

УДК: 616.12–008.331.1–07.08

А.А. ЧЕРНОБРИВЕНКО, к. мед. н.

/КНП «Консультативно-диагностический центр №2 Дарницкого района г. Киева»/

## Опыт применения препарата Тросан (лозартан) при лечении артериальной гипертензии III степени: реалии клинической практики

### Резюме

У пациентов с артериальной гипертензией III степени II и III стадии при очень высоком риске развития осложнений (степень риска 4) в большинстве (62,5%) случаев можно достичь индивидуальных (с учетом сопутствующих заболеваний) целевых уровней артериального давления (АД) в амбулаторных условиях путем 8–10-недельной агрессивной терапии с использованием комбинаций от двух до пяти антигипертензивных препаратов, включая препарат Тросан (лозартан калия) в суточной дозе 100 мг. После 8–10 недель агрессивной антигипертензивной комбинированной терапии с использованием Тросана отмечается улучшение функции почек: исчезновение незначительной (0,033–0,066 г/л) исходной протеинурии и увеличение скорости клубочковой фильтрации в среднем на 11,0 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у лиц с ее исходным снижением менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, а также снижение уровня мочевой кислоты в крови у пациентов с гиперурикемией в среднем на 90,4 мкмоль/л без приема дополнительных гипоурикемических препаратов. В обстановке первичного амбулаторного контакта при неполной информации о пациенте с артериальной гипертензией III степени (АД систолическое  $\geq$  180 мм рт.ст. и/или АД диастолическое  $\geq$  110 мм рт.ст.) II и III стадии и очень высоким риском развития осложнений, при дефиците времени на принятие решения о выборе антигипертензивного средства для безотлагательной начальной терапии по критериям эффективности и безопасности в большинстве случаев можно рекомендовать назначение препарата Тросан (лозартан калия) в сочетании с любыми антигипертензивными препаратами других классов, кроме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и алискирена.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия III степени, лозартан калия, гиперурикемия

Согласно ныне действующим в Украине, Европейском Союзе и США рекомендациям артериальная гипертензия (АГ) III степени (артериальное давление (АД) систолическое  $\geq$  180 мм рт.ст. и/или АД диастолическое  $\geq$  110 мм рт.ст.) требует неотложного назначения антигипертензивной терапии во время первого же визита к врачу [1–8]. При этом для снижения АД до целевых уровней требуется не менее двух препаратов, одним из которых в большинстве случаев должен быть диуретик [1–8]. Антигипертензивные препараты (АГП) рекомендуется выбирать, учитывая имеющиеся у пациента факторы риска, сопутствующие заболевания, аллергологический анамнез, опыт предшествующей терапии, предпочтения пациента и стоимость лечения, а также соотношение эффективность/безопасность комбинации АГП. Однако в реальной клинической практике в нашей стране при первом обращении пациента с АГ III степени к врачу информация о факторах риска, наличии и выраженности поражения органов-мишеней, сопутствующих заболеваниях часто недостаточна либо полностью отсутствует. Тем не менее, в этой ситуации нужно начинать медикаментозную терапию, не дожидаясь результатов, предусмотренных клиническими протоколами лабораторных и инструментальных исследований. Это значительно увеличивает риск назначения недостаточно эффективных и не вполне без-

опасных, но относительно дорогостоящих препаратов, что может легко подорвать как приверженность пациента к последующему пожизненному лечению АГ, так и его доверие к конкретному врачу. Поэтому в условиях дефицита информации, необходимой для выбора оптимальной антигипертензивной терапии, представляется целесообразным начинать лечение с менее дорогих генерических препаратов, достаточно эффективных, хорошо переносимых и безопасных при наиболее часто встречающихся у лиц с АГ факторах риска (ФР), поражениях органов-мишеней и сопутствующих заболеваниях. Очевидно, что из всех АГП первого выбора таким классом препаратов можно считать сартаны, среди которых наиболее давно применяющимся в клинической практике и хорошо изученным является лозартан [9–12]. Это лекарственное средство показало достаточную антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и безопасность при таких часто сопутствующих АГ состояниях, как ожирение, метаболический синдром, дислипидемия, нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет, сердечная недостаточность, перенесенные инфаркт миокарда и/или ишемический инсульт, хроническое заболевание почек (в том числе диабетическая нефропатия), гипертрофия левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца, хроническое обструктивное

заболевание легких [9–17]. Кроме того, лозартан – единственный из сартанов (и вообще всех АГП), способный снижать уровень мочевой кислоты в крови, что особенно важно при сопутствующей гиперурикемии или подагре, а также при необходимости нивелирования соответствующего побочного эффекта диуретиков [11, 12]. Как и остальные сартаны, лозартан хорошо сочетается почти со всеми (кроме ингибиторов ангиотензипревращающего фермента [АПФ] и алискирена) антигипертензивными средствами, статинами, сахароснижающими и антиаритмическими препаратами, дигоксином, триметазидином, нитратами, антиагрегантами и антикоагулянтами [12].

