
Глубокоуважаемый читатель!

Вы держите в руках монографию, которая посвящена результатам исследования ЭЛИЗА — Эффективность и безопасность лечения на основе препарата ЛорИста HD (лозартан 100 мг + гидрохлортиазид 25 мг) в сравнении с комбинацией бисопролол 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг у пациентов с умеренной и тяжелой Артериальной гипертензией, которое было проведено коллективом отделения симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Это уникальное для Украины рандомизированное открытое параллельное исследование, в котором проводили сравнение влияния двух комбинаций антигипертензивных препаратов на показатели, которые характеризуют упругоэластические свойства артерий. К сожалению, в Украине мало внимания уделяют изучению этих показателей, в основном из-за отсутствия стандартизированных приборов для их измерения. Но в мире исследования в этом направлении проводятся очень широко. Полученные данные позволили говорить о том, что определение жесткости артерий необходимо для каждого пациента, во-первых, вследствие независимого прогностического значения показателей, которые характеризуют жесткость; во-вторых, вследствие того, что разные препараты по-разному на них влияют. Появилась еще одна точка для оценки эффективности антигипертензивной терапии, которая является важной в той же степени, что и регресс поражения других органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия). Накопились данные, которые свидетельствуют, что преимущества некоторых антигипертензивных препаратов или их комбинаций во влиянии на частоту возникновения неблагоприятных событий могут быть связаны с положительным воздействием на упругоэластические свойства артерий. Эти данные продолжают дополняться, что позволяет выбирать оптимальное лечение для пациента с артериальной гипертензией. Поэтому проведение исследований в этом направлении актуально.

Кроме уникальности методов, значение нашего исследования заключается и в побуждении врачей более широко использовать такую группу антигипертензивных средств, как сартаны. В мире эта группа наряду с ингибиторами АПФ по частоте назначений занимает первые места благодаря высокой эффективности и, самое главное, безопасности. Тем не

менее в Украине, по данным эпидемиологических исследований, частота использования блокаторов рецепторов ангиотензина II составляет около 1,3 %. Традиционно эти препараты считались дорогими, но появились более дешевые генерики, представленные на рынке Украины в разных дозах. Также традиционно преобладало мнение врачей, что сартаны не очень эффективны в снижении артериального давления, но все исследование подтверждает: лечение на основе комбинации лозартан + гидрохлортиазид так же эффективно в снижении офисного и среднесуточного артериального давления, как и лечение на основе комбинации бисопролол + гидрохлортиазид. И более того, оказалось, что комбинация сартан + диуретик в большей степени снижала центральное (аортальное) давление, чем комбинация бета-блокатор + диуретик. А именно центральное аортальное давление имеет большее значение для прогноза.

Безусловно, на решение врача относительно выбора препарата во многом влияет его собственный опыт. Но для того чтобы получить этот опыт, необходимо эти препараты назначать, и назначать не одному или двум пациентам, а многим. Представляя данные нашего опыта, мы хотели бы, чтобы врачи оценили преимущества сартанов в своей практической деятельности.

Авторы благодарны всему коллективу отделения симптоматических артериальных гипертензий и лаборатории ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (заведующая Г.В. Пономарева) за поддержку в проведении этого исследования. Особая благодарность компании KRKA (Словения) за активное участие в планировании и подготовке этого исследования.

*Анна Дмитриевна РАДЧЕНКО, д.м.н.,
ведущий научный сотрудник отделения
симптоматических артериальных гипертензий
ННЦ «Институт кардиологии имени академика
Н.Д. Стражеско» НАМН Украины*

Введение

Учитывая последние рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ), чаще всего пациенты со второй и выше степенью увеличения артериального давления (АД) нуждаются в назначении в качестве стартовой комбинированной антигипертензивной терапии [6]. Это связано с ее определенными преимуществами: сразу достигается целевое АД у 2/3 пациентов, сокращается время подбора эффективной терапии, потенцируется действие одного препарата другим (увеличивается как степень, так и продолжительность эффекта); снижается вероятность возникновения побочных реакций как за счет возможного применения меньших доз препаратов, так и за счет комбинирования препаратов с контррегуляторным действием: один уменьшает побочные эффекты другого; возрастает приверженность к лечению, особенно при применении фиксированных комбинаций. Именно поэтому фармацевтические компании начали широкий выпуск фиксированных комбинированных антигипертензивных препаратов. При этом если в 2007 году, особенно в Европе, звучали призывы к применению низкодозовых комбинаций, то сейчас чаще говорят о полнодозовой комбинации.

