преимущественно за счёт уменьшения КДР, что не сопровождалось нормализацией геометрии ЛЖ.

При сравнительном анализе структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ на фоне различных типов терапии было выявлено, что терапия лозартаном и его комбинация с ГХТ в большей степени уменьшали ИММЛЖ (12,0% против 6,7%;  $p < 0,01$ ), относительную толщину стенок, чем терапия амлодипином. Таким образом, терапия лозартаном оказывала более выраженный кардиопротективный эффект, чем терапия амлодипином.

Единственный побочный эффект, потребовавший отмены препарата, состоял в появлении выраженных отёков голеней и кожного зуда на 8-й день приёма 5 мг амлодипина. У другого больного отмечалось появление слабости, чувства жара и головной боли через 2 ч после приёма амлодипина в течение 3-х недель, которые постепенно уменьшались и не требовали прекращения терапии. На фоне приёма лозартана и комбинации лозартана с ГХТ побочных эффектов не наблюдалось.

Отсутствие корреляционной зависимости между регрессом ГЛЖ и динамикой АД в данном исследовании позволяет сделать вывод, что лозартан специфически воздействует на факторы, участвующие в развитии ремоделирования сердца при АГ, в том числе на его нейрогуморальное звено.

Таким образом, при сопоставимом антигипертензивном эффекте терапия лозартаном и его комбинацией с ГХТ превосходит амлодипин в отношении регресса гипертрофии, улучшения геометрии и диастолической функции ЛЖ, что подтверждает наличие у лозартана дополнительных кардиопротективных свойств за счет блокады активности ренин - ангиотензиновой системы и, возможно, других эффектов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Карпов Ю.А. Пересмотр Европейских рекомендаций по артериальной гипертонии 2009 г.: предпочтительные комбинации антигипертензивных препаратов // Русский медицинский журнал, 2010. - Т. 18. - № 6. - С. 325-331.
- 2 Фомин В.В. Перспективы применения блокаторов рецепторов ангиотензина II // Системные гипертензии, 2009. - № 2. - С. 38-43.
- 3 Ершова Е.К. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии: в фокусе – лозартан // РМЖ, 2010. - Т.18. - №3. - С.149-152
- 4 Селиванова Г.Б., Жалсараев Т.Ж. Антигипертензивная терапия на основе антагонистов рецепторов ангиотензина. история и перспективы // Артериальная гипертензия, 2011. - Т. 17. - № 1. - С. 5-9.
- 5 Greve AM, Olsen MH, Bella JN, Lønnbakken MT. et al. Contrasting hemodynamic mechanisms of losartan- vs. atenolol-based antihypertensive treatment: a LIFE study // Am J Hypertens, 2012 Sep. - 25(9). – P. 1017-1023.

#### Г.Р. СОРОКА

##### РЕЦЕПТОРЛАР БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИН II ЛОЗАРТАНДЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ КОМБИНАЦИЯСЫН ДИУРЕТИКПЕН АРТЕРИАЛДЫҚ ГИПЕРТОНИЯНЫ ЕМДЕУДЕ ҚОЛДАНУ

**Түйін:** Артериялық гипертонияны емдеуде лозартанмен (жеке және гидрохлортиазидпен араластырып) және амлодипинмен ұзақ емдеудің бағасы беріліп отыр. Салыстырылып отырған антигипертензивтік әсер кезінде лозартанмен және оның гидрохлортиазидпен комбинациясымен емдеу гипертрофия регресі, сол жақ қарыншаның геометриясының және диастолалық қызметінің жақсаруы жағынан амлодипиннен де тиімді болады, бұл лозартанда қосымша кардиопротективті қасиеттердің бар екенін растайды.

**Кілт сөздер:** артериялық гипертония, сол қарыншаның гипертрофиясы, ангиотензинге рецепторларының блокаторы.

#### G.R. SORROKA

##### APPLICATION OF A BLOCKER OF RECEPTORS OF ANGIOTENSIN II LOSARTAN AND ITS COMBINATIONS WITH A DIURETIC IN TREATMENT OF AN ARTERIAL HYPERTENSION

**Resume:** In research it is established that at comparable anti-hypertensive effect therapy losartan and its combination with hydrochlorothiazide surpasses amlodipine concerning retrogress of a hypertrophy, improvement of geometry of a left ventricle that confirms existence at losartan additional cardio protective properties at the expense of activity blockade a renin-angiotensin system and, probably, other effects. Losartan specifically influences the factors participating in development of remodeling of heart at arterial hypertension, including its neurohumoral link.

**Keywords:** arterial hypertension, hypertrophy of a left ventricle, blockers of receptors to an angiotensin.