Как известно, одним из решающих факторов приверженности к длительному приему антигипертензивного средства является его экономическая доступность, а в условиях сегодняшнего социально-экономического кризиса в Украине – скорее наиболее весомым. Учитывая продолжающееся в нашей стране ощутимое снижение доходов подавляющего большинства населения, для длительной антигипертензивной терапии врачи часто вынуждены использовать более дешевые генерические препараты. При этом, естественно, возникает вопрос эффективности и безопасности этих лекарств. Несмотря на заявляемую фирмами-производителями биоэквивалентность своих препаратов оригинальному лекарственному средству, всем, кто назначает генерики, нередко приходится сталкиваться с существенными различиями их эффективности и переносимости. Поэтому критерием истины все-таки является реальная клиническая практика и собственный клинический опыт, которым у некоторых научных исследователей принято пренебрегать, безосновательно противопоставляя такому опыту доказательную медицину.

Целью данной работы была клиническая и лабораторно-инструментальная оценка эффективности и переносимости официально зарегистрированного в Украине генерического препарата Тросан (лозартан калия) производства компании «Ауробиндо Фарма Лимитед» (Индия) при лечении артериальной гипертензии III степени в условиях реальной амбулаторной практики. Критериями исключения являлись официальные противопоказания к применению лозартана: гиперчувствительность к препарату либо его компонентам, период беременности, тяжелое поражение печени [18], а также факт приема сартанов на момент первичного визита. Препарат назначался при первичном контакте 24 пациентам в дозе 50–100 мг в сутки в сочетании с одним из АГП других классов (ретардная форма индапамида, торасемид, амлодипин, дилтиазем), к которым при необходимости в последующем добавлялись антагонисты альдостерона (спиронолактон), блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов (небиволол, бисопролол, карведилол) или (при рефрактерности к проводимой терапии) блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов (доксазозин) с учетом уже принимаемых пациентом лекарств. Пациенты наблюдались в течение 8–10 недель в Антигипертензивном центре КНП «Консультативно-диагностический центр №2 Дарницкого района г. Киева». Поскольку группа лечения препаратом Тросан была небольшой и весьма разнородной как по сопутствующим заболеваниям, факторам риска и поражениям органов-мишеней, так и по комбинациям

АГП (табл. 1) [3–6], было решено отступить от традиционной структуры научной статьи с изложением статистического анализа достоверности данных и сделать акцент на описании схем, результатов и переносимости антигипертензивной терапии у пациентов, достаточно типичных для реального амбулаторного приема врачей-кардиологов и врачей-терапевтов/семейных врачей.

**Таблица 1.** Основные характеристики пациентов, которым назначался препарат Тросан (n=24)

| Параметры  | Количество пациентов | Частота в группе, % |
|--|----------------------|---------------------|
| Мужчины, всего:  | 9                    | 37,5                |
| в том числе 60 лет и старше                            | 6                    | 25,0                |
| Женщины, всего:  | 15                   | 62,5                |
| в том числе 55 лет и старше                            | 11                   | 45,8                |
| Курящие  | 4                    | 16,7                |
| Повышение АД у кровных родственников                   | 8                    | 33,3                |
| Избыточная масса тела (индекс массы тела $\geq 25,0$ ) | 21                   | 87,5                |
| Дислипидемия   | 22                   | 91,7                |
| Нарушение толерантности к углеводам                    | 9                    | 37,5                |
| Гиперурикемия  | 4                    | 16,7                |
| Гипертрофия левого желудочка: по данным ЭхоКГ          | 24                   | 100,0               |
| Сердечная недостаточность (ФВ <50%)                    | 7                    | 29,2                |
| Перенесенный инфаркт миокарда                          | 3                    | 12,5                |
| Перенесенное стентирование коронарных артерий          | 1                    | 4,2                 |
| Стенокардия  | 3                    | 12,5                |
| Постоянная фибрилляция предсердий                      | 2                    | 8,3                 |
| Постоянный электрокардиостимулятор                     | 1                    | 4,2                 |
| Перенесенный ишемический инсульт или ТИА               | 5                    | 20,8                |
| Атеросклероз брахиоцефальных артерий                   | 10                   | 41,7                |
| Сахарный диабет 2-го типа                              | 6                    | 25,0                |
| Заболевания почек в анамнезе                           | 7                    | 29,2                |
| Мочекаменная болезнь (по данным УЗИ)                   | 5                    | 20,8                |
| Нефропатия (СКФ <60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )        | 4                    | 16,7                |
| Протеинурия  | 3                    | 12,5                |
| Хроническое обструктивное заболевание легких           | 2                    | 8,3                 |
| Подагра  | 1                    | 4,2                 |
| Ангиопатия сетчатки                                    | 24                   | 100,0               |

Примечание: АД – артериальное давление, ФВ – фракция выброса, ТИА – транзиторно-ишемическая атака, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Проведенное после первичного контакта обследование включало измерение роста и массы тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ), общеклинические анализы крови и мочи, определение глюкозы крови, липидограмму, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза – АлАТ, аспартатаминотрансфераза – АсАТ, билирубин, креатинин, мочевина, общий белок, мочевая кислота), расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Cocriff-Gault, эхокардиографию (ЭхоКГ), ультра-

звуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, дуплексное УЗИ брахиоцефальных сосудов, осмотр офтальмологом глазного дна. Пациентам, принимающим варфарин, проводилось определение международного нормализованного отношения (МНО). Запись электрокардиограммы (ЭКГ) проводилась непосредственно в кабинете кардиолога при первичном обращении пациентов. В последующем осмотры пациентов и коррекция терапии осуществлялись с частотой 1 раз в неделю до достижения целевого уровня АД (<130/80 мм рт.ст. для лиц с сахарным диабетом, нефропатией, протеинурией, сердечной недостаточностью и <140/90 мм рт.ст. – для всех остальных) [1–3], но не дольше 10 недель от даты включения в исследование. Все пациенты были обучены вести дневники контроля артериального давления с самостоятельным измерением АД утром и вечером перед приемом АГП. Им также рекомендовались антигипертензивная диета (DASH), контроль массы тела и умеренные физические нагрузки по 40 минут в день, без подъема тяжестей и не связанные с работой.



**Рис. 1.** Частота основных факторов риска, сопутствующих заболеваний и поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией III степени, которым назначался препарат Тросан

Согласно принятой в Украине классификации [1–3] пациенты относились к группе очень высокого риска (4-й степени). При обследовании у всех пациентов были выявлены гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сердца, ангиопатия сетчатки глаз, у большинства – дислипидемия (91,7%) и избыточная масса тела (87,5%), у многих отмечались атеросклероз брахиоцефальных артерий (41,7%), нарушение толерантности к углеводам (37,5%), повышение АД у кровных родственников (33,3%), заболевания почек в анамнеза (29,2%), сердечная недостаточность (29,2%), сахарный диабет (СД) 2-го типа с потребностью в приеме сахароснижающих препаратов (25,0%), а также другие факторы риска и сопутствующие заболевания (см. табл. 1, рис. 1). Учитывая поражение органов-мишеней, у 12 (50%) пациентов диагностирована АГ II стадии, у остальных 12 (50%) – III стадии.

Среди пациентов преобладали женщины (62,5%), а также лица пенсионного возраста (70,8%). Средний по всей группе возраст – 62,4 (51–73) года. Исходное систолическое АД при первом визите к врачу составляло в среднем по группе 204,5 (180–246) мм рт.ст., диастолическое АД – 116,9 (110–132) мм рт.ст.

На момент первого контакта большинство (37,5%) пациентов принимали АГП эпизодически, 16,7% – самовольно прекратили назначавшуюся в прошлом терапию за неделю и более до визита, 20,8% – никогда ранее не принимали антигипертензивных препаратов, так как АГ была у них выявлена впервые, и только каждый 4-й пациент (после перенесенного инфаркта миокарда или инсульта) регулярно принимал АГП, но без достаточного эффекта (табл. 2, 3).

При эпизодическом приеме АГП пациенты использовали нифедипин короткого действия (таблетки по 10 мг и капли), эналаприл, лизиноприл, а также фиксированные комбинации гидрохлоротиазида с каптоприлом, эналаприлом либо лизиноприлом.

**Таблица 2.** Регулярность приема антигипертензивных препаратов (АГП) перед началом приема препарата Тросан

| Подгруппы пациентов  | Количество пациентов | Частота в группе, % |
|--|----------------------|---------------------|
| Никогда не принимали АГП (впервые выявленная артериальная гипертензия) | 5                    | 20,8                |
| Принимали АГП ранее – за неделю и более до визита                      | 4                    | 16,7                |
| Принимают АГП эпизодически   | 9                    | 37,5                |
| Принимают АГП регулярно  | 6                    | 25,0                |

Предшествующее лечение пациентов с регулярным приемом лекарств перед назначением препарата Тросан отображено в таблице 3. В этой подгруппе в целях исключения ускользания эффекта ингибиторов АПФ последние (в том числе фиксированные комбинации с гидрохлоротиазидом) были заменены на препарат Тросан в первоначальной дозе 50 мг в сутки с увеличением дозы до 100 мг в сутки через 2 недели.

Пациенты подгруппы со впервые выявленной АГ (табл. 4) при исходном АД в пределах 180–199/110–119 мм рт.ст. начинали лечение с комбинации препарата Тросан 50 мг в сутки и ретардной формой индапамида 1,5 мг в сутки, при более высоком АД добавляли амлодипин 5–10 мг в сутки (на ночь) или (при синусовой тахикардии и отсутствии признаков сердечной недостаточности) дилтиазема 180 мг в сутки (в два приема). При недостаточном снижении АД через 4–6 недель в одном случае добавили спиронолактон 12,5 мг в сутки, в одном – доксазозин 2 мг в сутки и еще в одном – небиволол 10 мг в сутки. Таким образом, в результате применения комбинации от трех до четырех АГП (в среднем 3,6) за период 8–10 недель систолическое АД снизилось в среднем в подгруппе на 68,8 (56–86) мм рт.ст., диастолическое – на 29,2 (22–36) мм рт.ст. Целевое АД было достигнуто у 4 (80%) пациентов из пяти, у одного пациента (также с СД 2-го типа) АД снижено до 140/90 мм рт.ст. при целевом уровне менее 130/80 мм рт.ст. В среднем в подгруппе АД снизилось с 202,8/116,0 до 134,0/86,8 мм рт.ст., или на 68,8/29,2 мм рт.ст.

