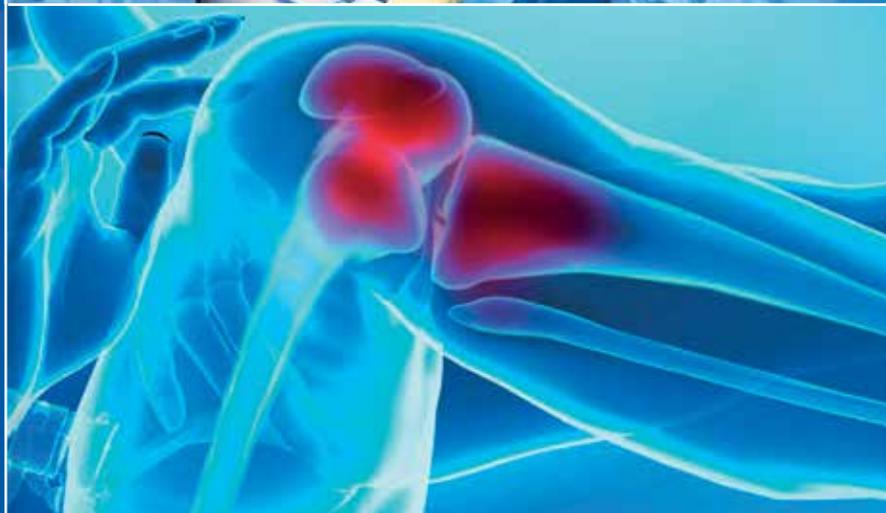


Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал



**Эффективность
лозартана у больных
артериальной
гипертонией
с гипертрофией
миокарда левого
желудочка**

Реринт

№1 (32), 2014

Кардиология
Ревматология

Эффективность лозартана у больных артериальной гипертонией с гипертрофией миокарда левого желудочка



Чихладзе Н.М., Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Яровая Е.Б., Чазова И.Е.
Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК
Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных артериальной гипертонией (АГ) ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Ранняя диагностика ГЛЖ у больных АГ важна для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений и обоснования тактики лечения. Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование на протяжении почти столетия остается одним из основных методов диагностики ГЛЖ. За это время было предложено множество ЭКГ-критериев ГЛЖ – от простых вольтажных пороговых значений до сложных формул и балльных систем [1]. В целом обычно используемые ЭКГ-критерии ГЛЖ отличаются высокой специфичностью и относительно небольшой чувствительностью при выявлении ГЛЖ методом эхокардиографии (ЭхоКГ) или по анатомическим данным. Вместе с тем в ряде исследований обоснована прогностическая значимость ЭКГ-критериев ГЛЖ в определении повышенного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2, 3]. Одни из первых данных о влиянии ЭКГ-признаков ГЛЖ на прогноз были получены во Фрамингемском исследовании. В ходе этого исследования было показано, что наличие ЭКГ-признаков ГЛЖ приводит к трехкратному увеличению риска смерти, а также значительному увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, внезапная смерть) [4].

В научной литературе представлены результаты, свидетельствующие об обратном развитии ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, что сопряжено со снижением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Приведены результаты исследований, в которых обоснована эффективность препаратов, блокирующих эффекты ангиотензина II (АТ II), продемонстрировано кардиопротективное действие блокаторов АТ1-рецепторов (БРА), обусловленное не только снижением системного артериального давления (АД), но и прямым антипролиферативным действием на кардиомиоциты и фибробласты миокарда. Прогностическая значимость ЭКГ-критериев ГЛЖ представлена в исследовании

LIFE, в котором оценивался эффект БРА лозартана в сопоставлении с β -адреноблокатором по влиянию на АД, обратное развитие ГЛЖ и конечные сердечно-сосудистые исходы [5]. Продемонстрированы преимущества лозартана в предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у больных АГ и ЭКГ по критериями ГЛЖ.

Доступность регистрации ЭКГ в амбулаторных условиях, возможность применения ЭКГ-критериев ГЛЖ для выявления ее признаков и анализа их в динамике на фоне антигипертензивной терапии БРА лозартаном послужили основанием для данного исследования.

Цель предпринятого нами исследования ЭЛЛА-ГЛЖ (Эффективность препаратов Лозап и

Лозап Плюс у пациентов с Артериальной гипертонией и ГЛЖ) – проведение скрининга в условиях поликлинической практики с использованием ЭКГ-критериев ГЛЖ у больных АГ для выявления ГЛЖ и оценки в динамике на протяжении 12 мес. эффективности лозартана по влиянию на АД и ГЛЖ.

Материалы и методы исследования

Скрининговому обследованию были подвергнуты 557 больных с ранее леченой и нелеченой АГ. Критерии включения в исследование: уровень АД ≥ 140 и/или 90 мм рт. ст., ЭКГ-признаки ГЛЖ по критерию Соколова-Лайона и/или корнельскому произведению. По результатам скрининга ЭКГ-признаки ГЛЖ были вы-

явлены у 155 из 557 больных АГ. Все пациенты с выявленными признаками ГЛЖ были включены в дальнейшее исследование.

Критериями исключения из исследования служили:

- аллергические реакции или кашель, возникающие на фоне приема препаратов из группы БРА или ингибиторов АПФ;
- беременность;
- ИМ или острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес.;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки.

В соответствии с протоколом исследования (рис. 1.) пациенты получали лозартан в виде монотерапии (Лозап, Zentiva, Чехия) или фиксированную комбинацию Лозап 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (Лозап Плюс). Выбор тактики лечения (монотерапия или комбинированное лечение) основывался на уровне АД: при АГ 1-й степени назначали Лозап в дозе 50 мг в день, при АГ 2–3-й степени – Лозап Плюс 1 раз в день. При отсутствии достижения целевого уровня АД (АД < 140/90 мм рт. ст.) через 4 нед. лечения дозу Лозапа увеличивали до 100 мг (по 50 мг 2 раза в день), а через последующие 4 нед. (8 нед. от начала лечения) при необходимости (АД > 140/90 мм рт. ст.) к терапии присоединяли другие антигипертензивные препараты длительного действия из групп антагонистов кальция, β-адреноблокаторов и препаратов центрального действия. На последующих визитах с интервалом в 4 нед. (всего 13 визитов на протя-

жении 12 мес. исследования), при необходимости проводили коррекцию терапии до достижения целевого уровня АД.

Измерение АД у пациентов проводили в положении сидя, после предварительного отдыха в течение 10 мин. Были выполнены три измерения на одной и той же руке с интервалом в 2 мин., после чего вычисляли среднее значение АД.

Регистрацию ЭКГ проводили исходно и в динамике через 6 и 12 мес. лечения. Все ЭКГ, снимаемые при скрининге исходно и в динамике, анализировали с целью выявления признаков ГЛЖ в институте кардиологии им. А.Л. Мясникова.

ЭКГ регистрировались со скоростью 50 мм/с в масштабе 1 мВ=1 см и оценивались двумя независимыми экспертами, не знакомыми с клинической информацией. Продолжительность комплекса QRS измеряли с точностью до 10 мс, а амплитуды зубцов R в отведениях aVL, V5, V6 и зубцов S в отведениях V1 и V3 – с точностью до 1 мм (0,1 мВ).

Показатель Соколова-Лайона вычисляли как сумму зубца S в отведении V1 и зубца R в отведении V5 или V6 (выбирали отведение, где амплитуда зубца R была больше). Корнельский показатель вычисляли как сумму зубца R в отведении aVL и зубца S в отведении V3. Корнельское произведение вычисляли как произведение корнельского показателя и продолжительности QRS, при этом вводилась поправка на пол: у женщин к значению корнельского показателя прибавляли 6 мм.

