

Yuhei Shiga¹, Shin-ichiro Miura¹, Joji Morii¹, Takashi Kuwano¹,
Ryoko Mitsutake¹, Yoshinari Uehara¹, Asao Inoue², Keiji Saku¹
¹Отдел кардиологии, школа медицины университета Фукуока, Япония;
²Госпиталь Иноуэ, Япония

Сравнение эффективности и безопасности комбинаций лозартан/гидрохлоротиазид и валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов с артериальной гипертензией: исследование SALT-VAT

Введение

Оптимальный контроль артериального давления (АД) ассоциирован с выраженными клиническими преимуществами, в частности с кардиопротекторным и нефропротекторным эффектом. Однако большинство пациентов с гипертонической болезнью нуждается в двух или более препаратах для поддержания целевого уровня АД [1]. В крупных клинических исследованиях, в которых эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II (АРА) I-го типа сравнивали с эффективностью других антигипертензивных препаратов, было продемонстрировано, что для обеспечения лучшего контроля АД терапия часто дополняется тиазидными диуретиками [2]. На основании полученных данных назначение АРА в комбинации с тиазидными диуретиками рекомендовано различными руководствами [3, 4]. Например, в Японии для клинического применения доступны семь фиксированных комбинаций АРА/гидрохлоротиазид (ГХТЗ) в таблетках.

Можно выделить 4 группы данных препаратов:

- группа А – низкая доза АРА/очень низкая доза гидрохлоротиазида;
- группа В – средняя доза АРА/низкая доза гидрохлоротиазида;
- группа С – средняя доза АРА/очень низкая доза гидрохлоротиазида;
- группа D – высокая доза АРА/очень низкая доза гидрохлоротиазида.

Очевидно, что препараты групп А и D обладают соответственно наиболее слабым и наиболее выраженным гипотензивным эффектом. Наиболее популярным препаратом для контроля АД в Японии является фиксированная комбинация лозартана (50 мг в сутки) и гидрохлоротиазида (12,5 мг в сутки).

Для этого есть несколько причин. Во-первых, на фармацевтическом рынке Японии данный препарат стал первой фиксированной комбинацией АРА/ГХТЗ в лекарственной форме таблеток. Во-вторых, суточная доза ГХТЗ 12,5 мг может быть достаточной для обеспечения максимального эффекта в комбинации с АРА, поскольку было доказано, что ГХТЗ оказывает дозозависимые депрессорные эффекты в диапазоне доз вплоть до 12,5 мг, а различия в гипотензивном эффекте между дозами 12,5 и 25 мг отсутствуют [5]. В-третьих, лозартан в виде монотерапии обладает способностью снижать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [6], в то время как ГХТЗ при применении в виде монотерапии склонен повышать уровень мочевой кислоты [3].

В нескольких исследованиях было показано, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови является независимым предиктором повышенной смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [7, 8]. В более ранних исследованиях было установлено, что фиксированная комбинация лозартан/ГХТЗ обладает нефропротекторным и антиметаболическим эффектом [6, 10]. При приеме лозартана и ГХТЗ в комбинации повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови, вызванное ГХТЗ, нивелируется [6].

Цель данного исследования заключалась в том, чтобы определить, можно ли заменить данный наиболее популярный в Японии препарат, относящийся к группе В, на препарат группы С при сохранении аналогичной эффективности и безопасности у пациентов с АГ. В качестве препарата сравнения была выбрана относящаяся к группе С фиксированная комбинация валсартана (80 мг в сутки) и ГХТЗ (6,25 мг в сутки) в форме таблеток, поскольку валсартан (80 мг в сутки) является наиболее популярным АРА в мире.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

В исследование было включено 33 пациента с АГ, у которых в ходе стадии А был продемонстрирован хороший контроль АД при приеме в течение 3 мес комбинации лозартана (50 мг в сутки) и ГХТЗ (12,5 мг в сутки) (рис. 1). В ходе стадии В была произведена замена препарата на основе фиксированной комбинации лозартан 50 мг/ГХТЗ 12,5 мг на фиксированную комбинацию валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки); обратная замена была выполнена через 3 мес (стадия С). Пациенты с наличием в анамнезе вторичной АГ, с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA, нарушениями функции печени, почечной недостаточностью (установленной на основании сывороточного уровня креатинина более 2,0 мг/дл), беременностью или известной аллергией на лозартан, валсартан и/или ГХТЗ были исключены из исследования. Протокол исследования был одобрен этической комиссией клиники университета Фукуока. У всех участников исследования было получено информированное согласие.