**Таблиця 3.** Динамика артеріального тиску і схем антигіпертензивної терапії в підгрупі предшествуючого регулярного приєму антигіпертензивних препаратів (n=6)\*

| № пацієнта | Препарати і суточні дози, мг   |  | Артеріальне тиску, мм рт.ст. |        |            |        |          |        |
|------------|--|--|------------------------------|--------|------------|--------|----------|--------|
|            |  |  | Ісходне                      |        | Достигнуте |        | Динамика |        |
|            | до призначення препарату Тросан  | через 8-10 тижнів терапії  | сист.                        | діаст. | сист.      | діаст. | сист.    | діаст. |
| 1          | <b>Лізиноприл 20 мг + Гідрохлоротиазид 12,5 мг (фіксована комбінація)</b><br>Варфарин 5 мг<br>Дигоксин 0,125 мг  | <b>Тросан 100 мг</b><br><b>Торасемід 2,5 мг</b><br><b>Амлодипин 10 мг</b><br><b>Спіронолактон 12,5 мг</b><br><b>Аторвастатин 20 мг</b><br>Варфарин 5 мг<br>Дигоксин 0,125 мг                     | 220                          | 116    | 138        | 88     | -62      | -28    |
| 2          | <b>Раміприл 10 мг</b><br>Бисопролол 10 мг<br>Ацетилсаліцилова кислота 75 мг<br>Клопидогрель 75 мг<br>Розувастатин 10 мг<br>Метформин 1000 мг                         | <b>Тросан 100 мг</b><br><b>Торасемід 2,5 мг</b><br><b>Амлодипин 10 мг</b><br>Бисопролол 10 мг<br>Ацетилсаліцилова кислота 75 мг<br>Клопидогрель 75 мг<br>Розувастатин 10 мг<br>Метформин 1000 мг | 190                          | 114    | 134        | 80     | -76      | -34    |
| 3          | <b>Периндоприл 10 мг + Индапамід 2,5 мг (фіксована комбінація)</b><br>Карведилол 25 мг<br>Ацетилсаліцилова кислота 100 мг<br>Аторвастатин 20 мг<br>Метформин 1000 мг | <b>Тросан 100 мг</b><br><b>Торасемід 2,5 мг</b><br><b>Амлодипин 10 мг</b><br>Карведилол 50 мг<br>Ацетилсаліцилова кислота 100 мг<br>Аторвастатин 20 мг<br>Метформин 1000 мг                      | 188                          | 112    | 128        | 82     | -60      | -30    |
| 4          | <b>Эналаприл 20 мг + Гідрохлоротиазид 12,5 мг (фіксована комбінація)</b><br>Амлодипин 5 мг<br>Ацетилсаліцилова кислота 75 мг<br>Симвастатин 20 мг                    | <b>Тросан 100 мг</b><br><b>Индапамід 1,5 мг</b><br>Амлодипин 10 мг<br>Ацетилсаліцилова кислота 75 мг<br>Симвастатин 20 мг  | 180                          | 112    | 122        | 76     | -58      | -46    |
| 5          | <b>Эналаприл 40 мг</b><br>Бисопролол 20 мг<br>Амлодипин 10 мг<br>Варфарин 2,5 мг   | <b>Тросан 100 мг</b><br>Бисопролол 20 мг<br>Амлодипин 10 мг<br><b>Торасемід 2,5 мг</b><br>Варфарин 2,5 мг<br><b>Розувастатин 10 мг</b>   | 186                          | 110    | 132        | 86     | -54      | -24    |
| 6          | <b>Эналаприл 10 мг + Гідрохлоротиазид 12,5 мг (фіксована комбінація)</b><br>Бисопролол 10 мг<br>Амлодипин 5 мг<br>Гликлазид 80 мг                                    | <b>Тросан 100 мг</b><br><b>Индапамід 1,5 мг</b><br><b>Доксазозин 2 мг</b><br>Бисопролол 20 мг<br>Амлодипин 10 мг<br>Гликлазид 80 мг<br><b>Аторвастатин 20 мг</b>                                 | 192                          | 110    | 118        | 70     | -74      | -40    |

Примечание: полужирным шрифтом выделены препараты, которые были отменены, и дозы, которые были изменены; наклонным полужирным шрифтом – назначения новых препаратов и доз.