ЭКГ-признаком ГЛЖ считалось

выполнение по крайней мере одного из двух критериев: показатель Соколова-Лайона более 38 мм и/или корнельское произведение более 2440 мм х мс. Наличие или отсутствие синдрома напряжения (strain pattern) определялось визуально. Синдром напряжения диагностировали при наличии косонисходящего выпуклостью вверх снижения сегмента ST и асимметричных отрицательных зубцов T, направленных противоположно комплексу QRS, в отведениях I, aVL, V5 и/или V6.

В динамике были проанализированы ЭКГ у 111 из 155 больных с исходной ГЛЖ на протяжении 6 мес. лечения, составившие 1-ю группу, в которой для анализа были доступны все исследуемые параметры на всех визитах на протяжении 6 мес. наблюдения. У 55 из них динамика АД и данные ЭКГ проанализированы по результатам всех визитов на протяжении 12 мес. лечения. Эти пациенты составили 2-ю группу.

Критерии оценки эффективности проводимой терапии – нормализация уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) по данным офисных измерений, положительная динамика ЭКГ-признаков ГЛЖ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 8.0 и SPSS 13.0.

Для каждой из непрерывных величин в зависимости от типа распределения приведены либо среднее (M) и стандартное отклонение (s), либо медиана и квартили распределения. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 был применен двусторонний

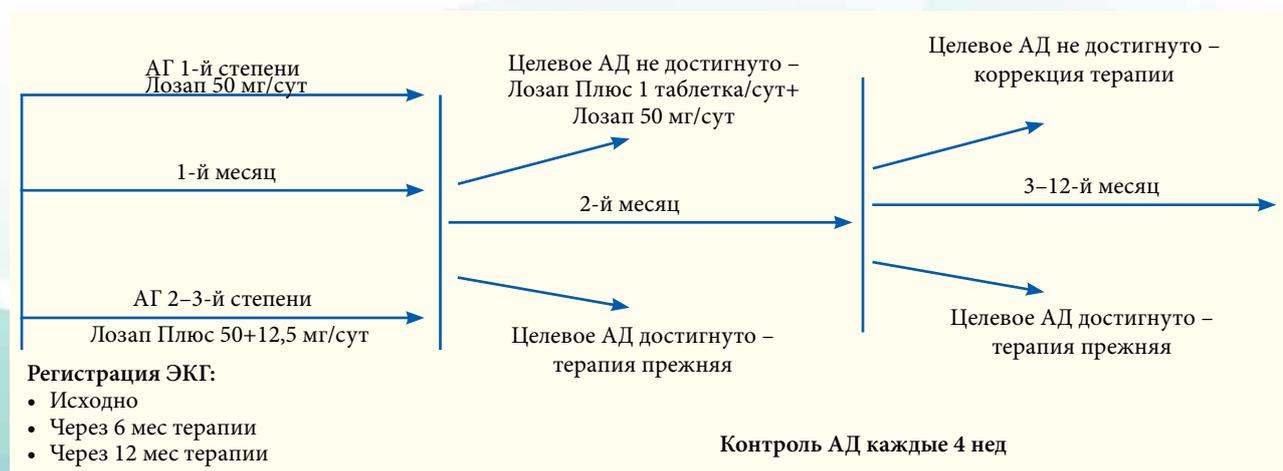


Рисунок 1. Схема исследования

точный критерий Фишера, для таблиц сопряженности 2x3 (сравнение групп по тяжести течения АГ) – критерий х2 Пирсона.

Для оценки эффективности лечения пациентов с ГЛЖ было проведено сравнение исходных показателей до лечения с их значениями через 6 мес. терапии, а также через 12 мес. с помощью непараметрического парного критерия Вилкоксона.

При сравнении степени изменения показателей в группах, разделенных по полу и заболеваемости сахарным диабетом, в зависимости от типа распределения степени изменения показателя использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни.

Динамика средних значений ЭКГ-показателей Соколова-Лайона, корнельского произведения и АД исследовали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) повторных измерений во всей группе пациентов с ГЛЖ. Были проанализированы и данные повторных измерений для групп с сохранением и отсутствием ЭКГ-признаков ГЛЖ к 6-му и 12-му месяцам лечения, на фоне терапии с тремя последовательными моментами наблюдений. С использованием критерия Ньюмена-Кейлса проводили множественные сравнения средних и вычисляли значимость различия для каждого из возможных сравнений.

Проверяемые гипотезы отклоняли при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В задачи исследования входило проведение на основании ЭКГ-критериев ГЛЖ скрининга у больных АГ для выявления ГЛЖ, сопоставление клинико-демографических характеристик у больных с наличием и отсутствием ГЛЖ и оценка в динамике эффективности лозартана в обеспечении адекватного контроля АД и возможного обратного развития ГЛЖ.

Исследование проводилось в условиях поликлинической практики в 45 городах России. В анализ были включены 557 больных АГ со средней длительностью анамнеза 11,32±7,76 года, средний возраст ко-

торых составил 60,15±11,10 года. До начала исследования средние уровни систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в рассматриваемой группе были равны 167,28±16,31 и 96,25±9,68 мм рт. ст. соответственно.

В предпринятом исследовании диагностика ГЛЖ базировалась на доступном в амбулаторных условиях методе – регистрации ЭКГ с анализом не только вольтажных ЭКГ-критериев ГЛЖ по показателю Соколова-Лайона, но и по корнельскому произведению.

У 155 из 557 (27,8%) больных АГ выявлены признаки ГЛЖ по критерию Соколова-Лайона и/или корнельскому произведению. Эти данные согласуются с результатами других исследований [6]. Между обоими ЭКГ-критериями ГЛЖ в нашем исследовании выявлена статистически значимая связь. Коэффициент корреляции Спирмена между критериями ГЛЖ составил 0,6 ($p = 0,00002$). В среднем по группе у больных с наличием ГЛЖ значение критерия Соколова-Лайона составило 35,92±10,00 мм, а значение корнельского произведения при этом было 2728±1085 мм х мс.

Определенный интерес представляет анализ некоторых показателей, способных детерминировать развитие ГЛЖ у больных АГ. В проведенных ранее исследованиях рассматривалась возможная связь ГЛЖ у больных АГ с уровнем САД и ДАД, возрастом, полом, расой, фактором табакокурения, потреблением алкоголя, индексом массы тела (ИМТ), а также некоторыми биохимическими показателями: уровнем общего холестерина, глюкозы [5].

В нашем исследовании наличие и отсутствие ГЛЖ было проанализировано в сопоставлении с АД, длительностью анамнеза АГ, возрастом, полом, фактором курения, ИМТ, ассоциированными с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Согласно проведенному нами сравнительному анализу в группах с наличием и отсутствием ГЛЖ не выявлены достоверные различия по возрасту (61,65±10,09 года и 59,48±11,47 года соответственно), уровню САД (168,94±17,77 и 166,93±15,77 мм рт. ст. соот-

ветственно) и ДАД (97,25±9,97 и 95,78±9,64 мм рт. ст. соответственно), АД, ИМТ (29,47±4,75 и 29,10±4,74 кг/м²). Не выявлено также различий в распределении по полу. Отсутствовали различия по фактору табакокурения. Установлено статистически значимое различие по длительности анамнеза АГ: у больных с ГЛЖ этот показатель составил 12,41±7,68 года, а без ГЛЖ – 10,79±7,68 года ($p < 0,05$). Выявлена статистически значимая корреляционная связь между возрастом и длительностью АГ (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,56$, $p = 0,001$).