Оценка клинических параметров

В ходе исследования оценивали систолическое и диастолическое АД (в положении сидя), частоту пульса, массу тела, концентрации различных веществ в сыворотке крови и моче в конце каждой из стадий исследования (А, В и С). Измерение АД проводили стандартным методом с использованием ртутного сфигмоманометра после как минимум пятиминутного отдыха. Все образцы биологических материалов (мочи и сыворотки) были взяты для исследования утром натощак. В набор исследований у каждого пациента входило измерение уровней высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты (МК), креатинина (Кр), глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), натрия (Na), калия (К) и альбумина.

Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводили по формуле масса тела (кг)/рост (м)². Характеристики пациентов, касающиеся типа дислипидемии, наличия сахарного диабета (СД), гиперурикемии, курения и принимаемых ранее препаратов, были получены из медицинской документации. В группу больных с дислипидемией были отнесены пациенты с показателями ХС ЛПНП ≥ 140 мг/дл,

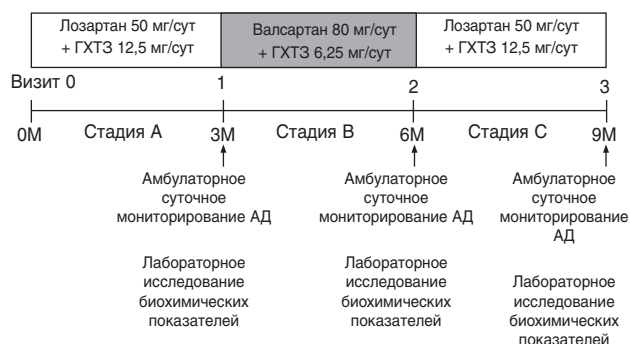


Рис. 1. Дизайн исследования

ТГ ≥ 150 мг/дл и ХС ЛПВП < 40 мг/дл, а также те, кто получал гиполипидемические препараты ранее. На основании критериев Американской ассоциации диabetологов (ADA) и по факту приема сахароснижающих препаратов была выделена группа пациентов с СД. Гиперурикемия была диагностирована при выявлении сывороточного уровня мочевой кислоты $\geq 7,0$ мг/дл или на основании факта приема препаратов, снижающих ее уровень.

Амбулаторное суточное мониторинг АД

По окончании каждого этапа исследования (А, В, С) проводилось амбулаторное суточное мониторинг АД с 30-минутными интервалами с использованием соответствующей аппаратуры (ТМ-2431, А&D, Токио, Япония). Далее были рассчитаны средние значения 24-часового АД, утреннего (06:00-09:00), дневного (09:00-22:00) и ночного АД (22:00-05:00).

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен на базе университета Фукуока (Япония) с использованием пакета статистического программного обеспечения Stat View (Stat View 5; SAS Institute Inc., Cary, NC, США). Данные представлены в виде средних значений со стандартными отклонениями (СО). Значимость различий между средними величинами определяли с помощью парного t-критерия Стьюдента или однофакторного дисперсионного анализа, по которому по необходимости определяли защищенный критерий минимально значимого различия Фишера. Взаимосвязи между переменными устанавливали на основании корреляционного анализа Пирсона и Спирмана. Значение $p < 0,05$ рассматривали как значимое.

Результаты

Характеристика пациентов

В таблице 1 представлена клиническая характеристика 31 пациента — 17 (55%) мужчин и 14 (45%) женщин. Двое пациентов были исключены из исследования: один — по причине внезапной смерти (этиология неизвестна) и один — по причине отказа от посещения клиники. Распространенность дислипидемии, СД и гиперурикемии составила соответственно 48%; 10 и 23%. Средний возраст пациентов — 68 ± 10 лет, ИМТ — 24 ± 3 кг/м², зарегистрированные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) — 120 ± 10 мм рт. ст. и 69 ± 8 мм рт. ст., частоты сердечных сокращений (ЧСС) — 70 ± 10 уд/мин. Частота применения блокаторов кальциевых каналов составила 74%, блокаторов β -адренорецепторов — 6%, статинов — 34%. Никто из пациентов не получал блокаторы α -адренорецепторов. В ходе исследования авторы не меняли назначенную ранее схему лечения вышеуказанными препаратами.