В підгрупі пацієнтів, самовільно припинили прийом АГП до включення в дослідження, в зв'язі з дуже високим рівнем АД на момент звернення терапію негайно почали з комбінації не менше трьох АГП, включаючи діуретик і антагоніст кальцію (амлодипин або ділтиазем), причому в половині випадків – негайно з максимальної суточної дози препарату Тросан – 100 мг (табл. 5). В одному випадку в зв'язі з ісходними симптомами серцевої недостатності в якості четвертого препарату негайно був призначений небіволол в дозі 5 мг в сутки. При недостатньому зниженні АД через 4-6 тижнів в двох випадках додали спіронолактон 12,5 мг в сутки, в одному – доксазозин 2 мг в сутки.

Для одного пацієнта із-за появи у нього виражених отеку лодыжек на фоні прийому амлодипіна в дозі 10 мг в сутки останній був замінений на леркамен 20 мг в сутки, що дозволило усунути цей побічний ефект. Достигнути цільового АД за час дослідження вдалося тільки у одного (25%) пацієнта, у трьох

(75%) хворих, незважаючи на виражене зниження АД, цільові рівні не були досягнуті. При використанні комбінацій від трьох до п'яти АГП артеріальне тиску знизилось в середньому в підгрупі з 223,0/124,0 до 137,0/90,0 мм рт.ст., або на 86,0/34,0 мм рт.ст.

Схеми лікування пацієнтів із підгрупи з предшествуючим епізодическим прийомом лікарств перед призначенням препарату Тросан представлені в таблиці 6. В двох випадках четвертим препаратом з самого початку призначався бисопролол в зв'язі з існуючими симптомами стабільної стенокардії напруження. При недостатньому зниженні АД через 4-6 тижнів в одному випадку додали небіволол 5 мг в сутки, в одному – амлодипин 5 мг в сутки, в одному – доксазозин 2 мг в сутки. В чотирьох випадках після виявлення нефропатії первічно призначений індапамід був замінений на торасемід. Цільові рівні АД за час дослідження досягнуті у 6 (66,7%) пацієнтів, із них у

**Таблица 4.** Динамика артериального давления и схем антигипертензивной терапии в подгруппе впервые выявленной артериальной гипертензии III степени (n=5)\*

| № пациента | Препараты и суточные дозы, мг  |   | Артериальное давление, мм рт.ст. |        |             |        |          |        |
|------------|--|---|----------------------------------|--------|-------------|--------|----------|--------|
|            |  |   | Исходное                         |        | Достигнутое |        | Динамика |        |
|            | схема приема, назначенная при первичном контакте                               | через 8-10 недель терапии   | сист.                            | диаст. | сист.       | диаст. | сист.    | диаст. |
| 1          | Тросан 50 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 10 мг                            | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 10 мг<br><b>Небиволол 10 мг</b><br><b>Розувастатин 10 мг</b>                       | 216                              | 112    | 130         | 80     | 86       | 32     |
| 2          | Тросан 50 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Дилтиазем 180 мг<br><br>Аторвастатин 10 мг | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Дилтиазем 240 мг<br><b>Доксазозин 2 мг</b><br><b>Метформин 1000 мг</b><br>Аторвастатин 10 мг | 222                              | 120    | 140         | 90     | 82       | 30     |
| 3          | Тросан 50 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br><br>Аторвастатин 10 мг                     | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br><b>Амлодипин 10 мг</b><br><br>Аторвастатин 20 мг   | 182                              | 118    | 126         | 82     | 56       | 36     |
| 4          | Тросан 50 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 5 мг<br><br>Аторвастатин 10 мг   | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 10 мг<br><b>Спиронолактон 12,5 мг</b><br>Аторвастатин 10 мг                        | 200                              | 120    | 138         | 94     | 62       | 26     |
| 5          | Тросан 50 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br><br>Розувастатин 10 мг                     | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br><b>Амлодипин 10 мг</b><br>Розувастатин 20 мг   | 194                              | 110    | 136         | 88     | 58       | 22     |

Примечание: полужирным шрифтом выделены дозы, которые были изменены; наклонным полужирным шрифтом – назначения новых препаратов и доз..

**Таблица 5.** Динамика артериального давления и схем антигипертензивной терапии в подгруппе пациентов, самовольно прекративших прием антигипертензивных препаратов за неделю и более до включения в исследование (n=4)\*

| № пациента | Препараты и суточные дозы, мг  |  | Артериальное давление, мм рт.ст. |        |             |        |          |        |
|------------|--|--|----------------------------------|--------|-------------|--------|----------|--------|
|            |  |  | Исходное                         |        | Достигнутое |        | Динамика |        |
|            | схема приема, назначенная при первичном контакте   | через 8-10 недель терапии  | сист.                            | диаст. | сист.       | диаст. | сист.    | диаст. |
| 1          | Тросан 100 мг<br>Торасемид 2,5 мг<br>Амлодипин 5 мг<br>Небиволол 5 мг<br><br>Метформин 1000 мг | Тросан 100 мг<br>Торасемид 2,5 мг<br><b>Амлодипин 10 мг</b><br>Небиволол 10 мг<br><b>Спиронолактон 12,5 мг</b><br><b>Розувастатин 10 мг</b><br>Метформин 1000 мг | 246                              | 128    | 140         | 92     | 106      | 36     |
| 2          | Тросан 50 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Дилтиазем 180 мг<br><br>Аторвастатин 10 мг                 | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Дилтиазем 240 мг<br><b>Доксазозин 2 мг</b><br>Аторвастатин 10 мг  | 208                              | 114    | 132         | 90     | 76       | 24     |
| 3          | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br><b>Амлодипин 10 мг</b><br>Аторвастатин 10 мг              | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br><b>Лерканидипин 20 мг</b><br>Аторвастатин 20 мг   | 234                              | 132    | 138         | 94     | 96       | 38     |
| 4          | Тросан 50 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 5 мг<br><br>Аторвастатин 10 мг                   | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 10 мг<br><b>Спиронолактон 12,5 мг</b><br>Аторвастатин 10 мг   | 204                              | 122    | 138         | 84     | 66       | 38     |

