

# Фиксированная комбинация лозартана и амлодипина: эффективность и безопасность в аномальных погодных условиях у больных артериальной гипертензией (исследование РЕШЕНИЕ)

Ф.Т.Агеев, М.Д.Смирнова<sup>✉</sup>, Т.В.Фофанова, З.Н.Бланкова, М.В.Вицения, Т.В.Цыбульская, Э.Ф.Неверова, Н.С.Самсонова  
Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

**Актуальность.** Влияние медикаментозных препаратов на адаптацию к аномальным температурам – один из важнейших вопросов, поставленных перед практической медициной волнами жары последних лет. Один из спорных моментов – безопасность использования во время аномальной жары антагонистов кальциевых каналов (АКК) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА).

**Цель:** оценить эффективность и безопасность терапии больных артериальной гипертензией (АГ) в период тепловой волны фиксированной комбинацией БРА+АКК (Лортенза, КРКА).

**Материалы и методы.** Включены 26 больных АГ 1 и 2-й степени от 42 до 81 года. Всем пациентам проводились измерения офисного АД, электрокардиография, объемная сфигмография с определением скорости пульсовой волны и выборочно САВИ, биохимический анализ крови, оценка осмолярности крови, анкетирование: визуальная аналоговая шкала, опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары, тест приверженности лечению Мориски–Грина. Оценивались дневники самоконтроля АД. Визит включения проходил весной 2016 г., 1-й визит – в мае – июне 2016 г., 2-й – во время тепловой волны, 3-й – в сентябре – октябре 2016 г.

**Результаты.** Отмечалось снижение систолического АД и диастолического АД ( $p=0,000$ ) до целевых значений, сохранившееся на весь период наблюдения. По данным дневников самоконтроля АД, контролировали АД 81% пациентов. Во время тепловой волны этот показатель снизился до 58%, осенью – до 63%. К 3-му визиту достигнуто снижение частоты сердечных сокращений на -6,0 (-11,1; -2,8) уд/мин;  $p=0,007$ . Зафиксированы снижение скорости пульсовой волны с  $15,2\pm 3,4$  до  $14,4\pm 3,0$  м/с;  $p=0,01$  и САВИ на -2,1 (-2,9; -0,65);  $p=0,01$ ; снижение уровня мочевого кислоты с 415,3 до 346,2 ммоль/л ( $p=0,04$ ) и креатинина на 2-м визите по сравнению с исходным ( $p=0,02$ ). Электролитных сдвигов и роста осмолярности крови в период тепловой волны не выявлено. Отмечается рост приверженности терапии ( $p=0,04$ ) и качества жизни на 20,0 (7,4; 23,3);  $p=0,000$  по визуальной аналоговой шкале.

**Заключение.** Фиксированная комбинация лозартана и амлодипина (Лортенза) является эффективной, безопасной и может быть рекомендована к приему больными АГ в жаркий период.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, тепловая волна, амлодипин, лозартан.

<sup>✉</sup>naliya1@yandex.ru

**Для цитирования:** Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В. и др. Фиксированная комбинация лозартана и амлодипина: эффективность и безопасность в аномальных погодных условиях у больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 19–25.

## A fixed combination of amlodipine and losartan: effectiveness and safety in abnormal weather conditions in patients with arterial hypertension

F.T.Ageev, M.D.Smirnova<sup>✉</sup>, T.V.Fofanova, Z.N.Blankova, M.V.Vitseniya, T.V.Tsybul'skaya, E.F.Neverova, N.S.Samsonova  
A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaya, d. 15a

**Actuality.** The effect of drugs on adaptation to abnormal temperatures is one of the most important questions put to practical medicine by the heat waves of recent years. One of the controversial issues – safety of use during the heat wave of calcium channel blockers (ACC) and blockers of receptors for angiotensin II (ARBS).

**The goal** is to evaluate the efficacy and security of treatment of patients with arterial hypertension (AH) during the heat wave of a fixed combination of ARBS+ACC (Lortenza, KRKA).

**Materials and methods.** Included 26 patients with hypertension 1 and 2 degrees from 42 to 81 years. All patients underwent measurement of office blood pressure, electrocardiography, body sphygmography with the determination of the pulse wave velocity and selectively CAVI, biochemical analysis of blood, estimation of osmolarity of blood, questionnaire: visual analogue scale, a questionnaire for patients exposed to heat, the test of adherence to treatment Moriscos–Green. Estimated diaries of self-control of blood pressure. The inclusion visit took place in spring 2016, 1st visit was in May – June 2016, 2nd – during heat waves, 3rd – September – October 2016.