В проведенном недавно в Испании исследовании в условиях амбулаторной практики по результатам анализа критериев корнельского произведения в качестве предикторов ГЛЖ наряду с уровнем АД, возрастом и полом рассматривалась длительность анамнеза АГ [7]. Представленные данные свидетельствуют о важности применения ЭКГ-критериев ГЛЖ для раннего выявления этой патологии.

В группе больных АГ с диагностированной ГЛЖ при распределении по степени тяжести АГ 1-й степени выявлена у 16,12% больных, 2-й – у 45,8%, 3-й – у 36,06%. Примерно половина пациентов (53,54%) имели ИБС, процент пациентов с цереброваскулярными заболеваниями был значительно ниже (9,03%).

Представленные данные свидетельствуют о том, что основную часть больных, включенных в исследование (81,86%), составили лица с АГ 2 и 3-й степени тяжести с развитием ГЛЖ, т.е. больные высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Выбор адекватной тактики терапии у этой категории больных – задача особой важности.

В зависимости от исходного уровня АД больные получали моно- или комбинированную терапию. Частота назначения препаратов Лозап и Лозап Плюс для достижения целевых уровней АД представлена на рис. 2. Исходно в 34,12% случаев назначали препарат Лозап, в 65,86% – Лозап Плюс. Через 6 мес. лечения доля пациентов, получающих комбинированную терапию (Лозап Плюс), составила 76,18%, а через 12 мес. возросла

до 81,53%. Полученные нами результаты согласуются с современными представлениями о необходимости применения комбинированной терапии для эффективного контроля АД у большинства больных АГ [8, 9]. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ особое внимание обращено на преимущества назначения фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии, которая всегда рациональна [10]. Подчеркивается, что назначение фиксированной комбинации двух антигипертензивных препаратов может быть первым шагом лечения у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском или следовать сразу за монотерапией. В нашем исследовании отмечено, что применение фиксированной комбинации в составе препарата Лозап Плюс способствовало повышению приверженности пациентов лечению.

У 111 из 155 больных АГ с ГЛЖ динамика АД и ЭКГ на фоне лечения Лозапом была проанализирована по результатам всех визитов на протяжении 6 мес. наблюдения (1-я группа), а у 55 больных из них – на протяжении 12 мес. лечения (2-я группа).

Анализ антигипертензивной эффективности проводимой терапии позволил установить, что через 6 мес у 111 из 155 пациентов (1-я группа) в ходе лечения целевой уровень АД был достигнут в 68,45% случаев по САД и ДАД; только по САД – в 71,14% случаев, и только по ДАД – в 83,89% случаев.

У 55 из 155 пациентов имелись измерения изучаемых параметров на всех визитах на протяжении 12 мес. наблюдения (2-я группа). Согласно полученным к этому времени результатам сохранялась примерно та же пропорция, что и через 6 мес. наблюдения: достижение целевого значения САД и ДАД – в 69,13% случаев, только САД – в 76,54% случаев, только ДАД – в 79,01%. Динамическое наблюдение за больными позволило установить, что значительное снижение уровней АД наблюдается уже в первые месяцы лечения.

Эти результаты согласуются с полученными нами ранее данными о высокой антигипертензивной эф-

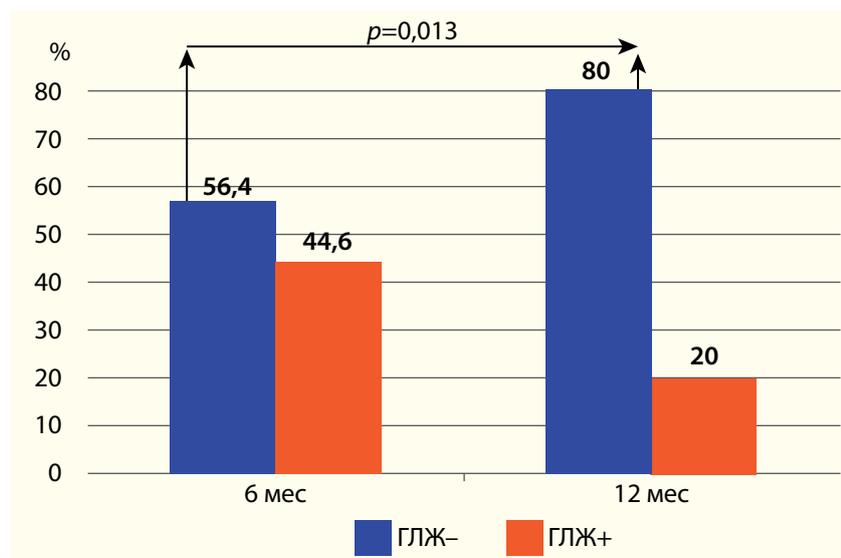


Рисунок 2. Распределение больных АГ в зависимости от наличия (ГЛЖ+) и отсутствия (ГЛЖ-) гипертрофии миокарда ЛЖ на протяжении 12 мес лечения

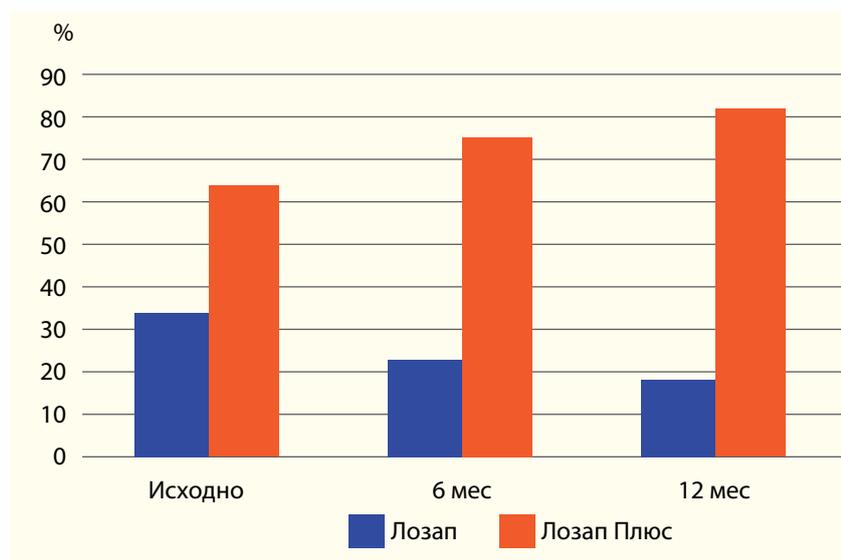


Рисунок 3. Частота назначения препаратов (Лозап и/или Лозап Плюс) у больных АГ с исходной ГЛЖ на протяжении 12 мес лечения

фективности тактики лечения, основанной на применении Лозапа, у больных АГ разной степени тяжести [11].

Анализ ЭКГ через 6 мес. лечения в 1-й группе (n=111) позволил установить, что уже в 47,75% случаев признаки ГЛЖ отсутствовали по критерию Соколова-Лайона и/или по корнельскому произведению. Согласно тем же критериям во 2-й группе (n=55) признаки ГЛЖ отсутствовали у 29 (56,36%) и сохранялись у 24 (43,64%) пациентов через 6 мес. после начала лечения (рис. 3). Однако среди этих 24 пациентов через 12 мес. лечения признаки ГЛЖ не регистрировались уже у 13 (80,00%) и сохранялись лишь у 11 (20,00%).

Таким образом, признаки ГЛЖ во 2-й группе через 6 мес. лечения исчезли в 56,36%, еще в 23,64% случаев признаки ГЛЖ сохранялись в течение 6 мес., но не обнаруживались к 12-му месяцу лечения, т.е. к моменту завершения 12-месячного лечения у 44 (80,00%) из 55 пациентов наблюдалось отсутствие ЭКГ-признаков ГЛЖ.