Примечание: полужирным шрифтом выделены препараты, которые были отменены, и дозы, которые были изменены; наклонным полужирным шрифтом – назначения новых препаратов и доз.

троих (33,3%) АД оказалось снижено до субцелевого уровня (около 140/90 мм рт.ст.). Использовались комбинации в среднем из 3,3 препарата (от двух до пяти), включая Тросан в дозе 100 мг

в сутки на момент завершения исследования. В среднем в подгруппе АД снизилось с 205,1/117,3 до 134,2/83,8 мм рт.ст., или на 70,9/33,6 мм рт.ст.

**Таблиця 6.** Динамика артеріального тиску і схем антигіпертензивної терапії в підгрупі предшествуючого епізодического приєма антигіпертензивних препаратів (n=9)\*

| № пацієнта | Препарати і суточні дози, мг   |   | Артеріальне тиску, мм рт.ст. |        |             |        |          |        |
|------------|--|---|------------------------------|--------|-------------|--------|----------|--------|
|            |  |   | Исходное                     |        | Достигнутое |        | Динамика |        |
|            | схема приєма, назначенная при первичном контакте   | через 8-10 недель терапии   | сист.                        | диаст. | сист.       | диаст. | сист.    | диаст. |
| 1          | Тросан 50 мг<br>Индапамид 1,5 мг   | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br><b>Амлодипин 5 мг</b><br><b>Аторвастатин 10 мг</b>   | 180                          | 110    | 124         | 80     | 56       | 30     |
| 2          | Тросан 50 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 5 мг   | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 10 мг<br><b>Розувастатин 10 мг</b>   | 210                          | 124    | 138         | 84     | 72       | 40     |
| 3          | Тросан 50 мг<br><b>Индапамид 1,5 мг</b><br>Амлодипин 5 мг  | Тросан 100 мг<br><b>Торасемид 2,5 мг</b><br>Амлодипин 10 мг<br><b>Небиволол 5 мг</b><br><b>Ацетилсалициловая кислота 75 мг</b><br><b>Аторвастатин 10 мг</b> | 216                          | 116    | 132         | 88     | 84       | 28     |
| 4          | Тросан 50 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 5 мг   | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 10 мг<br><b>Аторвастатин 10 мг</b>   | 212                          | 124    | 136         | 84     | 76       | 40     |
| 5          | Тросан 50 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 5 мг<br>Бисопролол 5 мг                            | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 10 мг<br>Бисопролол 10 мг<br><b>Ацетилсалициловая кислота 75 мг</b><br><b>Аторвастатин 20 мг</b>             | 216                          | 110    | 136         | 90     | 80       | 20     |
| 6          | Тросан 50 мг<br><b>Индапамид 1,5 мг</b><br>Амлодипин 5 мг<br>Бисопролол 10 мг<br>Гликлазид 80 мг | Тросан 100 мг<br><b>Торасемид 2,5 мг</b><br>Амлодипин 10 мг<br>Бисопролол 20 мг<br><b>Доксазозин 2 мг</b><br>Гликлазид 80 мг<br><b>Аторвастатин 10 мг</b>   | 200                          | 114    | 140         | 88     | 60       | 26     |
| 7          | росан 50 мг<br><b>Индапамид 1,5 мг</b><br>Амлодипин 5 мг   | Тросан 100 мг<br><b>Торасемид 2,5 мг</b><br>Амлодипин 10 мг   | 214                          | 130    | 140         | 80     | 74       | 50     |
| 8          | Тросан 50 мг<br><b>Индапамид 1,5 мг</b><br>Метформин 1000 мг                                     | Тросан 100 мг<br><b>Торасемид 2,5 мг</b><br>Метформин 1000 мг<br><b>Розувастатин 10 мг</b>  | 196                          | 110    | 126         | 76     | 70       | 34     |
| 9          | Тросан 50 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 5 мг   | Тросан 100 мг<br>Индапамид 1,5 мг<br>Амлодипин 10 мг  | 202                          | 118    | 136         | 84     | 66       | 34     |

Примечание: полужирным шрифтом выделены препараты, которые были отменены, и дозы, которые были изменены; наклонным полужирным шрифтом – назначения новых препаратов и доз.