**Results.** The observed decrease in systolic blood pressure and diastolic blood pressure ( $p=0.000$ ) to the target values, preserved for the whole period of observation. According to the diaries of self-control of blood pressure controlled blood pressure 81% of patients. During a heat wave, this value decreased to 58%, in autumn – to 63%. The 3rd visit achieved a reduction in heart rate at -6.0 (-11.1; and 2.8) beats/min;  $p=0.007$ . A noticeable decrease of the pulse wave velocity from  $15.2\pm 3.4$  to  $14.4\pm 3.0$  m/s;  $p=0.01$  and CAVI in of -2.1 (to -2.9; -0.65);  $p=0.01$ ; the decline in uric acid level c of 415.3 to 346.2 mmol/l ( $p=0.04$ ) and creatinine on the 2nd visit compared to baseline ( $p=0.02$ ). Electrolyte shifts and increasing the osmolarity of the blood during heat waves have not been identified. There is a growing commitment therapy ( $p=0.04$ ) and quality of life to 20.0 (7.4; 23.3);  $p=0.000$  by visual analogue scale.

**Conclusion.** Fixed combination of losartan and amlodipine (Lorenza) is an effective, safe and may be recommended for patients receiving AG in the hottest period.

**Key words:** arterial hypertension, heat wave, amlodipine, losartan.

<sup>✉</sup>naliya1@yandex.ru

**For citation:** Ageev F.T., Smirnova M.D., Fofanova T.V. A fixed combination of amlodipine and losartan: effectiveness and safety in abnormal weather conditions in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 19–25.

Влияние медикаментозных препаратов на адаптацию к аномальным температурам — один из важнейших вопросов, поставленных перед практической медициной чередой волн жары, ставших испытанием для жителей Европы, Азии и Северной Америки в последние десятилетия. Несмотря на актуальность проблемы, исследований, посвященных этому вопросу,

крайне мало, а их результаты часто противоречивы. Небольшое число экспериментальных работ было посвящено изучению особенностей фармакокинетики препаратов под воздействием высоких температур [1]. Эти исследования выполнены в период короткого и интенсивного теплового воздействия, часто в условиях сауны, что трудно соотнести с длительным влиянием жары в повсе-

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов**

	1-я группа, лозартан + амлодипин (n=26)
Возраст, лет	65,2±9,1
Пол (муж./жен.)	8/18
Курение, n (%)	3 (11,1)
Масса тела, кг	80,6±15,2
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,5±4,6
Больные с ИБС, n (%)	5 (19,2)
Давность АГ, годы	13,6±10,2
Больные СД типа 2, n (%)	6 (23,1)
<b>Принимаемые препараты:</b>	
β-АБ, n (%)	14 (53,8)
ИАПФ, n (%)	8 (30,8)
БРА, n (%)	12 (46,2)
Диуретики, n (%)	8 (30,8)
АКК, n (%)	8 (30,8)
Статины, n (%)	17 (65,4)

дневных городских условиях [2, 3]. В эксперименте на крысах были получены данные, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) подавляют центр жажды, что, в свою очередь, может вести к дегидратации организма в жару [1], однако эти сведения тоже нельзя экстраполировать на человеческую популяцию, тем более на больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Что касается крупных эпидемиологических исследований, проведенных во время тепловых волн за последние десятилетия, то в них просто отсутствуют данные о медикаментозной терапии, так как эту информацию нельзя почерпнуть ни из свидетельств о смерти, ни из статистических отчетов больниц и служб скорой медицинской помощи (СМП) [4–7]. Одно из немногих исследований, посвященных этому вопросу, опубликовали в 2010 г. P.Nausfater и соавт. [8]. Ими были проанализированы данные 1456 пациентов, обратившихся в отделения неотложной помощи Парижа во время аномальной жары 2003 г. При однофакторном анализе предиктором смерти был прием нитратов (увеличение риска в 2,1 раза), антиаритмиков (на 44%), антиагрегантов и антикоагулянтов (на 43%), ИАПФ и БРА (на 35%), психотропных препаратов (на 22%). Однако при многофак-

торном анализе только прием диуретиков проявил себя как независимый предиктор смерти во время аномальной жары, увеличивая ее риск на 25%.