Изменения АД и частоты пульса

Значимых изменений показателей АД (однократное амбулаторное измерение в положении сидя) и ЧСС по окончании стадий А ($120 \pm 10/69 \pm 8$ мм рт. ст. и 69 ± 8 уд/мин), В ($122 \pm 9/69 \pm 8$ мм рт. ст. и 69 ± 8 уд/мин) и С ($119 \pm 9/67 \pm 8$ мм рт. ст. и 68 ± 8 уд/мин) выявлено

Таблица 1. Исходные данные пациентов (n = 31)

Исходные данные		Принимаемые медикаменты, %	
Возраст, лет	68 ± 10		
Пол (мужской), %	55	БКК	74
Курящие, %	48	Блокаторы β-адренорецепторов	6
ИМТ, кг/м ²	24 ± 3	Петлевые диуретики	3
Дислипидемия, %	48	Статины	36
ТГ, мг/дл	127 ± 73	Эзетимиб	7
ХС ЛПВП, мг/дл	59 ± 17	Этилкозапентат	3
ХС ЛПНП, мг/дл	111 ± 32	Аллопуринол	3
Гиперурикемия, %	23	Ингибиторы α-глюкозидазы	7
МК, мг/дл	5,7 ± 1,8	Глинид	3
СД, %	10	Метформин	7
HbA _{1c} , %	5,3 ± 0,4		
Глюкоза натощак, мг/дл	97 ± 11		

Примечание: непрерывные переменные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением. HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

не было. Далее авторы проанализировали данные суточного амбулаторного мониторинга АД на момент окончания каждой стадии исследования (рис. 2, 3). На рисунке 2 продемонстрирован 24-часовой тренд АД по окончании каждой стадии. Средние значения 24-часового АД, дневного и ночного АД увеличились на стадии В в сравнении со стадией А (4/3 мм рт. ст., 5/3 мм рт. ст. и 3/3 мм рт. ст. соответственно). Средние значения 24-часового АД, утреннего, дневного и ночного АД достоверно снизились с момента окончания стадии В к стадии С (-5/-5 мм рт. ст., -4/-6 мм рт. ст., -5/-5 мм рт. ст. и -6/-4 мм рт. ст. соответственно) (рис. 3). Комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГТХЗ (12,5 мг в сутки) лучше снижала АД утром, чем комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГТХЗ (6,25 мг в сутки) (рис. 3б). Таким образом, очень низкая доза ГТХЗ была недостаточной для снижения АД в сравнении с низкой дозой ГТХЗ.

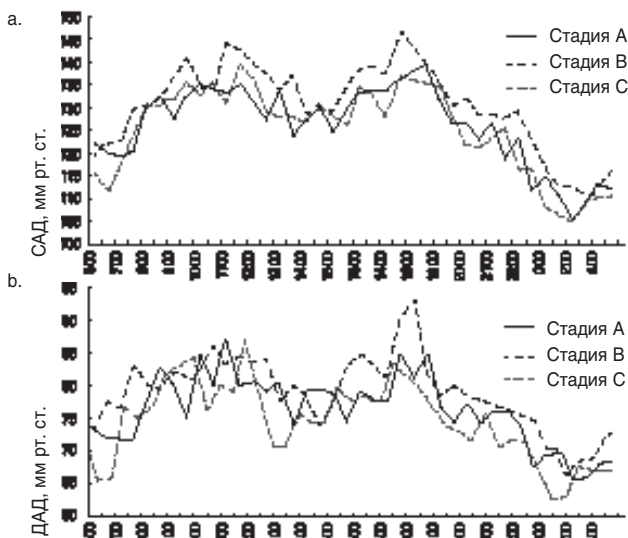


Рис. 2. На схеме представлен тренд суточного АД, построенный на основании данных амбулаторного суточного мониторинга АД на момент окончания каждой стадии исследования (стадии А, В и С). Показаны средние значения 24-часового АД в каждый момент времени