По всей группе пациентов (рис. 2) отмечено среднее снижение АД на 71,3/32,3 мм рт.ст., или до 133,3/84,6 мм рт.ст., в результате применения комбинаций в среднем из 3,7 АГП (от двух до пяти). Наиболее часто приходилось использовать комбинации из четырех (у 11 [45,8%] пациентов) и трех препаратов (у 9 [37,5%] пациентов), более редко – комбинацию пяти АГП (у 3 [12,5%] пациентов) и двух АГП (у 1 [4,2%] пациента). При этом индивидуальные целевые уровни АД (учитывающие сопутствующие заболевания) были достигнуты у 15 (62,5%) пациентов. Следует отметить, что, с точки зрения авторов, это скорее свидетельствует о недостаточной продолжительности данного исследования, чем о рефрактерности к лечению остальных пациентов.

У пациентов с нефропатией (n=4) отмечено возрастание скорости клубочковой фильтрации – в среднем с 52,8 до 63,8 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Отмечено также исчезновение незначительной исходной протеинурии (0,033–0,066 г/л) у трех пациентов. Естественно, что объем и дизайн данного исследования не позволяют разделить положительного влияния на эти показатели как собственно снижения АД, так и дополнительных нефропротекторных свойств лозартана, описанных в литературе [11]. У всех лиц с гиперурикемией (n=4) и единственного пациента с подагрой наблюдалось снижение уровня мочевой кислоты в крови в среднем с 545,8 до 455,4 мкмоль/л без дополнительного приема гипоурикемических препаратов. Поскольку во всех случаях назначались статины, отдельное возможное влияние антигипертензивной терапии на уровни липидов

крови не оценивалось. Существенных побочных явлений, требовавших уменьшения дозы либо отмены препарата Тросан, а также достоверных изменений остальных изучавшихся лабораторных показателей не выявлено.



**Рис. 2.** Динамика артериального давления в результате антигипертензивной терапии

## Выводы

1. У пациентов с артериальной гипертензией III степени II и III стадии при очень высоком риске развития осложнений (степень риска 4) в большинстве (62,5%) случаев можно достичь индивидуальных (с учетом сопутствующих заболеваний) целевых уровней АД в амбулаторных условиях путем 8–10-недельной агрессивной терапии с использованием комбинаций от двух до пяти антигипертензивных препаратов, включая препарат Тросан (лозартан калия) в суточной дозе 100 мг (см. рис. 2). Для достижения целевых уровней АД у остальных пациентов необходим более длительный период индивидуально подобранной терапии.
2. После 8–10 недель агрессивной антигипертензивной комбинированной терапии с использованием препарата Тросан отмечалось улучшение функции почек: исчезновение незначительной (0,033–0,066 г/л) исходной протеинурии и увеличение скорости клубочковой фильтрации в среднем на 11,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у лиц с ее исходным снижением менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также снижение уровня мочевой кислоты крови у пациентов с гиперурикемией в среднем на 90,4 мкмоль/л без приема дополнительных гипоурикемических препаратов.
3. При недостаточной антигипертензивной эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) замена их на препарат Тросан (лозартан калия) позволяет добиться более выраженного снижения АД.
4. Отмечена хорошая антигипертензивная эффективность (среднее снижение АД на 71,3/32,3 мм рт.ст.) и переносимость препарата Тросан при его комбинации с индапамидом, торасеми-

дом, спиронолактоном, амлодипином, дилтиаземом, лерканидипином, бисопрололом, небивололом, карведилолом, доксазозином, а также безопасностью при сопутствующем приеме ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля, варфарина, дигоксина, аторвастатина, розувастатина, симвастатина, метформина, гликлазида; побочных эффектов, требовавших отмены препарата Тросан либо снижения его дозы, не зафиксировано.

5. В обстановке первичного амбулаторного контакта при неполной информации о пациенте с артериальной гипертензией III степени (систолическое АД  $\geq 180$  мм рт.ст. и/или диастолическое АД  $\geq 110$  мм рт.ст.) II и III стадии и очень высоким риском развития осложнений, при дефиците времени на принятие решения о выборе антигипертензивного средства для безотлагательной начальной терапии по критериям эффективности и безопасности в большинстве случаев можно рекомендовать назначение препарата Тросан (лозартан калия) в сочетании с любыми антигипертензивными препаратами других классов, кроме ингибиторов АПФ и алискирена.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список использованной литературы

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. №384.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» 2012. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. №384.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії – 2011 рік. УДК 616.12-008.331.1-084-085. П'яте видання.
4. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension // Hypertension. – 2015. – Vol. 65. – DOI: 10.1161/HYP.0000000000000018.
5. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. – doi:10.1093/eurheartj/eh1151.
6. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) // JAMA. – doi:10.1001/jama.2013.284427.
7. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 57, No. №20. – doi:10.1016/j.jacc.2011.01.008.
8. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // Hypertension. – 2008. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141.
9. Law M.R. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. – 2009. – Vol. 338. – b1665 doi:10.1136/bmj.b1665.
10. Hobbs R., Irwin P., Rubner J. Evidence-Based Treatment of Hypertension: What's the Role of Angiotensin II Receptor Blockers? // Br. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 12 (1). – P. 65–70.
11. Ripley E., Hirsch A. Fifteen years of losartan: what have we learned about losartan that can benefit chronic kidney disease patients? // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2010. – Vol. 3. – P. 93–98.
12. Meredith P. Comparative ARB pharmacology // Br. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 17. – s3–s5.
13. Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A. et al. Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin II Receptor Antagonists (ARBs) for Treating Essential Hypertension // Comparative Effectiveness Review No. 10. (Prepared by Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0025). – Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. November 2007.