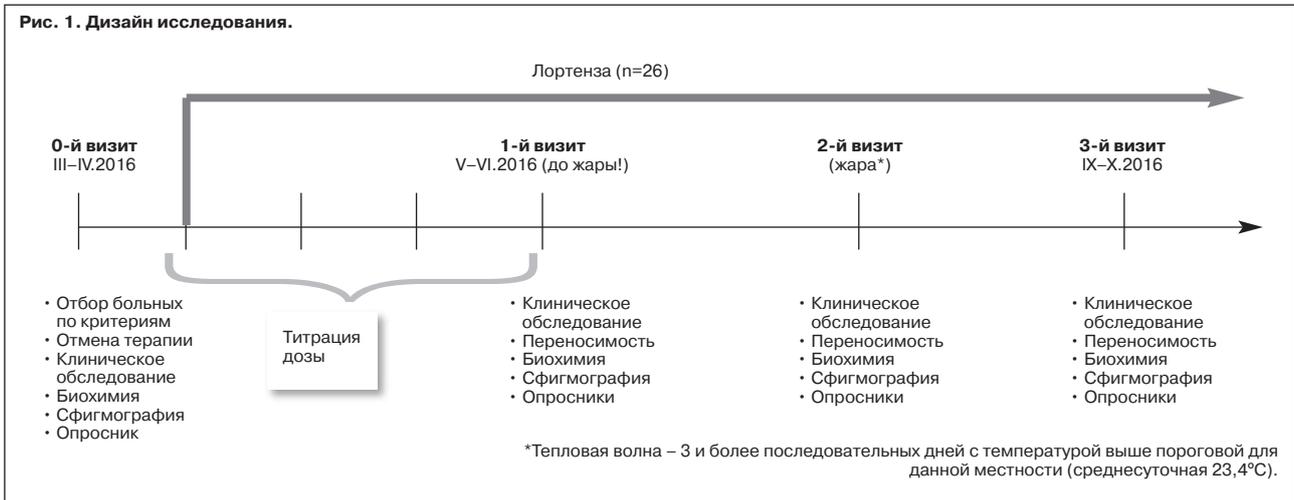
По данным нашего ретроспективного исследования [9], во время аномальной жары 2010 г. прием ИАПФ, антагонистов кальциевых каналов (АКК), селективных β-адреноблокаторов (β-АБ) давал позитивный эффект в плане предотвращения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных артериальной гипертензией (АГ). Использование диуретиков, напротив, увеличивало риск ССО во время аномальной жары, но только у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и лиц старшего возраста. Летом 2013 г. мы провели проспективное исследование, показавшее высокую эффективность и безопасность применения во время тепловых волн фиксированной комбинации ИАПФ с АКК (периндоприл + амлодипин) [10]. Что касается БРА, частота их назначения в Европе в 2003 г. и России в 2010 г. была небольшой, что затруднило анализ влияния этих препаратов на адаптацию к аномальной жары. В доступной нам литературе мы не нашли данных о влиянии БРА как в монотерапии, так и комбинации с другими препаратами на адаптацию к сезонным изменениям погодных условий и, в частности, к тепловым волнам. Перспективной представляется комбинация таких препаратов с АКК как с группой, хорошо зарекомендовавшей себя во время аномальной жары 2010 г.

Целью нашего исследования была оценка эффективности и безопасности терапии больных АГ в период тепловой волны фиксированной комбинацией БРА+АКК (Лортенза, КРКА).

## Материалы и методы

В открытое сравнительное рандомизированное исследование были включены 26 больных АГ от 42 лет до 81 года. Критерием включения были наличие на визите включения артериального давления (АД) >140/90 мм рт. ст. на чистом фоне или на фоне предшествующей гипотензивной терапии и согласие пациента на участие в программе. В исследование не включались больные с симптоматической АГ, принимающие 4 или более гипотензивных препарата, имеющие противопоказания к назначению БРА и/или АКК, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее 1 года назад, с острым коронарным синдромом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса NYHA, а также сахарным диабетом (СД) типа 1 или декомпенсацией СД типа 2 и другими эндокринными заболеваниями в стадии декомпенсации, хронической болезнью почек 4–5, печеночной недостаточностью, болезнями крови, хронической обструктивной болезнью легких (в стадии обострения).

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

**Рис. 1. Дизайн исследования.**

### Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

**0-й визит** (март – май 2016 г.). Скрининг: отбор больных АГ, соответствующих критериям включения/исключения, обследование по схеме. Все гипотензивные препараты, за исключением β-АБ (доза β-АБ остается неизменной), отменялись накануне включения в исследование.

Назначение фиксированной комбинации лозартана с амлодипином (Лортенза, КРКА 5/50, 5/100, 10/50 или 10/100 мг). Доза определялась лечащим врачом.

При необходимости – титрация дозы препаратов на дополнительных визитах между 0 и 1-м или 1–3-м.

**1-й визит** (май – июнь 2016 г.). Оценка эффективности и переносимости терапии. Обследование по схеме. При необходимости коррекция дозы.

**2-й визит** – «тепловая волна» – 3 и более дня со среднесуточной температурой выше 23,4°C (пороговой для Москвы и Московской области).

Летом 2016 г. зафиксированы 19 дней с температурой, превышающей пороговую, и тепловые волны длительностью 3 и 5 дней (25–27.06.2016 и 29.06–2.07.2016). В этот период, т.е. через 3 дня от начала тепловой волны и до 3-го дня после ее окончания, происходил активный вызов пациентов для их повторного обследования и при необходимости коррекция терапии.

**3-й визит** – **осень** (сентябрь – октябрь 2016 г.) – обследование по схеме.

Срок наблюдения больных составил 28 нед.

Схема обследования включала в себя осмотр, сбор анамнеза, электрокардиографию, измерение офисного АД, биохимический анализ крови, сфигмографию (определение скорости пульсовой волны – СПВ и сердечно-лодыжечно-индекса – САВИ). Больным также предлагался для заполнения ряд опросников: визуальная аналоговая шкала оценки качества жизни (ВАШ), шкала Мориски–Грина (МГ) для оценки приверженности лечению и по окончании иссле-

дования – специально разработанный нами опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары.