На фоне терапии с тремя последовательными моментами наблюдений (исходно, 6 и 12 мес.) с помощью метода повторных измерений во 2-й группе выявлена статистически значимая динамика средних значений как показателей Соколова-Лайона, так и корнельского произведения (см. таблицу).

Изменения в динамике ЭКГ-критериев ГЛЖ через 6 и 12 мес. лечения

С использованием критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса проводили сравнения средних значений показателей ГЛЖ. Уточним, что уровень значимости p при каждом из трех возможных сравнений показателей Соколова-Лайона не превышал 0,0001. При сравнении средних значений корнельского произведения установлено достоверное снижение этого показателя уже через 6 мес. лечения, статистически значимого различия не было выявлено лишь между 6 и 12-месячными моментами наблюдений.

Среди ЭКГ-предикторов сердечно-сосудистой смертности, фатальных и нефатальных ИМ, нарушений мозгового кровообращения существенную роль играет показатель, известный как синдром напряжения [12, 13].

Достижение на фоне медикаментозной терапии положительной динамики параметров, характеризующих данный синдром, – важная задача лечения больных АГ.

В нашем исследовании синдром напряжения исходно имели 32 больных с вольтажными критериями ГЛЖ. У 13 больных в ходе лечения его признаки исчезли, среди них у 9 пациентов синдром напряжения не был зафиксирован уже на 2-й точке и еще у 4 человек – на 3-й.

Полученные нами результаты согласуются с результатами предыдущих исследований других авторов и свидетельствуют о значительном регрессе ГЛЖ по критериям ЭКГ на фоне терапии лозартаном [14, 15].

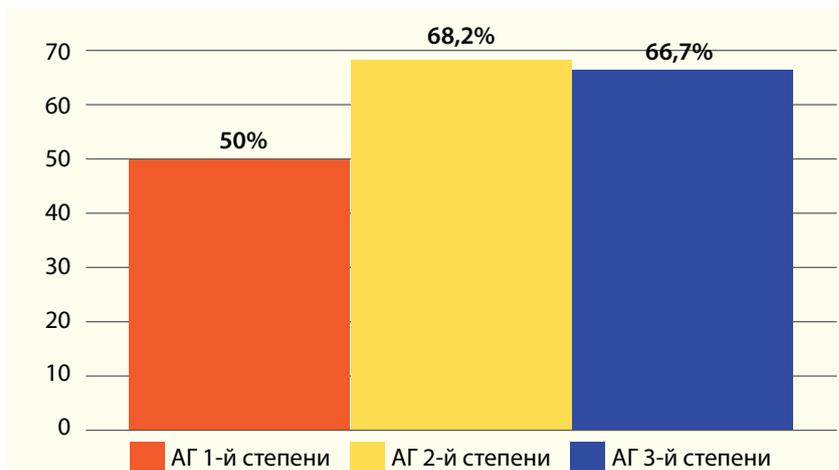
В проведенных ранее исследованиях было обращено внимание на различия в положительной динамике ЭКГ-критериев ГЛЖ на фоне терапии в зависимости от пола: у мужчин

по сравнению с женщинами регресс признаков ГЛЖ был более выражен [16]. Кроме того, наблюдалась меньшая степень снижения ЭКГ-критериев ГЛЖ у больных с сопутствующим сахарным диабетом [17]. Проведенный нами анализ изменений в динамике ЭКГ-критериев ГЛЖ рассмотрен в предыдущей публикации. В этом исследовании не было выявлено статистически значимой связи между изменениями в динамике как показателя Соколова-Лайона, так и корнельского произведения в зависимости от пола или наличия сахарного диабета [18].

В задачи нашего исследования также входил анализ динамики ЭКГ-критериев ГЛЖ на фоне лечения в сопоставлении с исходной степенью тяжести АГ. Полученный результат представлен на рис. 4. Установлено, что через 12 мес. лечения ЭКГ-критерии ГЛЖ отсутствовали в 50% случаев при исходной 1-й степени АГ, в 68,18% случаев – при 2-й степени и в 66,67% – при 3-й степени. Статистически значимой связи между исходной степенью тяжести АГ и ре-

грессом ЭКГ признаков с помощью критерия χ^2 Пирсона не выявлено. Эффект терапии был в равной мере выражен вне зависимости от исходной тяжести АГ.

При рассмотрении проблемы обратного развития ГЛЖ у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии в научной литературе активно обсуждаются специфические возможности некоторых классов препаратов осуществлять кардиопротективные эффекты вне зависимости от степени снижения АД. Представлены результаты исследования, согласно которому применение терапии, основанной на лозартане, приводит к статистически значимому обратному развитию ГЛЖ вне зависимости от исходной выраженности ГЛЖ, тяжести АГ и динамики АД на фоне лечения, что обосновано потенциальной способностью БРА блокировать неблагоприятный эффект АТ II по влиянию на миокард [14]. В принятом нами исследовании был проведен анализ динамики средних значений САД и ДАД в сопоставлении с динамикой ЭКГ-критериев



Статистически значимой связи между исходной степенью тяжести АГ и регрессом ЭКГ-признаков с помощью критерия χ^2 Пирсона не выявлено. Эффект терапии был в равной мере выражен вне зависимости от исходной тяжести АГ

Рисунок 4. Динамика ЭКГ-критериев ГЛЖ в зависимости от степени тяжести АГ

Таблица

	Исходно	Через 6 мес. лечения	Через 12 мес. лечения	Исходно, 6 мес, p	Исходно, 12 мес, p	6 мес, 12 мес, p
Критерий Соколова-Лайона, мм	35,38±1,40	30,61±1,49	27,56±1,46	0,0001	0,0001	0,0001
Корнельское произведение, ммхмс	2613,96±157,66	2320,19±160,33	2231,89±157,10	0,020	0,007	0,477

ГЛЖ на протяжении всего периода лечения. Показатели АД и ЭКГ были проанализированы у 55 пациентов на всех промежуточных точках, разделение на подгруппы происходило среди них по наличию (ГЛЖ+) и отсутствию (ГЛЖ-) по ЭКГ-критериям через 12 мес. лечения. Дисперсионный анализ повторных измерений не выявил статистически значимых различий в снижении САД и ДАД у больных с наличием и отсутствием ЭКГ-критериев ГЛЖ через 6 и 12 мес. лечения (рис. 5 и 6).

Полученные результаты позволили предположить, что кардиопротективная эффективность лозартана ассоциирована не только со степенью АД, но, возможно, и с потенциальной способностью БРА блокировать неблагоприятный эффект АТ II по влиянию на миокард.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что применение ЭКГ-критериев ГЛЖ – простой и доступный, что особенно важно в условиях поликлинической практики, способ диагностики доклинических признаков поражения миокарда у больных АГ. Сопоставление длительности анамнеза АГ у больных с наличием и отсутствием ЭКГ-признаков ГЛЖ выявило достоверно большую длительность АГ в группе больных с ГЛЖ, что обосновывает важность раннего выявления этой патологии для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений и своевременного назначения адекватной терапии.

Продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность препаратов Лозап и Лозап Плюс у категории больных высокого риска развития осложнений. Статистически достоверная положительная динамика ЭКГ-критериев ГЛЖ свидетельствует о прогностической значимости применения этих препаратов у больных АГ высокого риска.