Одной из наиболее перспективных является комбинация блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА) и диуретик [7, 104]. В большинстве клинических исследований, в которых была продемонстрирована эффективность БРА, применяли именно такую комбинацию. Поэтому она и считается рациональной: действует на разные патогенетические звенья АГ и имеет широкую доказательную базу эффективности. В исследовании LIFE продолжительное лечение пациентов с АГ и ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) комбинацией лозартан + гидрохлортиазид (ГХТ) в отличие от лечения комбинацией ателолол + ГХТ привело к достоверному снижению частоты возникновения первичного инсульта, кардиоваскулярных событий, кардиоваскулярной смертности и частоты возникновения новых случаев сахарного диабета и пароксизмов фибрилляции предсердий [28]. При этом степень снижения АД в группах лечения была почти одинаковой. Среди основных причин положительного влия-

ния лозартана можно выделить следующие: более выраженный регресс ГЛЖ как по данным ЭКГ, так и по данным эхокардиографии, уменьшение частоты пароксизмов фибрилляции предсердий, уменьшение толщины стенок а.сarotis, улучшение эластические свойств артерий, уменьшение гипертрофии резистивных сосудов, улучшение функции эндотелия, ингибирование агрегации тромбоцитов, снижение уровня мочевой кислоты.

Последний положительный эффект лозартана вызвал живой интерес у многих исследователей. Ведь в нескольких современных больших эпидемиологических исследованиях была установлена взаимосвязь между повышенным уровнем мочевой кислоты в крови и риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) как в общей популяции, так и среди больных с АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью [10, 40, 64, 97]. Существует так называемая J-подобная зависимость между уровнем мочевой кислоты в крови и вероятностью развития ИБС, АГ, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой и общей смертности, прежде всего у мужчин [1–3]. Кроме того, интересно, что большинство больных в исследовании LIFE принимали лозартан вместе с ГХТ — препаратом, который повышает уровень мочевой кислоты. То есть блокатор рецепторов ангиотензина II нивелировал действие ГХТ и способствовал уменьшению уровня мочевой кислоты. При этом урикозурические свойства присущи не всем блокаторам рецепторов ангиотензина II, а лишь лозартану [75, 105].

В последние годы появились публикации, которые указывают на то, что длительный прием бета-адреноблокаторов, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками, приводит к увеличению риска возникновения сахарного диабета [6]. Кроме того, существуют данные относительно низкой эффективности бета-адреноблокаторов в предупреждении риска возникновения сердечно-сосудистых событий [14, 72]. Все это привело к тому, что некоторые национальные рекомендации исключили из препаратов первой линии для лечения АГ бета-адреноблокаторы [72]. Тем не менее эти препараты остаются на первом месте при ведении больных с ИБС и сердечной недостаточностью. Поэтому рекомендации Европейского общества гипертензии/Европейского общества кардиологов (2007) оставили бета-адреноблокаторы препаратами первой линии для лечения больных с АГ, особенно в сочетании с ИБС, сердечной недостаточностью и аритмиями [6, 26]. По словам одного из наиболее известных специалистов в области АГ профессора G. Mancía, нелогично исключать бета-адреноблокаторы и оставлять диуретики, ведь отрицательное влияние на обмен углеводов было показано для комбинации этих групп [58]. Кроме того, есть дан-

ные отдельных исследований и метаанализов, в которых не показано, что бета-адреноблокаторы менее эффективны по сравнению с другими группами антигипертензивных лекарств. Бета-адреноблокаторы снижают АД, и это снижение *per se* способствует уменьшению частоты возникновения осложнений [34, 88]. Эти препараты также остались и в Европейских рекомендациях по лечению сахарного диабета (2007) [90]. Ведь во многих исследованиях бета-адреноблокаторы снижали АД у пациентов с сахарным диабетом, что уменьшало риск возникновения неблагоприятных событий [6, 90]. При этом предпочтение отдают препаратам с наибольшей β_1 -селективностью или с вазодилатирующими свойствами.