Осмоларность рассчитывалась по формуле:

$$Osm = 1,86 \times (Na^+ + K^+) + 1,15 \times \text{глюкоза} + \text{мочевина} + 14.$$

Как конечные точки рассматривались острые инфаркты миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, госпитализации, вызовы СМП, гипертонические кризы, внеплановые визиты к врачу, возникновение/усиление нарушений ритма сердца и проявлений ХСН.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 8.0 for Windows. При анализе достоверности различий средних величин между группами при условии нормального распределения рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение значений с распределением признаков, отличным от нормального, проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически достоверными при вероятности абсолютно случайного их характера, не превышающей 5% ( $p < 0,05$ ). Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Сравнение распределения качественных признаков проводили с использованием точного критерия Фишера. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение или умеренно отклоняющиеся от нормального, представлялись как  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее и  $\sigma$  – стандартное отклонение. Непрерывные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлялись медианой и 95% доверительным интервалом. Для оценки динамики показателей проводился однофакторный анализ динамики в контрольных и основных группах. Для критерия Ньюмана–Каста представлены р-значения.

### Результаты

Исследование закончилось с участием всех пациентов, за исключением одного, у которого на 3-й день приема препарата появились выраженные отеки голеней, повлекшие за собой его отказ от участия в исследовании



*Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)*



**Лортенза**  
амлодипин/лозартан

5 мг/50 мг, 10 мг/50 мг, 5 мг/100 мг, 10 мг/100 мг

**Показания к применению:** артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

**Способ применения и дозы:** внутрь, запивая небольшим количеством воды, независимо от времени приема пищи, 1 раз в сутки.

**Условия отпуска:** по рецепту.

**Регистрационный номер:** ЛП–002760 от 15.12.2014.



1. Собственные данные компании KRKA, Ново Место, Словения, 2016 г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»  
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1  
Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091  
E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

**Опыт и инновации  
в надежных руках**

**KRKA**

Таблица 2. Динамика показателей АД, ЧСС, сосудистой жесткости и качества жизни в ходе исследования

	0-й визит	1-й визит	$\Delta$ , исх-1	$p_1$	2-й визит (жара)	$\Delta$ , исх-2	$p_2$	3-й визит	$\Delta$ , исх-3	$p_3$
САД, мм рт. ст.	148,3±14,7	128,1±9,3*	-20,0 (-26,0; -14,5)	0,000	121,5±8,8	-29,0 (-34,0; -19,7)	0,000	128,2±10,7	-20,0 (-27,5; -14,4)	0,000
ДАД, мм рт. ст.	89,1±9,0	76,5±9,0	-11,0 (-16,4; -8,5)	0,000	75,6±13,5	-13,5 (-17,8; -8,6)	0,000	76,9±10,8	0,0 (-2,5; 3,9)	0,000
ЧСС, уд/мин	66,8±9,7	64,8±9,0	0,0 (-2,5; -6,5)	нд	61,5±7,7	-6,0 (-10,7; -1,2)	нд	60,2±4,4	-6,0 (-11,1; -2,8)	0,007
СПВ, м/с	15,2±3,4	14,6±9,8	-0,01 (-1,72; -0,15)	0,01	14,5±2,6	-0,05 (-0,82; 0,54)	0,01	14,4±3,0	-0,95 (-1,80; -0,07)	0,01
САVI	8,0 (6,5; 9,5)	8,6 (6,5; 8,8)	0,0 (-0,2; 0,4)	нд	6,2 (5,4; 9,0)	-2,1 (-2,9; -0,65)	0,01	6,3 (5,8; 6,7)	-1,7 (-1,9; 0,4)	0,01
ВАШ, баллы	57,3±12,3	65,3±12,6	0,0 (-2,8; 14,6)	0,09	69,4±13,1	10,0 (6,3; 24,2)	0,000	71,4±10,2	20,0 (7,4; 23,3)	0,000

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: нд – недостоверно.

Таблица 3. Влияние терапии на метаболические показатели

	0-й визит	1-й визит	$\Delta$ , исх-1	$p_1$	2-й визит (жара)	$\Delta$ , исх-2	$p_2$	3-й визит	$\Delta$ , исх-3	$p_3$
Мочевая кислота, ммоль/л	415,3±56,8	302,1±40,8	-11,0 (-110,0; 0,0)	0,001	353,2±53,1	-12,5 (-83,0; 14,0)	0,06	346,2±42,2	-40,2 (-122,1; 56,0)	0,04
Креатинин, ммоль/л	73,0±3,3	69,5±3,2	0,0 (-3,9; 0,0)	нд	66,3±2,5	-8,2 (-13,6; 0,1)	0,02	70,0±3,0	-0,2 (-5,1; 4,3)	нд
Мочевина, ммоль/л	5,7±1,5	6,2±9,0	0,0 (0,0; 0,4)	нд	6,0±7,7	0,5 (0,2; 1,6)	нд	5,6±4,4	0,2 (-0,4; 0,0)	нд
Калий, ммоль/л	4,6±0,4	4,6±0,5	0,0 (-0,4; -0,0)	нд	4,5±0,5	0,3 (-0,6; 0,0)	нд	4,8±0,1	-0,5 (-0,3; 0,3)	нд
Натрий, ммоль/л	142,8±2,0	142,6±2,2	0,0 (-1,0; 0,0)	нд	142,4±1,5	0,0 (-2,0; 2,0)	нд	142,6±1,7	-1,0 (1,0 2,0)	нд
Осмолярность крови, мOsm/кг	301,7±1,7	300,7±1,7	0,0 (-1,6; 0,0)	нд	301,0±0,7	-3,0 (-3,9; 1,4)	нд	301,0±1,5	-1,5 (-3,6; 2,7)	нд