Важно отметить, что, по нашим данным, кардиопротективная эф-

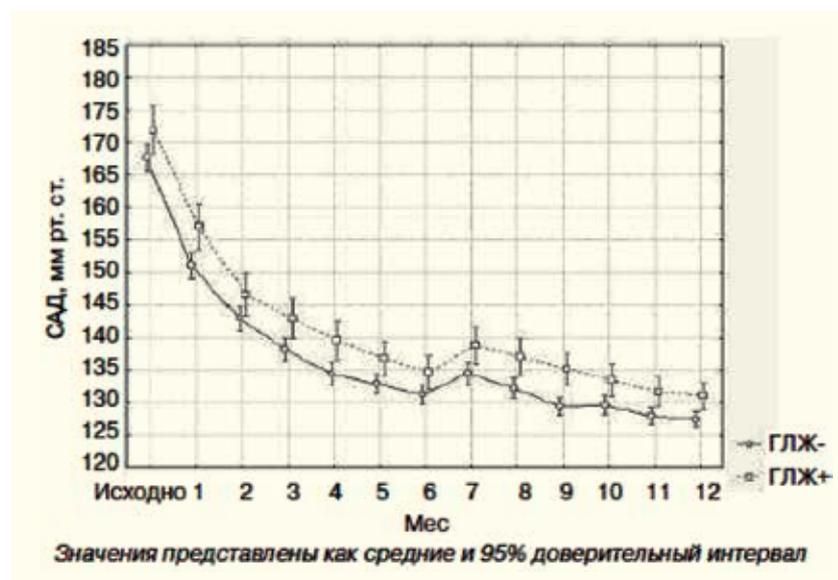


Рисунок 5. Динамика среднего САД в группе пациентов с исходной ГЛЖ, у которых критерии ГЛЖ исчезли (ГЛЖ-) или сохранились (ГЛЖ+) к 12-му месяцу лечения

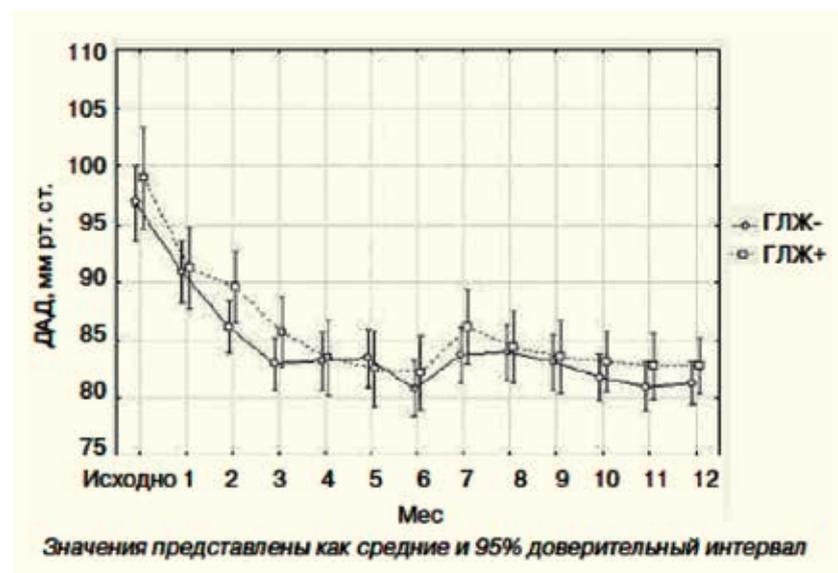


Рисунок 6. Динамика среднего ДАД в группе пациентов с исходной ГЛЖ, у которых критерии ГЛЖ исчезли (ГЛЖ-) или сохранились (ГЛЖ+) на протяжении 12 мес лечения

фективность терапии Лозапом и Лозапом Плюс не зависит от исходной степени тяжести АГ и степени снижения АД на фоне лечения, что свидетельствует в пользу представлений о дополнительном, помимо антигипертензивного, действии препаратов, блокирующих эффекты АТ II, на обратное развитие ГЛЖ.

Полученные результаты свидетельствуют о важности адекватно-

го контроля АД на фоне правильно подобранной терапии и возможности, даже в условиях поликлинической практики, достижения не только целевых уровней АД, но и обратного развития ГЛЖ, используя целевые значения ЭКГ-критериев ГЛЖ.

Список литературы находится в редакции

Данная статья является разрешенным автором репринтом опубликованной ранее статьи в журнале «Человек и Лекарство – Казахстан». Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санofi-авентис Казахстан» или данного издания. Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. ТОО «Санofi-авентис Казахстан» не несет ответственность за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

Лозап плюс

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 31.07.2013 г. №690

Торговое название

Лозап Плюс

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит
активные вещества: лозартана калия 50 мг, гидрохлоротиазида 12,5 мг,
вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон, магния стеарат,

состав оболочки:

гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, тальк, симетикона эмульсия SE4 (вода очищенная, полидиметилсилоксан, метилцеллюлоза, кислота сорбиновая), Ораспрау Желтый М-1-22801 (вода очищенная, титана двуокись E171, спирт метилированный промышленный (I.M.S. 74 OP BP), гидроксипропил-метилцеллюлоза 2910 5сР, хинолиновый желтый (E104) алюминиевый лак, Понсо 4R алюминиевый лак (E124).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, продолговатой формы, с линией разлома с двух сторон

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензина II антагонисты в комбинации с другими препаратами. Ангиотензин II антагонисты в комбинации с диуретиками. Лозартан в комбинации с диуретиками.
Код АТХ C09DA01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Лозартан

После приема внутрь, лозартан хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Системная биологическая доступность составляет около 33%. Максимальная концентрация лозартана в плазме крови достигается на протяжении 1 часа после введения, а его активного метаболита – через 3-4 часа. Прием пищи не вызывает клинически значимых изменений в профиле плазменной концентрации лозартана.

Гидрохлортиазид

После приема внутрь 60-80% абсорбируется из ЖКТ. Время достижения максимальной концентрации в плазме – 1,5-3 часа.

Распределение

Лозартан

Более 99% лозартана и его активного метаболита связывается с протеинами плазмы, прежде всего, с альбуминами. Объем распределения лозартана составляет 34 литра.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид проходит через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком, но не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Лозартан

Лозартан подвергается эффекту «первого прохождения» через печень. Около 14% оральной или внутривенной дозы лозартана превращается в активный метаболит путем карбоксилирования. Также образуются неактивные метаболиты, из которых два основных образуются путем гидроксирования боковой бутиловой цепи и менее значимый метаболит – N-2 тетразол глюкуронид.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид не метаболизируется.

Элиминация

Лозартан

Плазменный клиренс лозартана составляет около 600 мл/мин, плазменный клиренс активного метаболита – около 50 мл/мин. Почечный клиренс лозартана составляет около 74 мл/мин, активного метаболита – 26 мл/мин. Фармакокинетики лозартана и его активного метаболита остаются линейными, в интервале оральной дозы лозартана калия до 200 мг.

После приема внутрь плазменная концентрация лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально, $T_{1/2}$ лозартана – около 2 часов, активного метаболита – 6-9 часов. При введении лозартана в дозе 100 мг 1 раз в день, ни лозартан, ни его активный метаболит не накапливаются в плазме.

Приблизительно 4% оральной дозы лозартана выделяется в неизменном виде с мочой, около 6% - в виде активного метаболита. После введения радиоактивно меченного ^{14}C лозартана 35% радиоактивности обнаруживается в моче, тогда как 28% радиоактивности связано с фекалиями.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид быстро элиминируется через почки. Установлено, что на протяжении, по меньшей мере, 24 часов после приема препарата, $T_{1/2}$ составляет 5,6-14,8 часов. Как минимум, 31% оральной дозы гидрохлортиазид выделяется в неизменном виде.