Изменения биохимических показателей

Значимых изменений биохимических показателей, таких как сывороточные уровни Кр, Na, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, отмечено не было (табл. 2). Исключение составили сывороточные уровни МК и К, HbA_{1c}, а также соотношение концентрации альбумина в моче к концентрации креатинина в моче (рис. 4). При приеме фиксированной комбинации валсартан (80 мг в сутки)/ГТХЗ (6,25 мг в сутки) отмечалось значимое повышение сывороточного уровня МК и К, а также соотношения концентрации альбумина в моче к концентрации Кр в моче (рис. 4). Учитывая то, что данные нежелательные эффекты не исчезли после перехода на терапию фиксированной комбинацией лозартан (50 мг в сутки)/ГТХЗ (12,5 мг в сутки) на момент окончания стадии С, авторами было осуществлено дополнительное последующее наблюдение за этими пациентами в течение 3 мес (расширенная стадия). В конечном итоге время, необходимое для восстановления данных показателей до уровней, наблюдавшихся на момент окончания стадии А, составило 6 мес.

Результаты, полученные в отношении сывороточного уровня мочевой кислоты, не изменились после того, как из анализа был исключен пациент, который принимал урикоостатический препарат (данные не показаны). В этом контексте фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГТХЗ (12,5 мг в сутки) может обладать благоприятными эффектами. Уровень HbA_{1c} по окончании стадий В и С был достоверно ниже в сравнении с таковым на момент окончания стадии А, в то время как не было выявлено значимых различий между данным показателем по окончании стадии В и в ходе последующей расширенной фазы исследования.

Ассоциации между изменениями АД и сывороточным уровнем МК или соотношением концентрации альбумина в моче и Кр

На рисунке 5 представлены ассоциации между изменениями АД и соотношением концентрации альбумина в моче к концентрации Кр в моче либо сывороточным

Лозап® Плюс

Препарати 1-ї лінії –
основа антигіпертензивної терапії^{1,2}



Лозап® Плюс (Losartan potassium and Hydrochlorothiazide) is a combination antihypertensive medication. It is used for the treatment of hypertension. The active ingredients are Losartan potassium and Hydrochlorothiazide. The medication is available in various strengths and packaging sizes.

Лозап® Плюс (Losartan potassium and Hydrochlorothiazide) is a combination antihypertensive medication. It is used for the treatment of hypertension. The active ingredients are Losartan potassium and Hydrochlorothiazide. The medication is available in various strengths and packaging sizes.

Лозап® Плюс (Losartan potassium and Hydrochlorothiazide) is a combination antihypertensive medication. It is used for the treatment of hypertension. The active ingredients are Losartan potassium and Hydrochlorothiazide. The medication is available in various strengths and packaging sizes.

Лозап® Плюс (Losartan potassium and Hydrochlorothiazide) is a combination antihypertensive medication. It is used for the treatment of hypertension. The active ingredients are Losartan potassium and Hydrochlorothiazide. The medication is available in various strengths and packaging sizes.