(данные исключены из анализа). Еще у 3 пациентов отеки прошли после снижения дозы амлодипина. Других побочных эффектов отмечено не было.

### Гемодинамические эффекты терапии

На фоне лечения отмечалось снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) до целевых значений, сохранившееся на весь период наблюдения (табл. 2).

Вопреки опасениям, не было ни одного случая развития тахикардии на фоне приема препарата Лортенза. Более того, к 3-му визиту достигнуто снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на -6,0 (-11,1; -2,8) уд/мин относительно исходного (см. табл. 2).

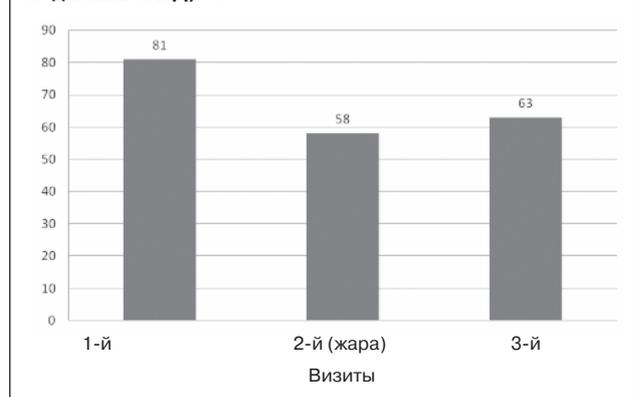
По данным дневников самоконтроля АД (СКАД), контроль АД (АД при домашнем измерении не должно было превышать 135/85 мм рт. ст. в состоянии покоя) на 1-м визите осуществлялся у 81% пациентов. Однако ко 2-му визиту, во время тепловой волны, этот показатель снизился до 58%. На 3-м визите целевой уровень АД по данным СКАД поддерживали 63% участника исследования (рис. 2).

### Влияние терапии на состояние сосудистой стенки

Особое внимание уделялось оценке жесткости сосудистой стенки (см. табл. 2). Жесткость сосудов была исходно повышена до 15,2±3,4 м/с. Улучшения эластических свойств артерий удалось достичь уже к 1-му визиту, что нашло отражение в снижении СПВ до 14,4±3,0 м/с.

Выборочно, у 7 пациентов, мы дополнительно рассчитывали индекс жесткости САVI. САVI – показатель для оценки истинной жесткости артерий, он не зависит от уровня внутрисосудистого АД и отраженной волны в сосуде. Снижение САVI на -2,1 (-2,9; -0,65) достигнуто на

Рис. 2. Доля пациентов, достигших целевого уровня АД по данным СКАД, %.



2-м визите и сохранилось на 3-м (см. табл. 2). Таким образом, мы можем говорить об истинном положительном влиянии длительного приема фиксированной комбинации лозартана и амлодипина на эластические свойства сосудистой стенки, не зависящим от динамики АД.

### Влияние на метаболические процессы

Отмечено снижение уровня мочевой кислоты на 1–3-м визите с 415,3 до 346,2 ммоль/л ( $p=0,04$ ) и креатинина на 2-м визите по сравнению с исходным (табл. 3). Значимых изменений показателей электролитного обмена в период тепловой волны не выявлено. Осмолярность крови, рассматриваемая как мера гидратации/дегидратации организма, достоверно не изменялась относительно исходной ни во время тепловой волны, ни после ее окончания.

### Приверженность терапии

Исходно доля приверженных терапии больных, т.е. набравших 4 балла по шкале МГ, составляла 41,7%. В ходе исследования отмечается рост приверженности терапии (по результатам теста МГ). Достоверный прирост баллов отмечается уже на 2-м визите ( $p=0,04$ ) с некоторым снижением к 3-му ( $p=0,08$ ); рис. 3.

Однако, несмотря на рост среднего числа баллов, доля пациентов, получивших 4 балла по тесту МГ во время тепловой волны, составила 47%, а на 3-м визите – всего 39%, что, по всей видимости, и ведет к относительному снижению доли больных, достигших целевых значений АД в летний и осенний период. По результатам анкетирования 8 (30,7%) пациентов корректировали дозу во время тепловой волны в сторону уменьшения, что приводило к гипертоническим кризам, о чем мы пишем ниже, либо к повышению АД выше целевых значений с наступлением сезонного похолодания. Как причину уменьшения дозы 5 пациентов называли снижение или нормализацию АД, еще 3 – появление отеков.