Пациенты пожилого возраста

Лозартан – Гидрохлортиазид

Плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита и абсорбция гидрохлортиазид у пожилых пациентов с артериальной гипертензией достоверно отличаются от этих показателей у более молодых пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Нарушения функции печени

Лозартан

После приема внутрь у пациентов с умеренной и средней степенью тяжести цирроза печени, алкогольного происхождения, плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита были в 5 раз выше, чем у молодых мужчин-добровольцев.

Лозартан и его активные метаболиты не удаляются посредством гемодиализа.

Фармакодинамика

Лозап Плюс – комбинированный препарат, содержащий лозартан калия и гидрохлортиазид. Оказывает гипотензивный эффект, выраженный в большей степени, чем каждый компонент в отдельности. Лозап Плюс обладает диуретическим эффектом, входящий в его состав гидрохлортиазид, повышает активность ренина в плазме, увеличивает секрецию альдостерона, уменьшает концентрацию калия в сыворотке и по-

вышает уровень ангиотензина II. Применение лозартана блокирует все физиологически важные эффекты ангиотензина II и (через подавление альдостерона) может уменьшить потерю калия, индуцированную диуретическим лечением. Лозартан обладает умеренным и транзитным урикозурическим эффектом. Гидрохлоротиазид, как было показано, может умеренно повышать концентрацию мочевой кислоты в крови, лозартан уменьшает гиперурикемию, индуцированную диуретиками.

Антигипертензивный эффект Лозап Плюс сохраняется на протяжении 24 часов. В клинических исследованиях, продолжительностью, по меньшей мере, 1 год, антигипертензивный эффект был стабильным. Несмотря на достоверное снижение артериального давления (АД), прием Лозап Плюс не оказывал достоверного клинического влияния на частоту сердечных сокращений. В клинических исследованиях, продолжительностью свыше 12 недель, лечение комбинацией лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг приводило к снижению среднего диастолического кровяного АД на 13,2 мм. рт. ст., измеренного в положении сидя перед введением лекарства.

В сравнительном исследовании комбинации лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг с каптоприлом 50 мг/гидрохлоротиазид 25 мг у молодых (младше 65 лет) и пожилых (65 лет и старше) пациентов с артериальной гипертензией, антигипертензивный эффект был сходен в двух возрастных группах. В целом, лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг вызывал дозозависимое, статистически достоверное уменьшение частоты возникновения побочных реакций и частоты прекращения лечения из-за побочных реакций, по сравнению с комбинацией каптоприл 50 мг/гидрохлоротиазид 25 мг.

Исследования 131 пациентов, страдающих выраженной гипертензией, показали пользу комбинации лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг, назначенную в качестве начальной терапии, равно, как и в комбинации с другими антигипертензивными агентами при 12-недельной терапии.

Комбинация лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг оказывала влияние на снижение АД у мужчин и женщин безотносительно к этнической принадлежности – у молодых (младше 65 лет) и пожилых (65 лет и старше) пациентов; препарат эффективен на всех стадиях гипертензии.

Лозартан

Лозартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (тип AT₁). Ангиотензин II связывается с AT₁ рецепторами, находящимися в гладких мышцах сосудистой стенки, надпочечниках, почках и сердце и индуцирует некоторые важные биологические реакции, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток. Лозартан и его фармакологически активный метаболит угольной кислоты (Е-3174) блокируют *in vitro* и *in vivo* все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, безотносительно к его происхождению и пути синтеза.

Антигипертензивный эффект лозартана и уменьшение плазменной концентрации альдостерона сохраняется даже при возрастании уровня ангиотензина II, что указывает на эффективность блокады рецептора ангиотензина II. Связывание лозартана с AT₁ рецептором является селективным, при этом отсутствуют связывание или блокада других рецепторов гормонов или ионных каналов, которые являются важными в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Лозартан не подавляет АПФ (киназу II) – фермента, отвечающего за деградацию брадикинина в небелковые пептиды, в отличие от конверсии ангиотензина I в ангиотензин II. Таким образом, эффекты, не связанные с блокадой AT₁ рецептора, также как интенсификация эффектов, опосредованных брадикинином, или развитие отеков (1,7% у пациентов, принимавших лозартан и 1,9%-у пациентов, принимавших плацебо) не относятся к лозартану.

Лозартан действует, блокируя реакции на ангиотензин I и ангиотензин II, без влияния на эффекты брадикинина, что соответствует специфичности действия лозартана. В противоположность этому, ингибиторы АПФ, блокируя реакцию на ангиотензин I и усиливая реакцию на брадикинин, не изменяют реакцию на ангиотензин II. Таким образом, фармакодинамические эффекты лозартана отличаются от таковых у ингибиторов АПФ.

В исследовании, проведенном специально для оценки частоты возникновения кашля у пациентов, лечившихся лозартаном, по сравнению с пациентами, лечившихся ингибиторами АПФ, частота возникновения кашля при лечении лозартаном или гидрохлоротиазидом была сходной, но существенно ниже, чем у пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ. При анализе 16 двойных слепых исследований, в которых принимали участие 4313 пациентов, частота спонтанных сообщений о кашле от пациентов, лечившихся лозартаном (3,1%), была близка к таковой от пациентов, лечившихся плацебо (2,6%) и от пациентов, лечившихся гидрохлоротиазидом (4,1%), в то время как частота сообщений о кашле от пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ, составила 8,8%.

У пациентов с артериальной гипертен-

зией с протеинурией, но без сопутствующего сахарного диабета, введение лозартана калия приводило к существенному уменьшению протеинурии и выведения фракций альбумина и иммуноглобулина G. При лечении лозартаном сохраняется скорость клубочковой фильтрации и снижается фильтрационная фракция.

В целом, лозартан вызывает уменьшение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (обычно менее 0,4 мг/100 мл), сохраняющееся в течение долговременной терапии.

Лозартан не действует на автономные рефлексы и не воздействует постоянно на уровень норадреналина в плазме.

У больных с левожелудочковой недостаточностью, положительная гемодинамика и нейрогормональные эффекты индуцируются дозами 25 мг и 50 мг лозартана, этот эффект охарактеризован повышением сердечного индекса, снижением легочного капиллярного давления (заклинивающего давления), резистентности сосудистой системы среднего системного артериального давления и частоты сердечных сокращений, вследствие снижения циркулирующих уровней альдостерона и норадреналина. Частота возникновения гипотензии была дозозависимой у пациентов с сердечной недостаточностью.

В клинических исследованиях, ежедневное введение лозартана 1 раз в день пациентам со слабо выраженной и умеренной эссенциальной гипертензией, приводило к статистически достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления; в клинических исследованиях, продолжительностью до одного года, антигипертензивный эффект сохранялся. Измерения АД в период минимального (через 24 часа после введения), по отношению к максимальному эффекту (через 5-6 часов после введения), показало относительно медленное снижение АД на протяжении 24 часов. Антигипертензивный эффект соответствовал естественным дневным колебаниям АД. Снижение АД к концу действия дозы, составляло 70-80% от эффекта, развившегося через 5-6 часов после введения препарата. Прекращение приема лозартана пациентами не приводило к резкому подъему АД и не оказывало клинически значимого действия на частоту сердечных сокращений.

Введение 50-100 мг лозартана 1 раз в день дает достоверно более выраженный антигипертензивный эффект, чем 50-100 мг каптоприла, вводимого 1 раз в день. Антигипертензивный эффект 50 мг лозартана близок к таковому при введении 20 мг энаприла 1 раз в день. Антигипертензивный эффект 50-100 мг лозартана 1 раз в день сравним с таковым при введении 50-100 мг атенолола 1 раз в день. Также антигипертензивный

эффект 50-100 мг лозартана 1 раз в день эквивалентен введению 5-10 мг фелодипина, в таблетках пролонгированного действия у пожилых пациентов с артериальной гипертензией (65 лет и старше) после 12-недельного лечения.