14. Konstam M.A., Neaton J.D., Dickstein K. et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374 (9705). – P. 1888.
15. Racine N., Hamet P., Sampalis J.S. et al. A 52-week prospective, cohort study of the effects of losartan with or without hydrochlorothiazide (HCTZ) in hypertensive patients with metabolic syndrome // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2013. – Vol. 13 (2). – P. 129–140. – doi: 10.1007/s40256-013-0010-y.
16. Oparyl S., Abate N., Chen E. et al. A double-blind, randomized study evaluating losartan potassium monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide versus placebo in obese patients with hypertension // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2008. – Vol. 24 (4). – P. 1101–1114. – doi: 10.1185/030079908X280716. Epub 2008 Mar 6.
17. Gradman A.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 25 (6). – P. 1345–1350.
18. Інструкція для медичного застосування препарату «Тросан» (Trosan). Наказ МОЗ України від 06.09.2011 р. №571; зі змінами за №294 від 30.04.2014.

## Резюме

### Досвід застосування препарату Тросан (лозартан) при лікуванні артеріальної гіпертензії III ступеня: реалії клінічної практики

О.О. Чернобривенко

КНП «Консультативно-діагностичний центр №2 Дарницького району м. Києва»

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією III ступеня II та III стадії при дуже високому ризику розвитку ускладнень (ступінь ризику 4) у більшості (62,5%) випадків можна досягти індивідуальних (з урахуванням супутніх захворювань) цільових рівнів артеріального тиску (АТ) в амбулаторних умовах шляхом 8–10-тижневої агресивної терапії з використанням комбінацій від двох до п'яти антигіпертензивних препаратів, включаючи препарат Тросан (лозартан калію) у добовій дозі 100 мг. Після 8–10 тижнів агресивної антигіпертензивної комбінованої терапії з використанням Тросану відзначалося поліпшення функції нирок: зникла невелика вихідна протеїнурія (0,033–0,066 г/л) і зросла швидкість клубочкової фільтрації на 11,0 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> у осіб з її вихідним зниженням менше 60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, а також знизився рівень сечової кислоти в крові у пацієнтів з гіперурикемією в середньому на 90,4 мкмоль/л без прийому додаткових гіпоурикемічних препаратів. В умовах первинного амбулаторного контакту при неповній інформації про пацієнта з артеріальною гіпертензією III ступеня (АТ систолічний  $\geq 180$  мм рт.ст. та/або АТ діастолічний  $\geq 110$  мм рт.ст.) II та III стадії і дуже високим ризиком розвитку ускладнень, при дефіциті часу на прийняття рішення щодо вибору антигіпертензивного засобу для невідкладної початкової терапії за критеріями ефективності та безпеки, в більшості випадків можна рекомендувати препарат Тросан (лозартан калію) у поєднанні з будь-якими антигіпертензивними препаратами інших класів, крім інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та аліскірену.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія III ступеня, лозартан калію, гіперурикемія

## Summary

### Experience of treatment III degree of hypertension by Trosan (losartan): clinical practice realities

A.A. Chernobryvenko

Consultation and diagnostic center #2 of Darnytskyi district of Kyiv

Patients with III degree of hypertension II and III stage with a very high risk of complications (risk 4). In most of cases (62.5%) can be achieved individual (including comorbidities) target levels of blood pressure in an outpatient basis by 8–10 weeks of aggressive therapy with combinations of two to five antihypertensive products, including Trosan (losartan potassium) with a daily dosage of 100 mg. After 8–10 weeks of aggressive antihypertensive combination therapy using Trosan improvement is marked in renal function: disappearance of small (0.033–0.066 g/l) baseline proteinuria and increases glomerular filtration rate from 11.0 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Persons with initial drop of less than 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. And also reduces levels of uric acid in the blood with hyperuricemia from 90.4 mmol/l without receiving additional drugs that decrease the level of uric acid. As a outpatient primary contact with incomplete information about the patient with hypertension III degree (systolic BP  $\geq 180$  mm Hg and/or diastolic blood pressure of  $\geq 110$  mm Hg) II and III stages and a very high risk of complications and with the lack of time to make a decision in choice of antihypertensive drugs for the immediate therapy by the criteria of efficacy and safety in the majority of cases Trosan (losartan potassium) can be recommended in combination with other classes of antihypertensive drugs excluding ACE inhibitors and aliskiren.

**Key words:** arterial hypertension III degree, losartan potassium, hyperuricemia