### Влияние терапии на качество жизни

Тенденция к повышению качества жизни прослеживается уже к 1-му визиту на этапе титрации дозы препарата. Отмечается рост качества жизни по ВАШ относительно исходного ко 2-му визиту, т.е. на пике жары, сохраняющейся осенью (см. табл. 2). Динамика качества жизни по ВАШ во время тепловой волны относительно исходной тесно положительно коррелирует с массой тела пациента на этот момент ( $r=0,75$ ;  $p=0,008$ ) и отрицательно – с динамикой ДАД ( $r=-0,63$ ;  $p=0,03$ ) и динамикой ЧСС ( $r=-0,65$ ;  $p=0,03$ ).

### Влияние тепловой волны

Количество нежелательных явлений как в целом в ходе исследования, так и во время тепловой волны было очень невелико (табл. 4). Однако по данным анкетирования 50% пациентов отметили относительное ухудшение самочувствия во время тепловой волны. Главным образом это было связано с появлением перебоев и/или сердцебиения и усилением одышки и чувства нехватки воздуха, расцениваемыми больными как обострение ХСН.

Во всех трех случаях гипертонические кризы были связаны с временной отменой препарата и в одном из случаев – со злоупотреблением алкоголя.

### Обсуждение

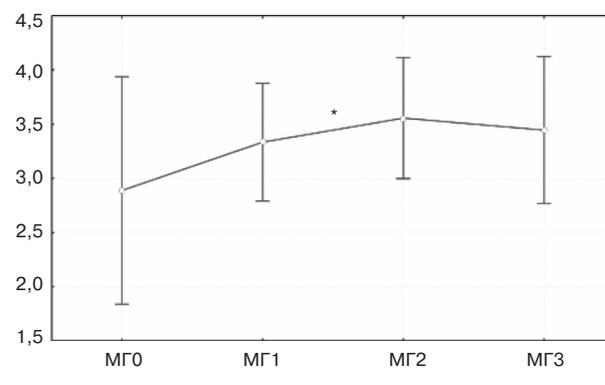
Согласно национальным рекомендациям [11] основной рациональной комбинированной терапии являются взаимодополняющее действие сочетаемых препаратов, а также нейтрализация возможных побочных эффектов. Этим условиям полностью соответствует совместное использование БРА лозартана с АКК (амлодипином). Эффективность этой комбинации неоднократно доказана [12, 13]. Однако до сих пор не изучалось, как поведет себя эта ком-

бинация в экстремальных климатических условиях, таких как аномальная жара. Наше исследование еще раз показало гипотензивную эффективность данной комбинации независимо от сезонности и аномально высокой температуры.

Не менее важным было оценить влияние длительной терапии изучаемой комбинации на состояние магистральных сосудов. В ряде исследований получены доказательства, что снижение СПВ на фоне лечения приводит к достоверному улучшению отдаленного прогноза [14, 15]. По нашим данным, прослеживается и более быстрый положительный эффект. Нами была выявлена умеренная отрицательная корреляция между числом ССО во время тепловых волн и динамикой СПВ в этот период. Причем это актуально как для аномального лета 2010 г. [9], так и коротких тепловых волн [16]. Результатом терапии в настоящем исследовании было значимое уменьшение жесткости стенок магистральных сосудов. СПВ снижалась уже на 1-м визите, на этапе подбора терапии, и оставалась на том же уровне до конца наблюдения в сентябре – октябре. Индекс САVI, который свидетельствует о состоянии собственно сосудистой стенки и независим от уровня АД, снизился позже, на 2-м визите, т.е. через 3–4 мес терапии. Способность БРА и АКК (особенно амлодипина) уменьшать жесткость артерий при монотерапии доказана рядом исследований [17, 18]. Следовательно, высокая эффективность комбинации этих препаратов закономерна.

Еще одна задача нашего исследования – оценка влияния терапии на метаболизм. Лозартан является единственным препаратом, оказывающим не только гипотензивное, но и гипоурикемическое действие [19, 20]. Данный эффект связан с ингибирующим воздействием лозартана на реабсорбцию мочевой кислоты в эпителиальных клетках проксимальных канальцев и не зависит от блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [19]. Урикозурическим свойством обладает моле-

Рис. 3. Динамика приверженности лечению (тест МГ), баллы.



\* $p<0,05$  по отношению к исходному.

Таблица 4. Нежелательные явления во время тепловой волны и дни с температурой, соответствующей климатической норме (июнь – август 2016 г.)