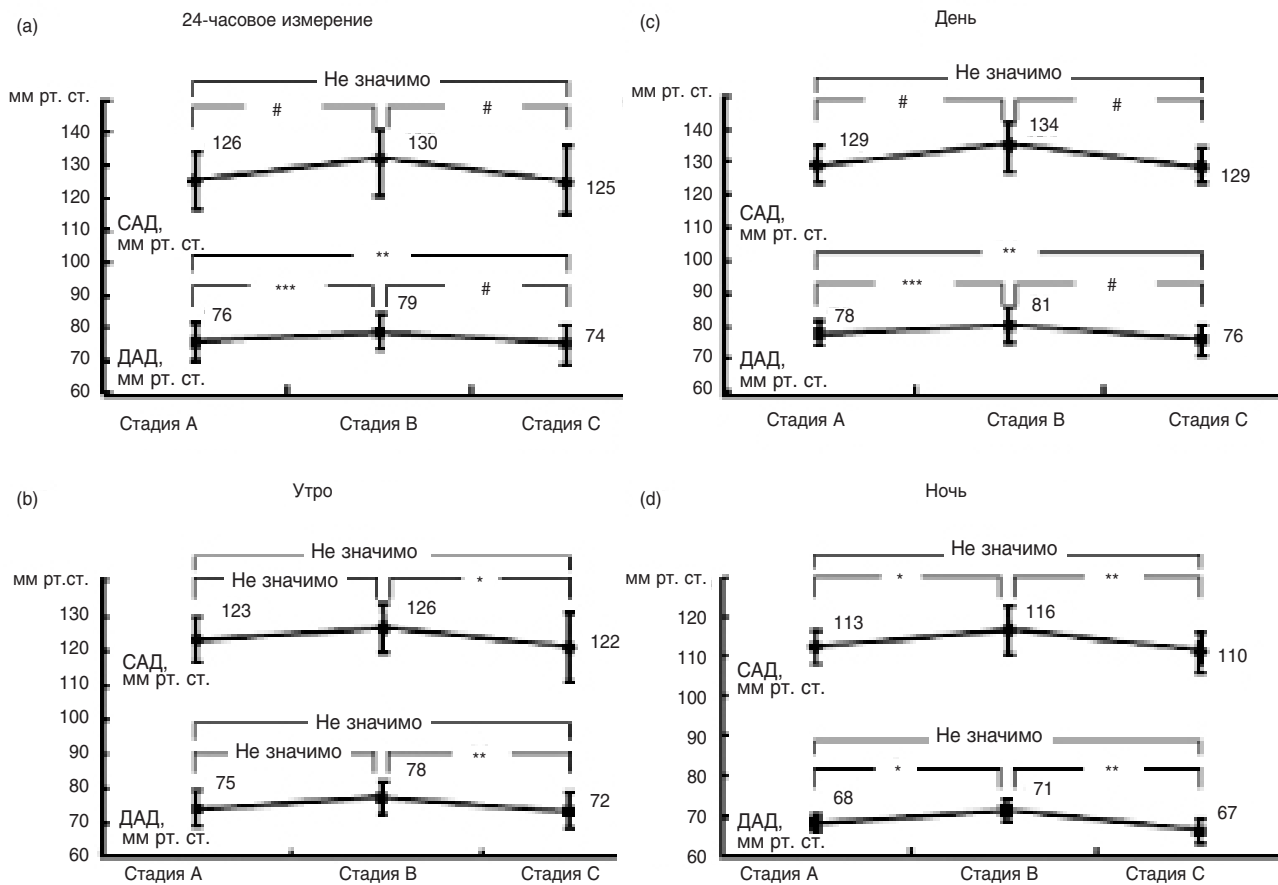


Рис. 3. Средние значения 24-часового АД (а), утреннего АД (06:00-09:00) (в), дневного АД (09:00-22:00) (с) и ночного АД (22:00-05:00) (д) по окончании каждой стадии (А, В и С)

Примечание: # – $p < 0,0001$, *** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$; НД – недостоверно.

Таблица 2. Биохимические показатели

Показатель	Стадия А	Стадия В	Стадия С
АсАТ, МЕ/л	29 ± 16	31 ± 19	28 ± 14
АлАТ, МЕ/л	27 ± 25	25 ± 19	22 ± 14
ЛДГ, МЕ/л	198 ± 37	209 ± 45	201 ± 53
ГГТП, МЕ/л	50 ± 49	52 ± 60	48 ± 51
ЩФ, МЕ/л	219 ± 67	228 ± 59	231 ± 68
Общий билирубин, мг/дл	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3
Кр, мг/дл	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,3
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	64 ± 23	65 ± 20	63 ± 23
ХС ЛПНП, мг/дл	111 ± 32	110 ± 27	112 ± 24
ХС ЛПВП, мг/дл	59 ± 17	59 ± 17	60 ± 20
ТГ, мг/дл	127 ± 73	128 ± 59	114 ± 36
Глюкоза натощак, мг/дл	97 ± 11	95 ± 8	94 ± 18
Na, мЭкв/л	140 ± 3,0	142 ± 1,9	141 ± 2,4
K, мЭкв/л	4,0 ± 0,4	4,2 ± 0,4	4,0 ± 0,5
Na _м /Кр _м , мЭкв/л*Кр	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2
K _м /Кр _м , мЭкв/л*Кр	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,4 ± 0,2
Log(вч-СРБ)	2,9 ± 0,5	2,9 ± 0,4	2,9 ± 0,5
Log(BNP)	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,7

Примечание: непрерывные переменные представлены в виде средних значений ± стандартные отклонения; АсАТ – аспартатаминотрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ГГТП – глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, Na_м/Кр_м – соотношение концентрации натрия в моче к концентрации креатинина в моче, K_м/Кр_м – соотношение концентрации калия в моче к концентрации креатинина в моче, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, BNP – мозговой натрийуретический пептид.

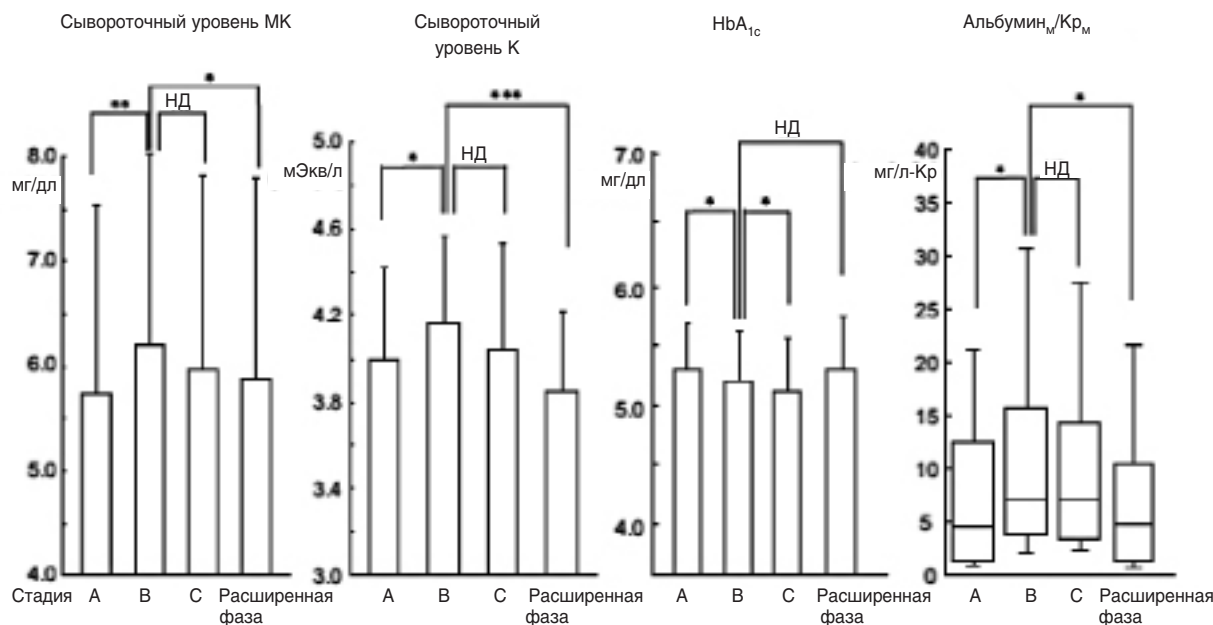


Рис. 4. Изменения сывороточных уровней МК (а), калия (К) (b), HbA_{1c} (с) и соотношения концентрации альбумина в моче к концентрации креатинина в моче (Альбумин_м/Кр_м) (d) по окончании каждой стадии (стадии А, В, С и расширенная фаза исследования)

Примечание: *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$; НД – недостоверно.

уровнем МК. Хотя не была установлена ассоциация между Δ 24-часового САД и Δ альбумин_м/Кр_м (Δ – разница между значением на момент окончания стадии В и значением на момент окончания стадии А) ($r = 0,199$; $p = 0,283$), наблюдалась значимая ассоциация между Δ альбумин_м/Кр_м и Δ 24-часового ДАД и Δ дневного ДАД ($r = 0,361$; $p = 0,046$ и $r = 0,481$; $p = 0,006$ соответственно) (рис. 5а-с). С другой стороны, не было выявлено ассоциаций между Δ сывороточной МК и Δ 24-часового ДАД ($r = -0,260$; $p = 0,158$) (рис. 5d) или Δ 24-часового САД ($r = -0,116$; $p = 0,535$, рисунок не представлен). Также не было выявлено ассоциаций между Δ сывороточного К и Δ 24-часового САД ($r = 0,179$; $p = 0,337$) или Δ 24-часового ДАД ($r = -0,018$; $p = 0,664$, рисунок не представлен).

Обсуждение

В данном исследовании фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) обеспечивала более эффективное снижение 24-часового АД, чем фиксированная комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки). В частности, фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) лучше снижала АД утром. Замена фиксированной комбинации лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) на фиксированную комбинацию валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки) была менее эффективна в отношении влияния на сывороточный уровень МК и соотношение концентрации альбумина в моче к концентрации Кр в моче (альбумин_м/Кр_м). Комбинированный препарат, содержащий лозартан, может оказывать благоприятные эффекты.

В данном исследовании было показано, что фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) лучше снижала АД, чем фиксированная комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки). Есть два возможных объяснения тому факту, что фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) вызывала более выраженное снижение АД, чем

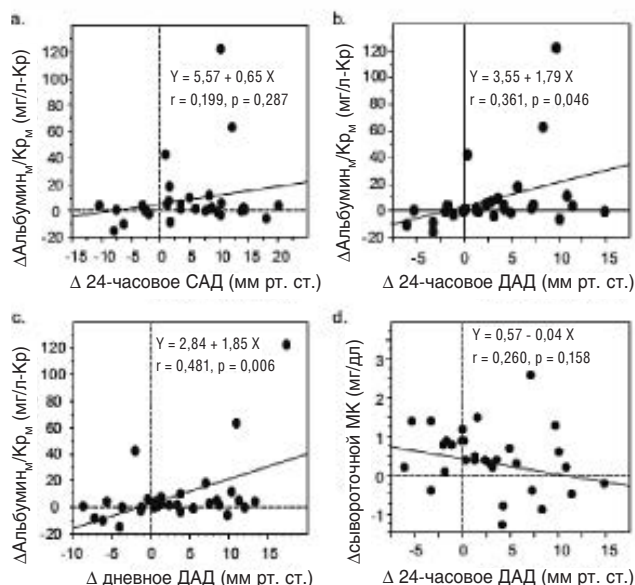


Рис. 5. Ассоциация между изменениями соотношения концентрации альбумина в моче к концентрации креатинина в моче (альбумин_м/Кр_м) и изменениями 24-часового САД (Δ 24-ч САД) (а), 24-часового ДАД (Δ 24-ч ДАД) (b) или дневного ДАД (Δ дневного ДАД) (с). Ассоциация между изменениями сывороточного уровня МК (Δ сывороточной МК) и Δ 24-часового ДАД (d) (Δ – разница между значением на момент окончания стадии В и значением на момент окончания стадии А)

фиксированная комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки). Во-первых, хотя эти две фиксированные комбинации содержат разные АРА, гипотензивные эффекты лозартана и валсартана аналогичны [11]. Следовательно, различие в гипотензивном эффекте может быть обусловлено дозой ГХТЗ в комбинации. Действительно, суточная доза ГХТЗ 12,5 мг обладает более выраженным депрессорными эффектами в сравнении с дозой 6,25 мг в сутки, а какого-либо различия в гипотензивном эффекте между дозами ГХТЗ 12,5 мг в сутки и 25 мг в сутки не наблюдалось [5]. Во-вторых, было доказано, что комбинированная терапия с использованием АРА/ГХТЗ усиливает гипотензивный

эффект вследствие синергичного и аддитивного действия этих двух компонентов в отношении снижения АД. В предшествующем исследовании ГХТЗ в суточной дозе 12,5 мг (но не в дозе 6,25 мг в сутки) приводил к достоверному повышению активности плазменного ренина [5]. В этом случае, поскольку усиление активности плазменного ренина, вызванное применением ГХТЗ в дозе 12,5 мг в сутки, могло быть в значительной степени блокировано лозартаном, фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) оказывала более выраженный гипотензивный эффект, чем фиксированная комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки).

Большинство АРА обладают классовыми (общими) эффектами, хотя в последних исследованиях было показано, что не все препараты данной группы характеризуются аналогичными эффектами, и некоторые преимущества, предоставляемые АРА, могут не являться классовыми эффектами, а скорее представляют собой молекулярные (или различные) эффекты [12]. Лозартан в составе фиксированной комбинации лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) обладает таким молекулярным эффектом, которым является его урикозурическое действие. Сообщалось, что лозартан оказывает урикозурическое действие путем ингибирования переносчика солей МК (URAT1) у пациентов с АГ [13]. Лозартан и ингибитор URAT1 бензбромарон повышают клиренс уратов и соотношение Кр у пациентов с АГ путем блокирования «дикого» гена, кодирующего URAT1. Данный эффект не зависит от наличия гипоурикемии. С другой стороны, хотя антигипертензивная терапия с добавлением низких доз АРА (олмесартан или валсартан) у перенесших стентирование пациентов с ИБС была безопасной и обеспечивала достижение целевого уровня АД, при приеме валсартана отмечалось значимое повышение уровня МК в сыворотке крови [14]. В данном исследовании фиксированная комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки) достоверно повышала сывороточный уровень МК в сравнении с фиксированной комбинацией лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки). Таким образом, результаты этого исследования согласуются с ранее полученными данными [12-14].

В дополнение к гипотензивному эффекту, АРА напрямую расширяют выносящие артериолы и снижают внутриклубочковое давление. Следовательно, АРА снижают экскрецию белка с мочой и предотвращают прогрессирование почечной дисфункции. Существует несколько возможных объяснений того, почему в этом исследовании фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) достоверно снижала соотношение альбумин_м/Кр_м в сравнении с фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки). Во-первых, фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) достоверно снижала АД в сравнении с фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки). Во-вторых, было показано, что лозартан обладает значимым средством к почечной ткани в сравнении с валсартаном [15].

Следует отметить еще одну важную особенность гипотензивного эффекта фиксированной комбинации лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки).

Согласно данным суточного мониторинга АД, фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) достоверно снижала показатели АД в сравнении с фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки): 24-часовое АД, дневное, ночное и утреннее АД, но не АД при амбулаторном измерении во время визита в положении сидя. Известно, что показатели частоты развития инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти и инсульта характеризуются выраженными циркадными ритмами с параллельным повышением их частоты в период с 6:00 утра до полудня [16]. Что касается ночного АД, было показано, что пациенты, у которых не отмечается снижения АД в ночное время суток (non-dippers), подвергаются более высокому кардиоваскулярному риску в сравнении с пациентами, у которых ночное АД снижается (dippers) [17]. Поскольку фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) достоверно снижала утреннее и ночное АД в сравнении с фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки), фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) может быть более полезна для предотвращения кардио- и цереброваскулярных осложнений, чем фиксированная комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки). Кроме того, хотя в данном исследовании не анализировалась экскреция Na и K с мочой, Bankig et al. сообщали, что степень дневной экскреции этих элементов с мочой независимо ассоциирована с ночным САД и со снижением САД в ночное время [18]. Эффект дневной экскреции Na с мочой при приеме ГХТЗ в суточной дозе 12,5 мг может быть более полезен для снижения АД в ночное время. Фактически фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) также достоверно снижала АД в ночное время суток в сравнении с фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки).

Ограничения исследования

Данное исследование имеет два важных ограничения. Во-первых, размер выборки относительно незначителен, что ограничивает возможность определить его значимость. Во-вторых, авторы проводили смену терапии фиксированной комбинацией лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) на терапию фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки), а затем обратно. Однако предпочтительнее было бы выполнение перекрестного исследования.

В заключение следует отметить, что антигипертензивная терапия с использованием фиксированной комбинации лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) продемонстрировала значимый гипотензивный эффект в течение 24 ч и была безопасной в сравнении с фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки).

*Список литературы находится в редакции
Статья впервые опубликована в журнале
Intern. Med. – 2011. – Vol. 50. – P. 2477-2483.*

*Печатается с сокращениями
Перевод: Ирина Пономарева*

①