Лозартан обладает одинаковой эффективностью у мужчин и женщин, молодых (младше 65 лет) и пожилых (65 лет и старше) пациентов с артериальной гипертензией. Хотя, антигипертензивный эффект лозартана, как и других лекарств, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему, одинаков для всех этнических групп, реакции чернокожих пациентов на монотерапию лозартаном, в среднем, слабее, чем у нечернокожих лиц. Эффект лозартана на снижение АД проявляет аддитивные свойства, при совместном введении с диуретиками тиазидного типа.

Гидрохлоротиазид

Точный механизм антигипертензивного действия тиазидов неизвестен. Как правило, тиазиды не изменяют нормальные показатели АД.

Гидрохлоротиазид является диуретиком и антигипертензивным средством. Он воздействует на механизмы реабсорбции электролитов в дистальных почечных канальцах. Гидрохлоротиазид увеличивает выведение натрия и хлорида в приблизительно одинаковых количествах. Натрийурез может сопровождаться существенной потерей калия и бикарбонатов. После приема внутрь, диурез начинается через 2 часа, достигает пика, примерно через 4 часа и сохраняется на протяжении 6-12 часов.

Показания к применению

- артериальная гипертензия

Препарат предназначен только для взрослых.

Данная фиксированная комбинация не должна применяться для начальной терапии артериальной гипертензии.

Способ применения и дозы

Внутри независимо от приема пищи.

Начальная и поддерживающая доза Лозап Плюс (лозартан 50 мг / гидрохлоротиазид 12,5 мг) обычно составляет одну таблетку в день.

Для тех пациентов, у которых при этой дозировке не удается добиться адекватного контроля АД, доза препарата может быть увеличена до 2-х таблеток 1 раз в день. Максимальная доза составляет 2 таблетки 1 раз в день. Максимальный гипотензивный эффект достигается в течение 3-х недель после начала лечения. Нет необходимости в специальном подборе начальной дозы пациентам пожилого возраста. Лечение Лозап Плюс не должно начи-

наться у пациентов, со сниженным ОЦК (например, пациенты, принимающие высокие дозы диуретических лекарств).

Применение в педиатрии: безопасность и эффективность препарата у детей не установлены, поэтому Лозап Плюс не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет.

Побочные действия

В контролируемых клинических испытаниях у пациентов с эссенциальной гипертензией, единственной побочной реакцией, связанной с приемом лекарства, было головокружение, которое возникало чаще, чем при назначении плацебо и возникло у 1% или более пациентов, получавших лечение лозартаном калия и гидрохлоротиазидом.

В контролируемых клинических испытаниях у пациентов с гипертензией и гипертрофией левого желудочка сердца, наиболее общими, лекарственно зависимыми побочными реакциями были:

Часто

- головокружение, астения/слабость.

В постмаркетинговых исследованиях были зарегистрированы следующие побочные реакции (точно определить частоту их возникновения не представлялось возможным):

Часто

- расстройства иммунной системы

- кашель

Редко

- анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани и голосовой щели, ведущее к обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка

- васкулит, включая пурпуру Шенлейн-Геноха

- тошнота, боль в животе, диспепсия, диарея

В контролируемых клинических испытаниях, у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией клинически важные изменения стандартных лабораторных показателей редко были связаны с введением лозартана калия/гидрохлоротиазида. Гиперкалиемия (сывороточный калий более 5,5 ммоль/л) возникла у 0,7% пациентов, но не приводила к необходимости отмены препарата. Повышение уровня АЛТ возникло редко, и обычно, возвращалось к норме после отмены препарата.

Лозартан

Часто:

- бессонница

- головная боль, головокружение

- кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синуситы

- боли в животе, тошнота, диарея, диспепсия

- боли в мышцах, спине, ногах, миалгии

- астения, усталость, боли в груди
- гиперкалиемия, легкое снижение гематокрита и гемоглобина

Нечасто:

- анемия, пурпура Шенлейна – Геноха, экхимозы, гемолиз

- анорексия, подагра

- тревожность, паника, аномальная сновидения, расстройства сна, сонливость, нарушения памяти

- нервозность, парестезии, периферическая нейропатия, тремор, мигрени, синкопе

- размытое зрение, жжение / пожелтение в глазах, конъюнктивиты, снижение зрения

- головокружение, звон в ушах

- гипотензия, ортостатическая гипотензия, боли за грудиной, стенокардия, АВ – блокада 2 степени, инсульты, инфаркты миокарда, сердечное биение, аритмии (синусовая брадикардия, фибрилляция предсердий, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков)

- васкулиты

- дискомфорт в глотке, фарингиты, ларингиты, диспноэ, бронхиты, носовое кровотечение, риниты

- запоры, зубные боли, сухость во рту, метеоризм, гастриты, рвота

- алопеция, дерматиты, сухость кожи, эритема, приливы, фоточувствительность, зуд, сыпь, крапивница, потливость

- боли в руках, опухание суставов, боли в коленях, боли в плечах, тугоподвижность, артралгии, коксалгии, фибромиалгии, слабость мышц

- никтурия, частое мочеиспускание, инфекции мочеполовых путей

- снижение либидо, импотенция

- отек лица, жар

- легкое повышение сывороточных

уровней креатинина и мочевины

Редко:

- анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница

Очень редко:

- повышение уровня печеночных ферментов и билирубина.

Частота неизвестна:

- нарушения функции печени

- рабдомиолиз

Гидрохлоротиазид

Часто:

- головная боль

Нечасто:

- агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения

- анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия.

- бессонница

- некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит)

- иногда размытое зрение, ксантопсия
 - нарушения дыхания, включая пневмониты и отек легких
 - желтуха (внутрипеченочный холестаз), панкреатиты
 - фоточувствительность, крапивница, токсический эпидермальный некролиз
 - воспаление слюнной железы, спазмы, раздражение желудка, тошнота, рвота, диарея, запоры
 - мышечные судороги
 - глюкозурия, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность
 - жар, головкружение
- Редко:*
- анафилактические реакции

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активным и вспомогательным компонентам препарата
- повышенная чувствительность к другим препаратам – производным сульфонамидов
- анурия, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина ниже 30мл/мин)
- гипокальциемия, гиперкальциемия, рефрактерная гипонатриемия
- тяжелые нарушения функции печени, холестаза, нарушения проходимости желчевыводящих путей
- симптоматическая гиперурикемия / подагра
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Лозартан

В клинко-фармакокинетических исследованиях клинически выраженного взаимодействия не было установлено для: гидрохлоротиазида, дигоксина, варфарина, циметидина, фенобарбитала (смотри ниже параграфы Гидрохлоротиазид, Алкоголь, Барбитураты, или Общие Анестетики), кетоконазола и эритромицина. Рифампицин и флуконазол уменьшают концентрации активного метаболита. Клинические последствия этих взаимодействий не были изучены. Как и другие лекарства, блокирующие ангиотензин II и его эффекты, совместное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена, амилорида), добавок калия или калийсодержащих заменителей соли, приводит к повышению концентрации калия в сыворотке крови. Аналогично другим антигипертензивным лекарствам, антигипертензивный эффект лозартана может уменьшаться при совместном применении с нестероидным противовоспалительным препаратом - индометацином.

Гидрохлоротиазид

Следующие лекарственные средства могут проявлять взаимодействие с одновременно введенными тиазидами:

- Алкоголь, барбитураты или общие анестетики – могут усиливать существующую ортостатическую гипотензию.
- Антидиабетические препараты (оральные или инсулин) – может возникнуть необходимость в регулировке дозы антидиабетических препаратов.
- Другие антигипертензивные средства – могут дать дополнительный антигипертензивный эффект.
- Смолы холестирамина и колестипола – ослабление абсорбции гидрохлоротиазида в присутствии ионообменной смолы. Однократная доза холестирамина или колестипола способна связывать гидрохлоротиазид, и в результате, на 43-85% уменьшать абсорбцию в желудочно-кишечном тракте.
- Кортикостероиды, АКТГ – повышают дефицит электролитов, особенно, в условиях гипокалиемии.
- Прессорные амины (например, адреналин) – эффект прессорных аминов может уменьшаться, однако, не в такой степени, чтобы потребовалась их отмена.
- Недеполяризующие мышечные релаксанты (например, тубокурарин) - потенциальное повышение чувствительности к миорелаксантам.
- Литий-диуретические препараты снижают почечный клиренс лития, что ведет к повышению риска интоксикации литием. Совместное введение этих препаратов не рекомендуется.
- Нестероидные противовоспалительные препараты – у некоторых пациентов применение НПВП может уменьшить диуретический, натрийуретический и гипотензивные эффекты диуретиков.
- Соли кальция: тиазидные диуретики могут повышать концентрацию кальция в сыворотке, вследствие уменьшения его выведения. При необходимости назначения кальциевых добавок, следует постоянно контролировать сывороточную концентрацию кальция и, соответственно, регулировать дозу кальция.

Влияние на лабораторные показатели.

Тиазиды могут влиять на результаты анализа функции паратиреоидных желез, вследствие их воздействия на метаболизм кальция.

Особые указания

Лозартан - Гидрохлоротиазид

Возможно проявление гиперчувствительности в виде ангионевротического отека, функциональные расстройства печени и почек.

Лозап Плюс не рекомендуется пациентам с нарушением функции печени или с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин).

Лозартан

Электролитный дисбаланс

Электролитный дисбаланс является частым явлением у пациентов с нарушениями функции почек, с или без диабета, и следует его учитывать. Следовательно, нужно тщательно наблюдать за плазменными концентрациями калия и клиренсом креатинина, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина между 30 и 50 мл/мин.

Единовременное применение калийсберегающих диуретиков, калиевых добавок и калий – содержащих заменителей соли с Лозап Плюс не рекомендуется.

Функциональные расстройства печени

На основании фармакокинетических сведений, показывающих значительное повышение плазменных концентраций Лозап Плюс у пациентов с циррозом печени, для пациентов с нарушениями функции печени в анамнезе следует подбирать более низкие стартовые дозировки. По пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени терапевтического опыта нет. Следовательно, Лозап Плюс не следует у таких пациентов применять.

Функциональные расстройства почек

Нарушение функции почек может возникать, как следствие подавления ренин-ангиотензиновой системы. Эти нарушения могут быть обратимыми после прекращения лечения.

Лозартан, как и другие препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, может повышать концентрации мочевины и креатинина в сыворотке у пациентов с билатеральным стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Эти изменения нарушения функции почек могут быть обратимыми после прекращения приема препарата.

У пациентов, у которых функция почек может зависеть от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (у пациентов с низким почечным кровотоком, например, при выраженной застойной сердечной недостаточности), лечение ингибиторами АПФ сопровождалось олигурией и/или прогрессирующей азотемией и острой почечной недостаточностью (редко) и/или состоянием с летальным исходом. Такие же случаи имели место и при лечении лозартаном.

Трансплантация почек

Не существует данных по пациентам с трансплантированной почкой.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом в основном не дают реакции на антигипертензивные лекарственные препараты, действующие на основе инги-

бирования РААС. Следовательно, применение Лозап Плюс не рекомендуется. *Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь*

Как и с прочими антигипертензивными препаратами, избыточное снижение артериального давления при таких патологиях приводит к инфаркту миокарда или инсультам.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью при наличии или отсутствии нарушения почечной функции существует риск острой артериальной гипотензии и нарушения почечных функций (зачастую – остро).

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и с прочими сосудорасширяющими средствами, следует быть особо осторожными при данных патологиях.

Этнические различия

Как и прочие ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, лозартан и прочие антагонисты ангиотензина 2 менее эффективны в снижении артериального давления у афро-американской расы, чем у европеоидной расы, вероятно ввиду большей встречаемости низких уровней ренина у афро-американской расы с артериальной гипертонией.

Гидрохлортиазид

Гипотензия и водно-солевой дисбаланс. Как и при любой антигипертензивной терапии, у некоторых пациентов может возникать симптоматическая гипотензия. Гидрохлортиазид может усилить нарушения со стороны водно-солевого баланса, например, симптомы гиповолемии, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиваться при сопутствующей диарее или рвоте. Каждый пациент, принимающий диуретики, нуждается в регулярном мониторинге концентраций электролитов в сыворотке крови, через соответствующие временные интервалы.

Метаболические и эндокринные эффекты

Лечение тиазидами может приводить к снижению толерантности к глюкозе и, следовательно, приводить к необходимости регулировки дозы антидиабетических лекарств, включая инсулин.

Тиазиды могут понижать элиминацию кальция с мочой, тем самым, повышая содержание кальция в сыворотке. Достоверная гиперкальциемия может быть признаком латентного повышения функции паращитовидных желез. Прием тиазидов должен быть прекращен перед проведением тестов на оценку функции паращитовидных желез.

Тиазидные диуретики могут повышать уровни холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

У некоторых пациентов, лечение тиазидами может приводить к внезапной гиперурикемии и/или подагре. Поскольку, лозартан уменьшает урикемию, комбинация гидрохлортиазида с лозартаном уменьшает гиперурикемию, индуцированную диуретиками.

Разное

У пациентов, получающих лечение тиазидами, реакции гиперчувствительности, включая бронхиальную астму, могут возникать и при положительном, и при отрицательном аллергическом анамнезе. Известны случаи обострения или возникновения системной красной волчанки после введения тиазидов.

Препарат содержит краситель Ponceau 4R, который может вызывать аллергическую реакцию.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат может оказывать небольшое или умеренное влияние на деятельность, требующую повышенного внимания, координации движений и срочных действий, например, при вождении авто- и мотосредств, управлении механизмами, высотных работах и т.д.

Передозировка

Симптомы: гипотензия, тахикардия или брадикардия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, дегидратация, сердечные аритмии.

Лечение: симптоматическое и адьювантное.

Введение Лозап Плюс должно быть прекращено, и пациент должен находиться под пристальным наблюдением. Возможные терапевтические меры включают стимуляцию рвоты, промывание желудка, если препарат принят недавно, дегидратационную терапию и восстановление электролитного баланса, лечение печеночной комы и гипотензии, применяя рутинные методы.

Лозартан

Имеются лишь ограниченные данные по передозировке лозартана у человека. Наиболее вероятными проявлениями передозировки являются гипотензия и тахикардия, однако, также может возникнуть брадикардия, вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции. При возникновении симптоматической гипотензии следует начинать адьювантную терапию.

Лозартан и его активный метаболит не удаляются посредством гемодиализа.

Гидрохлортиазид

Наиболее распространенные субъективные и объективные симптомы были вызваны дефицитом электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратацией, вызванными избыточным диурезом. При введении дигоксина, гипокалиемия может усилить имеющуюся сердечную аритмию. Повышение выведения гидрохлортиазида посредством диализа не доказано.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 и 9 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30° С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Зентива к.с., Прага, Чешская Республика.

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Прага, Чешская Республика.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

050016

г. Алматы, ул. Кунаева 21Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-26-96

e-mail: quality.info@sanofi.com