	Тепловая волна	Обычная температура	
Обострение ХСН, %	23,1	7,7	нд
Аритмия, %	23,1	3,8	0,049
Госпитализации в связи с ССЗ	1	0	
Госпитализации по другим причинам в жару	2	0	
Визиты в поликлинику внеплановые	2	2	
Листы нетрудоспособности	2	0	
Больные с гипертоническими кризами	3	2	
СМП	1	0	
Инфаркт миокарда	0	0	
Инсульт	0	0	

кула лозартана, а не его активный метаболит Е-3174. Снижение уровня мочевой кислоты на фоне приема лозартана ассоциируется с улучшением прогноза больных АГ [20, 21]. Так, в исследовании LIFE (2003 г.) [21] регрессионный анализ засвидетельствовал, что снижение частоты ССО на фоне терапии с включением лозартана на 29% обусловлено именно гипоурикемическим эффектом препарата. Гипоурикемический эффект препарата Лортенза несколько снижался во время волны жары ( $p=0,06$ ), но снова становился статистически значимым на осеннем 3-м визите.

Важно, что мы не наблюдаем роста уровня натрия и креатинина во время волны жары, свойственной адаптивной реакции здоровых людей [16, 22]. Мало того, уровень креатинина во время тепловой волны даже несколько снизился. Увеличение концентрации натрия во время тепловых волн хотя и является адаптивной реакцией, не всегда «выгодно» больным ССЗ. Активация РААС, лежащая в ее основе, может вести к избыточной задержке жидкости в организме, нарастанию явлений сердечной недостаточности, повышению АД. Подавляя РААС, лозартан вмешивается в описанные процессы. АКК повышают скорость клубочковой фильтрации и обладают слабым натрийуретическим действием. В результате во время тепловой волны концентрации калия, натрия и креатинина у участников нашего исследования остались на прежнем уровне. Таким образом, АКК и БРА некоторым образом действуют против процессов тепловой адаптации, что и заставило «подозревать» их в негативном влиянии на здоровье в периоды аномальной жары. Однако эти влияния, по всей видимости, нивелируются вазодилатирующими эффектами данных препаратов. Увеличение кровенаполнения кожи и подкожной клетчатки в ответ на повышение внешней температуры – один из ведущих механизмов теплоотдачи. БРА и в еще большей мере АКК дигидропиридинового ряда вызывают выраженную вазодилатацию кожных сосудов, тем

самым способствуют увеличению теплоотдачи и защищают организм от перегревания.

Нормализация цифр АД, оптимизация процессов адаптации и хорошая переносимость лечения закономерно ведут к улучшению качества жизни больных как в дни с температурой, соответствующей климатической норме, так и во время тепловых волн, что нашло отражение в росте баллов по ВАШ. Показательна зависимость качества жизни от степени снижения ДАД в период тепловой волны. Однако на субъективное ухудшение самочувствия во время жары жаловались 1/2 пациентов. Тем не менее число ССО в обеих группах сравнения было невелико. Всего у 3 больных были гипертонические кризы во время тепловой волны, тогда как более «мягким» летом 2012 г. [16] кризы случались у 32,8% пациентов с АГ при «обычном ведении». Если при «обычном ведении» 7% больных полностью отменили получаемую гипотензивную терапию из-за клинически значимой гипотонии, 13% – из-за других побочных эффектов препаратов, то в настоящем исследовании таких случаев не было.

### Заключение

Фиксированная комбинация лозартана и амлодипина (препарат Лортенза, КРКА) в индивидуально подобранных дозах обладает высокой гипотензивной активностью. Препарат не теряет своей эффективности как во время тепловых волн, так и осенью в период сезонного обострения АГ. Длительный прием препарата Лортенза улучшает эластические свойства артерий. Лортенза обладает гипоурикемическим эффектом и не вызывает негативных метаболических сдвигов во время тепловых волн. В ходе лечения отмечается увеличение приверженности терапии и качества жизни.

Таким образом, комбинация лозартана и амлодипина (Лортенза) является эффективной, безопасной и может быть рекомендована к приему больными АГ в жаркий период.