Некоторые оппоненты исследования LIFE говорят о том, что лозартан сравнивали с атенололом — препаратом, который заведомо не является наилучшим для сравнения: имеет отрицательное влияние на метаболизм глюкозы и липидов, в незначительной мере снижает частоту возникновения неблагоприятных событий или даже не влияет на нее [14, 72]. Одной из причин этого является то, что атенолол не очень селективный, особенно в высоких дозах, и не имеет вазодилатирующих свойств. Если же сравнивать с высокоселективными бета-адреноблокаторами, то неизвестно, имел бы лозартан какие-либо преимущества. Поэтому проведение такого исследования является перспективным.

Нам представлялось интересным сравнить комбинированную терапию на основе лозартана и бисопролола у пациентов с умеренной и тяжелой АГ, что легло в основу планирования и проведения исследования ЭЛИЗА — Эффективность и безопасность лечения на основе препарата ЛорИста HD (лозартан 100 мг + гидрохлортиазид 25 мг) в сравнении с комбинацией бисопролол 10 мг + ГХТ 25 мг у пациентов с умеренной и тяжелой АГ [5].

Особенностью этого исследования было то, что применяли высокодозовые комбинации (высокие дозы и лозартана, и бисопролола, и ГХТ); лечение было достаточно агрессивным (максимальные дозы с первых дней, добавление других антигипертензивных препаратов до достижения целевого АД), продолжительным (6 месяцев наблюдения); оценивали антигипертензивную эффективность на основании данных нескольких методов: офисного измерения АД, суточного мониторинга АД (СМАД), неинвазивного измерения центрального систолического АД (цСАД), кроме того, изучали влияние на метаболизм и упругоэластические свойства артерий (скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), индекс прироста).

Выбор антигипертензивной терапии базировался на некоторых соображениях. Во-первых, именно для лозартана в исследовании LIFE впервые было продемонстрировано положительное влияние на прогноз

при одинаковом с атенололом снижении АД на плечевой артерии. При этом влияние на центральное АД, особенно в составе комбинации, не изучалось. Во-вторых, в связи с тем что некоторые оппоненты исследования LIFE говорили о том, что сравнение лозартана с атенололом является заранее выигрышным для лозартана, ведь атенолол — препарат, который не является наилучшим для сравнения (имеет отрицательное влияние на метаболизм глюкозы и липидов, в незначительной степени снижает частоту возникновения неблагоприятных событий, особенно инсультов, или даже не влияет на нее) [14, 72]. Одной из причин этого является то, что атенолол не очень селективный, особенно в высоких дозах, и не имеет вазодилатирующих свойств. Возможно, если бы сравнивали с высокоселективными бетаадреноблокаторами, то неизвестно, имели бы лозартан какие-то преимущества. Поэтому лозартан в нашем исследовании сравнивали с бисопрололом — одним из наиболее селективных бета-адреноблокаторов. По соотношению β_1/β_2 блокирующего действия он уступает только небивололу. Благодаря продолжительному периоду полувыведения (10–12 часов) он, как и лозартан, может назначаться один раз в сутки [14, 16, 23, 27, 58, 88, 90, 96]. Среди других селективных бета-адреноблокаторов он является относительно метаболически нейтральным. Это единственный бета-адреноблокатор, зарегистрированный FDA в виде фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом 6,25 мг для лечения АГ. Кроме того, бисопролол входит в перечень препаратов (метопролол сукцинат, карведилол, небиволол), рекомендованных для лечения сердечной недостаточности [33]. В-третьих, нам представлялось интересным определить, может ли добавление антагониста кальция (АК) (амлодипина) повлиять на изменения центрального АД, особенно в группе бета-блокатора.