### Литература/References

- Stöllberger C, Lutz W, Finsterer J. Heat-related side-effects of neurological and non-neurological medication may increase heat wave fatalities. *Eur J Neurol* 2009; 16 (7): 879–82.
- Kukkonen-Harjula K, Kauppinen K. Health effects and risks of sauna bathing. *Int J Circumpolar Health* 2006; 65 (3): 195–205.
- Vanakoski J, Seppälä T. Effects of a Finnish sauna on the pharmacokinetics and haemodynamic actions of propranolol and captopril in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48 (2): 133–7.
- Curriero F, Heiner KS, Samet JM et al. Temperature and mortality in 11 cities of the Eastern United States. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 80–7.
- Kilbourne EM. Heat-related illness: current status of prevention efforts. *Am J Prevent Med* 2002; 22: 328–9.
- Mirabelli MC, Richardson DB. Heat-related fatalities in North Carolina. *Am J Pub Health* 2005; 95: 635–7.
- Stafoggia M, Forastiere F, Agostini D et al. Vulnerability to heat-related mortality: a multicity, population-based, case-crossover analysis. *Epidemiology* 2006; 17: 315–23.
- Hausfater P, Megarbane B, Dautheville S et al. Prognostic factors in non-exertional heat stroke. *Intensive Care Med* 2010; 36 (2): 272–80.
- Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т. Прогностические факторы развития сердечно-сосудистых осложнений во время аномальной жары 2010 г. (когортное наблюдательное исследование). *Кардиологический вестн.* 2016; XI (1): 43–51. / Smirnova M.D., Fofanova T.V., Jarovaia E.B., Ageev F.T. Prognosticheskie faktory razvitiia serdechno-sosudistykh oslozhenii vo vremia anomal'noi zhary 2010 g. (kogortnoe nabludatel'noe issledovanie). *Kardiologicheskii vestn.* 2016; XI (1): 43–51. [in Russian]
- Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат Престанс) у больных артериальной гипертензией во время летней жары. *Системные гипертензии.* 2014; 11 (2): 17–22. / Chazova I.E., Ageev F.T., Smirnova M.D. i dr. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti fiksirovannoi kombinatsii amlodipina i perindopriila (preparat Prestans) u bol'nykh arterial'noi gipertenziei vo vremia letnei zhary. *Systemic Hypertension.* 2014; 11 (2): 17–22. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Авторы (рабочая группа): И.Е.Чазова, Л.Г.Патова, С.А.Бойцов, Д.В.Небиеридзе. *Системные гипертензии.* 2010; 3: 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). Avtory (rabochaia gruppy): I.E.Chazova, L.G.Ratova, S.A.Boitsov, D.V.Nebieridze. *Systemic Hypertension.* 2010; 3: 5–26. [in Russian]
- Park CG, Youn HJ, Chae SC et al. Evaluation of the dose-response relationship of amlo-dipine and losartan combination in patients with essential hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, factorial, phase II. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 35–47.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003; 326: 1427.
- Орлова Я.А., Нуралiev Э.Ю., Яровая Е.Б. и др. Снижение артериальной ригидности ассоциировано с благоприятным прогнозом у мужчин с ИБС. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2009; 8 (5): 261–5. / Orlova Ya.A., Nuraliev E.Yu., Jarovaia E.B. i dr. Snizhenie arterial'noi rigidnosti assotsiirovano s blagopriiatnym prognozom u muzhchin s IBS. *Serdts: zhurnal dlia praktikiushchikh vrachei.* 2009; 8 (5): 261–5. [in Russian]
- Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103 (7): 987–92.
- Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н. и др. Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013; 12 (4): 56–61. / Ageev F.T., Smirnova M.D., Svirida O.N. i dr. Vliianie letnei zhary na sostoiianie zdorov'ia patsientov s umerennym i vysokim riskom serdechno-sosudistykh oslozhenii. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika.* 2013; 12 (4): 56–61. [in Russian]
- Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221: 18–33.
- London GM, Pannier B, Guerin AP et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–96.
- Burnier M, Waeber B, Brunner HR. Clinical pharmacology of the angiotensin II receptor antagonist losartan potassium in healthy subjects. *J Hypertens (Suppl.)* 1995; 13: S23–8.

20. Suliman ME, Johnson RJ, Garcia-Lopez E et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 761–71.
21. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
22. Гора Е.П. Экология человека. М.: Дрофа, 2007. / Gora E.P. *Ekologiya cheloveka*. M.: Drofa, 2007. [in Russian]
23. Умидова З.И. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы в условиях жаркого климата. Ташкент: Госиздат УзССР, 1949. / Umidova Z.I. *Fiziologiya i patologiya serdechno-sosudistoi sistemy v usloviyakh zharkogo klimata*. Tashkent: Gosizdat UzSSSR, 1949. [in Russian]
24. Miyata M, Kihara T, Kubozono T et al. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: Results of a prospective multicenter study. *J Cardiology* 2008; 52: 79–85.
25. Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В. и др. Влияние летней жары на качество жизни, состояние гемодинамики, электролитного баланса и окислительного стресса у больных с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и больных ИБС. *РМЖ*. 2014; 22 (18): 1320–4. / Smirnova M.D., Svirida O.N., Fofanova T.V. i dr. *Vlianie letnei zhary na kachestvo zhizni, sostoyanie gemodinamiki, elektrolitnogo balansa i oksilitel'nogo stressa u bol'nykh s umerennym i vysokim riskom serdechno-sosudistykh oslozhnenii i bol'nykh IBS*. *RMZh*. 2014; 22 (18): 1320–4. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Агеев Фаиль Таипович** – д-р мед. наук, проф., рук. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Смирнова Мария Дмитриевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: naliya1@yandex.ru

**Фофанова Татьяна Вениаминовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Бланкова Зоя Николаевна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Вицения Марина Вячеславовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Цыбульская Татьяна Викторовна** – врач-кардиолог научно-консультативного отд-ния ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Неверова Эльвина Фаильевна** – лаборант-исследователь НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Самсонова Нарине Самвеловна** – аспирантка ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК