

Постмаркетиншка студија ефикасности и безбедности примене лосартана у лечењу болесника с умереном и благом артеријском хипертензијом: студија *LOTNAR*

Зорана Васиљевић^{1,2}, Нада Димковић^{1,3}, Катарина Лазаревић^{1,2}, Снежана Бурмазовић^{1,2}, Небојша Крстић⁴, Слађан Милановић⁵, Светлана Зорић^{1,6}, Драган Мицић^{1,6}

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клиничко одељење за бубрежне болести и метаболичке поремећаје са дијализом „Др Василије Јовановић“, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

⁴Клиника за кардиоваскуларне болести, Клинички центар, Ниш, Србија;

⁵Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁶Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Лосартан, блокатор ангиотензинског рецептора тип 1 (АРБ), антихипертензивни ефекат остварује вазодилатацијом периферних артерија.

Циљ рада Циљ студије је био да се процене ефикасност и безбедност примене лосартана код болесника с артеријском хипертензијом благог и умереног степена.

Методе рада У отвореној постмаркетиншкој студији лосартан је примењен као монотерапија код болесника с претходно леченом или нелеченом умереном и благом хипертензијом током осам недеља у дози од 50 *mg* и 100 *mg* једном дневно, уз посматрање промене процента болесника код којих су достигнуте циљне вредности систолног (САП) и дијастолног артеријског крвног притиска (ДАП). Безбедност примене лека процењена је према проценту нежељених дејстава и метаболичким ефектима терапије.

Резултати У студију је укључено 550 болесника (59% жена и 41% мушкараца) просечне старости од 56,8±11,4 године и просечног индекса телесне масе (*BM*) од 27±4 *kg/m*². Лосартан је примењен код 31% нелечених и 69% претходно лечених болесника али с нерегулисаном хипертензијом. После осам недеља циљне вредности САП су постигнуте код 67,8% болесника, а ДАП код 81,1% (и САП и ДАП код 65% болесника), с просечним смањењем САП од 21,8% и ДАП од 21,1% (*p*<0,001). Хидрохлоротиазид је додат терапији код само 11,6% болесника. Терапијски ефекти се нису статистички значајно разликовали између свих болесника и подгрупа испитаника са дијабетес мелитусом (ДМ) и смањеном функцијом бубрега. Нежељена дејства лека су била ретка, а метаболички ефекат био је повољан.

Закључак Монотерапија лосартаном доводи до постизања циљних вредности крвног притиска код 65% болесника са благом и умереном хипертензијом током осам недеља примене, укључујући и болеснике са ДМ и са смањеном функцијом бубрега. Лосартан је сигуран и метаболички неутралан лек.

Кључне речи: артеријска хипертензија; АТ₁ блокатори; нежељена дејства; метаболички ефекти; дијабетес; функција бубрега

УВОД

Примена лекова који снижавају артеријски притисак (АП) смањује ризик од кардиоваскуларног морталитета, морбидитета, шлога и коронарних догађаја [1]. Препоруке Европског удружења за хипертензију и Европског кардиолошког друштва из 2009. године наводе лекове из шест фармаколошки различитих група, а избор зависи од клиничког стања болесника, његове старости, коморбидитета и других, мање учесталих фактора. Блокатори ангиотензинског рецептора тип 1 (АРБ), најмлађа група лекова који се примењују у лечењу од хипертензије, имају посебно место због ефикасности и доброг антихипертензивног дејства, додатног смањења укупног ризика болесника због повољног деловања на при-

дружене болести и малог броја нежељених догађаја, чија учесталост може да се пореди с учесталашћу код примене плацеба. АРБ блокирају ангиотензинске рецепторе тип 1, чија активација је задужена за многа неповољна деловања ангиотензина II, утичу на смањење кардиоваскуларних и цереброваскуларних догађаја, смањују појаву дијабетес мелитуса (ДМ) и продужавају живот болесника с хипертензијом код којих је ризик од развоја ДМ висок и који болују и од дијабетичне нефропатије и инсуфицијенције срца [2-5].

Иако резултати клиничких студија с великим бројем испитаника омогућавају данас утемељену „медицину засновану на доказима“, која је основа важећих препорука, успешност лечења особа с хипертензијом је много мања него што би се могло очекивати.

Correspondence to:

Zorana VASILJEVIĆ
Klinika za kardiologiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
zoranav@eunet.rs

Због тога је испитивање лека у постмаркетиншким студијама важно искуство, јер је одређено специфичним факторима у вези с организацијом и економским стањем здравствене службе једне земље. Студија *LOTNAR* је прва постмаркетиншка студија са применом АРБ у лечењу особа с хипертензијом у Србији.

Лосартан је ефикасан лек за снижење АП, с малим бројем нежељених дејстава и метаболички неутралан, што је посебно важно после искуства у појави новонасталога ДМ у студији *ASCOT* [6]. Лосартан је АРБ који осим познате блокаде AT_1 рецептора има и додатни, антиурични ефекат.

ЦИЉ РАДА

Примарни циљ рада је био да се процене ефикасност и безбедност примене лосартана као монотерапије у достизању циљних вредности АП код болесника са благом (први степен) или умереном (други степен) хипертензијом током осам недеља лечења. Посебно је посматрана антихипертензивна ефикасност код болесника са ДМ тип 2 и болесника са смањеном функцијом бубрега. Безбедносни профил лосартана одређиван је на основу учесталости нежељених дејстава и вредности гликемије и липида.

МЕТОДЕ РАДА

Ова отворена, постмаркетиншка, мултицентрична, проспективна клиничка студија примене лосартана рађена је у установама примарне здравствене заштите (укупно 35 центара) из свих делова Србије: на подручју Београда (20,9%), Војводине (23,6%) и Југоисточне Србије (16,0%).

Код болесника са првим и другим степеном есенцијалне хипертензије према класификацији Европске лиге за хипертензију и Европског кардиолошког друштва (крвни притисак од 140/90 *mm Hg* до 180/110 *mm Hg*), лосартан је примењен код испитаника оба пола, старости од 20 до 80 година, током осам недеља у дози од 50 *mg*, односно 100 *mg* једном дневно, до постизања циљних вредности. Пре почетка студије сви болесници су били упознати са циљем и начином извођења студије у складу с Хелсиншком декларацијом и стандардима добре клиничке праксе. Хипертензију која није била раније лечена имало је 31% испитаника, а неуспешно лечену хипертензију 69% испитаника. Испитаници су лечени еналаприлом (14%), фозиноприлом (9%) и другим лековима из групе АСЕ-инхибитора.

На основу анамнестичких података, клиничког прегледа и биохемијских анализа пре почетка студије, током и на крају истраживања посматрано је неколико параметара ефикасности и безбедности примене лека. Током трајања студије болесници су имали четири посете: прву посету на почетку, после две недеље другу, после четири недеље трећу и на крају студије, тј. после осам недеља, четврту посету. Параметри ефикасности антихи-

пертензивног дејства лека праћени су мерењем систолног (САП) и дијастолног артеријског крвног притиска (ДАП) и срчане фреквенције. Параметри метаболичких ефеката примене лека су праћени мерењем вредности биохемијских анализа: гликемије наташте, холестерола и триглицерида. Параметри функције бубрега праћени су на основу нивоа креатинина у серуму, урее, електролита натријума и калијума. Све наведене биохемијске анализе рађене су при првој и четвртој посети.

Подаци о могућим нежељеним дејствима лека су посебно посматрани од стране лекара и према подацима добијеним од болесника приликом сваке посете. Појава нежељених ефеката, врста, време јављања, повезаност с променама вредности биохемијских параметара, ток и терапија, исход и процена узрочне везе забележени су у посебне обрасце. Посебно су посматрани и анализирани параметри функције бубрега, као и вредности САП, ДАП и срчане фреквенције код болесника са смањеном функцијом бубрега.

АП је мерен живиним манометром у седећем положају на обе руке при првој посети, а током даљег истраживања на руци где је притисак био виши, три пута у размаку од два минута, при чему се средња вредност узимала као референтна: на почетку и на крају студије, као и на контролним прегледима (на крају друге недеље и четврте недеље). Срчана фреквенција је мерена аускултаторно (број удара у минути). Сваком болеснику је објашњено да таблете које није попио донесе како би лекар проценио да ли је комплијанса добра, односно да ли је болесник редовно пио лекове. Идеална комплијанса била је 100%, а најнижа прихватљива 85%.

Студија је рађена од 1. априла до 31. августа 2008. године у 58 интернистичких амбуланти у 35 центара у Србији, а комплетни протоколи су завршени код 90,3% болесника. Терапија је започета са 50 *mg* лосартана, а уколико после две недеље нису постигнуте циљне вредности, доза лека је повећана на 100 *mg*. Ако ни после четири недеље нису достигнуте циљне вредности АП према протоколу студије, у терапију је било дозвољено додати и диуретик хидрохлортиазид у дози од 12,5 *mg*. При последњој посети поновљене су биохемијске анализе.

Критеријуми за неукључивање болесника у студију били су секундарна или малигна хипертензија, САП виши од 180 *mm Hg* и/или ДАП виши од 110 *mm Hg*, акутни инфаркт миокарда, акутни цереброваскуларни инсульт месец дана пре почетка студије, акутна инсуфицијенција срца, хронична декомпензована инсуфицијенција срца, тешки поремећаји ритма, алергија на АСЕ-инхибиторе и на AT_1 блокаторе, стање болесника због којег постоји слаба сарадња и немогућност да се јавља на контролне прегледе, тешка оштећења јетре и бубрега, жене у генеративном периоду које не користе контрацепцију, дојиље и труднице.

Критеријум за процену ефикасности лосартана као монотерапије представљен је бројем болесника код којих је постигнута циљна вредност АП од $\leq 140/90$ *mm Hg* (односно $\leq 130/80$ *mm Hg* код болесника са ДМ) после осам недеља примене лека, без потребе додавања других антихипертензивних лекова.

Критеријуми за процену безбедности били су учесталост нежељених дејстава и промена биохемијских анализа на крају студије у односу на вредности пре почетка студије.

Статистичка обрада добијених података обухватила је основну дескриптивну статистику посматраних нумеричких карактеристика, примену χ^2 -теста ради утврђивања статистичког значаја одређених обележја у односу на њихову учесталост, као и примену Вилкоксонског (*Wilcoxon*), Макнемариног (*McNemar*) и Колмогоров–Смирновљевог (*Kolmogorov–Smirnov*) теста.

РЕЗУЛТАТИ

У студији је учествовало 550 испитаника оба пола, старости од $56,8 \pm 11,4$ године (20–80 година), телесне тежине од $78,9 \pm 13,9$ kg и индекса телесне масе (BMI) од $27,4 \text{ kg/m}^2$, без разлике међу половима (Табела 1). Од укупног броја испитаника, 59% су чиниле жене старости од $57,8 \pm 11,1$ годину, а 41% мушкарци старости од $55,5 \pm 11,7$ година. Пушача је било 27%, и то више међу мушкарцима него међу женама (35% наспрам 21%), а највећи број били су дугогодишњи пушачи: 83% са „пушачким стажом“ дужим од десет година. Учесталост ДМ у испитиваној популацији била је 15,4% (међу мушкарцима 15,1%, а међу женама 15,7%). Учесталост повишених нивоа липида за које су болесници знали била је 5,4% (5,1% код мушкараца и 5,6% код жена).

Забележени су следећи коморбидитети: хронична опструктивна болест плућа код 5,2% испитаника (5,3% жена и 5,1% мушкараца), бронхијална астма код 2,9% (3,3% жена и 2,3% мушкараца), реуматолошка обољења код 9,2% и периферна васкуларна болест код 3,5% испитаника.

На почетку студије 94,4% болесника имало је САП изнад 140 mm Hg , а 90% болесника ДАП изнад 90 mm Hg . Код испитаника са ДМ повишен САП је имало

Табела 1. Демографски подаци о испитаницима
Table 1. Baseline demographic data of patients

Параметар Parameter	Вредност Value	
Број болесника Number of patients	Укупно Total	550 (100%)
	Жене Female	325 (59%)
	Мушкарци Male	225 (41%)
Старост (године) Age (years)	Просечна Mean	$56,8 \pm 11,4$
	Жене Female	$57,8 \pm 11,1$
	Мушкарци Male	$55,5 \pm 11,7$
Индекс телесне масе (kg/m^2) Body Mass Index (kg/m^2)	Просечно Mean	$27,2 \pm 4,0$
	Жене Female	$27,1 \pm 4,3$
	Мушкарци Male	$27,4 \pm 3,6$

98,8% њих, а повишен ДАП 87,7%. Непосредно по устајању повишен САП је на почетку испитивања утврђен код 91,6% болесника, а ДАП код 86,9%. Постурална хипертензија није забележена, вероватно због релативно малог броја болесника старије животне доби.

Процена ефикасности лека: сви болесници

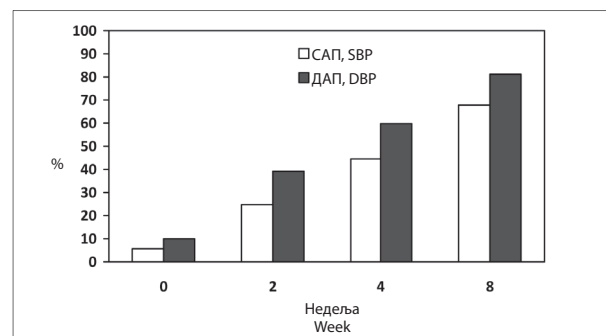
После осам недеља примене лосартана ($50\text{--}100 \text{ mg}$ дневно) код испитаника су се статистички значајно смањили и САП и ДАП. Просечни САП се с почетних $158 \pm 14 \text{ mm Hg}$ смањило на $130 \pm 10 \text{ mm Hg}$ ($p < 0,001$), што чини смањење од $21,8 \pm 10,8\%$ (Табела 2). ДАП се с почетних $97 \pm 8 \text{ mm Hg}$ смањило на $80 \pm 7 \text{ mm Hg}$ на крају студије ($p < 0,001$), а просечно смањење износило је $21,1 \pm 13,6\%$ (Табела 2). На крају истраживања циљна вредност САП ($\leq 140 \text{ mm Hg}$) постигнута је код 67,8% болесника, а циљна вредност ДАП ($\leq 90 \text{ mm Hg}$) код 81,1% (Графикон 1). У опсегу циљних вредности и САП и ДАП били су код 65% болесника; код 20% болесника постигнута је циљна вредност или САП

Табела 2. Вредности систолног и дијастолног притиска (у седећем положају) свих испитаника, болесника са дијабетес мелитусом (ДМ) и болесника с оштећеном функцијом бубрега током осмонедељног лечења лосартаном

Table 2. Systolic and diastolic blood pressure (sitting) in all patients, in patients with diabetes mellitus (DM) and in patients with impaired renal function during 8-week therapy with Losartan

Испитаници Patients	Крвни притисак (mm Hg) Blood pressure (mm Hg)	Почетак студије Start of the study	Крај студије End of the study
Сви болесници All patients	Систолни Systolic	158 ± 14	130 ± 10
	Дијастолни Diastolic	97 ± 8	80 ± 7
Болесници са ДМ Patients with DM	Систолни Systolic	164 ± 12	134 ± 10
	Дијастолни Diastolic	97 ± 9	82 ± 5
Болесници с оштећеном функцијом бубрега Patients with renal failure	Систолни Systolic	156 ± 11	131 ± 9
	Дијастолни Diastolic	95 ± 8	80 ± 6

$p < 0,001$



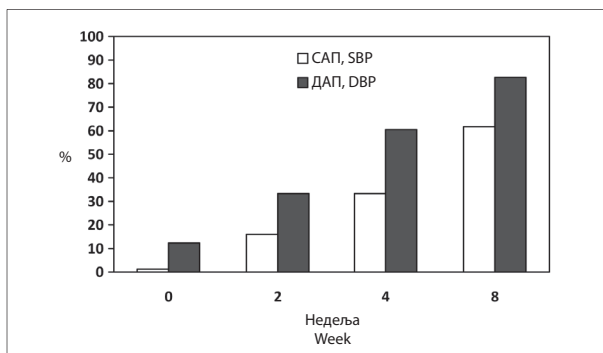
Графикон 1. Процент болесника код којих су постигнуте циљне вредности систолног артеријског притиска (САП) и дијастолног артеријског притиска (ДАП) током трајања студије
Graph 1. Percent of patients with achieved target systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) during the study period

или ДАП, док код 15% болесника жељене вредности ових параметара нису постигнуте.

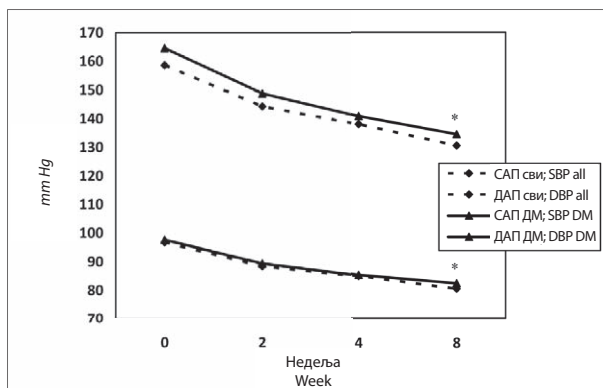
Процена ефикасности лека: подгрупа болесника са дијабетес мелитусом

Од укупно 550 испитаника, 85 је боловало од ДМ (34 мушкарца и 51 жена). После осам недеља примене лосартана у овој подгрупи болесника дошло је до значајног смањења крвног притиска. Циљни САП у седећем положају (≤ 130 mm Hg) на крају истраживања постигнут је код 61,7% испитаника, а циљни ДАП (≤ 80 mm Hg) код 82,7%, што говори о високој ефикасности овога лека у овој групи болесника (Графикон 2). Вредност САП се с почетних 164 ± 12 mm Hg смањила на 134 ± 10 mm Hg ($p < 0,001$), а просечно смањење је износило $22,7 \pm 9,9\%$. ДАП је с почетних 97 ± 9 mm Hg опао на 82 ± 5 mm Hg на крају студије ($p < 0,001$), што чини просечно смањење од $18,1 \pm 11,6\%$ (Табела 2).

Поређењем вредности крвног притиска током трајања студије између свих испитаника и болесника са ДМ уочава се да је дејство лека било једнако у обе групе болесника и за САП и за ДАП (Графикон 3).



Графикон 2. Процент болесника са дијабетес мелитусом код којих су постигнуте циљне вредности САП и ДАП током трајања студије
Graph 2. Percent of patients with diabetes mellitus who achieved target SBP and DBP during the study period



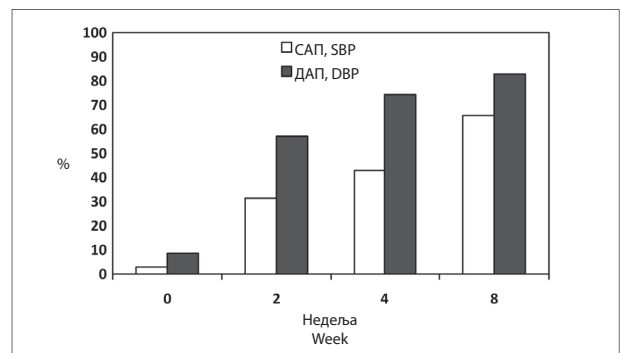
Графикон 3. Вредности САП и ДАП код свих испитаника и код подгрупе болесника са дијабетес мелитусом (ДМ) током трајања студије
Graph 3. SBP and DBP values in all patients and in subpopulation with diabetes mellitus (DM) during the study period

* $p < 0,001$ у односу на почетне вредности за обе приказане групе
* $p < 0,001$ as compared with baseline values, for both presented groups

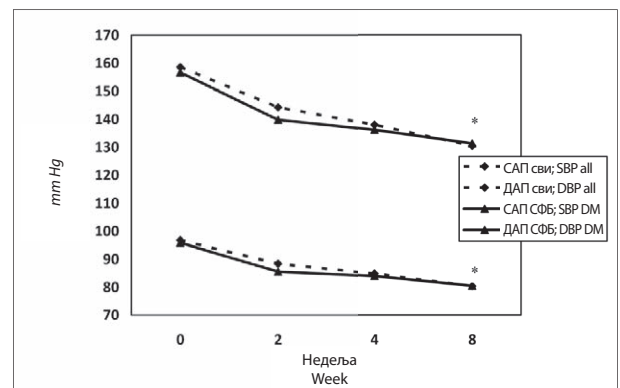
Процена ефикасности лека: подгрупа болесника са смањеном функцијом бубрега

Од укупно 550 испитаника, смањену функцију бубрега имало је 37 болесника (20 мушкарца и 17 жена). После осам недеља примене лосартана у овој подгрупи болесника дошло је до значајног смањења и САП и ДАП. САП у седећем положају је на крају истраживања био ≤ 140 mm Hg код 65,7% болесника, а ДАП ≤ 90 mm Hg код 82,9%, што говори о томе да је лосартан ефикасан у контроли благе до умерене хипертензије код болесника са смањеном функцијом бубрега (Графикон 4). Током студије вредност САП се с почетних $156,0 \pm 11,0$ mm Hg смањила на $131,0 \pm 9,0$ mm Hg ($p < 0,001$), а просечно смањење износило је $19,7 \pm 9,1\%$. ДАП је с почетних $95,0 \pm 8,0$ mm Hg опао на $80,0 \pm 6,0$ mm Hg на крају студије ($p < 0,001$), што чини просечно смањење од $19,5 \pm 13,0\%$ (Табела 2).

Поређењем вредности крвног притиска током трајања студије између свих испитаника и болесника с оштећеном функцијом бубрега, уочава се да је дејство лека било једнако у обе групе болесника (Графикон 5).



Графикон 4. Процент болесника са смањеном функцијом бубрега код којих су постигнуте циљне вредности САП и ДАП током трајања студије
Graph 4. Percent of patient with impaired renal function who achieved target SBP and DBP during the study period



Графикон 5. Вредности САП и ДАП код свих испитаника и код подгрупе болесника са смањеном функцијом бубрега (СФБ) током трајања студије
Graph 5. SBP and DBP values in all patients and in subpopulation with renal failure (RF) during the study period

* $p < 0,001$ у односу на почетне вредности за обе приказане групе
* $p < 0,001$ as compared with baseline values, for both presented groups

Дозирање лосартана током трајања студије

Описано антихипертензивно дејство је добијено уз релативно мале дозе лека: на крају студије највећи број болесника је добијао 50 mg лосартана (70,1%) у односу на 35,9% болесника на почетку студије. Према протоколу, при трећој посети код 14,7% болесника који су примали 100 mg лосартана додат је и хидрохлортиазид у дози од 12,5 mg јер није достигнута циљна вредност крвног притиска. На крају студије хидрохлортиазид је био саставни део терапије 11,6% болесника.

Параметри безбедности

Срчана фреквенција се након осмонедељне примене лосартана успорила за 4,1% откуцаја у минути, што може да се посматра као повољан ефекат снижења притиска, јер лосартан припада групи лекова који не мењају битно срчану фреквенцију (у просеку за 2,6±9,4 откуцаја у минути).

Гликемија се мењала статистички значајно после осам недеља примене лосартана ($p > 0,05$) у просеку мање за 0,4 mmol/l.

Вредности укупног холестерола у серуму су се статистички значајно смањиле након примене лосартана независно од пола ($p < 0,05$).

Ниво триглицерида у серуму се такође статистички значајно смањило после осмонедељне примене лосартана ($p < 0,05$).

Вредности креатинина у серуму се нису значајно промениле после осмонедељне примене лосартана ($p > 0,05$).

На крају студије код веома малог броја испитаника уочене су ретке нежељене реакције попут главобоље, која је била блага (највећа учесталост 0,9% током друге посете), и кашља, који је утврђен код 0,2% болесника (Табела 3).

Табела 3. Параметри безбедности током трајања студије
Table 3. Safety parameter during the study

Параметар Parameter	Почетак студије Start of the study	Крај студије End of the study	<i>p</i>
Срчана фреквенција (откуцај/минут) Heart rate (beat/min)	75±10	72±8	>0.05
Гликемија (mmol/l) Glycemia (mmol/L)	5.9±1.9	5.5±1.0	<0.05
Укупни холестерол у серуму (mmol/l) Serum cholesterol (mmol/L)	6.0±1.9	5.6±1.0	<0.05
Триглицериди у серуму (mmol/l) Serum triglycerides (mmol/L)	2.2±2.4	1.9±1.3	<0.05
Креатинин у серуму (μmol/l) Serum creatinine (μmol/l)	107.9±127.8	109.7±149.9	>0.05

ДИСКУСИЈА

Резултати студије показују да монотерапија лосартаном код болесника са благом и умереном хипертензијом ефикасно регулише крвни притисак уз повољне метаболичке ефекте и занемарљиве нежељене појаве.

Лосартан је први у низу од данас девет регистрованих блокатора ангиотензинског рецептора (АРБ) који представљају једну од шест препоручених група антихипертензивних лекова [2]. Делујући на специфични рецептор AT_1 за ангиотензин II ефикасно смањују притисак, али истовремено спречавају друга неповољна дејства које има ангиотензин II у кардиоваскуларној патологији. Због малог процента нежељених дејстава и метаболичке неутралности, АРБ се све више употребљавају, пре свега, у лечењу особа с хипертензијом и инсуфицијенцијом срца. Ова група лекова се сада све чешће примењује међу антихипертензивним лековима у Сједињеним Америчким Државама и Европи, јер су нежељена дејства као код плацебо групе, што је последњих година изузетно важан услов када се говори о антихипертензивним лековима. Резултати студије ASCOT [6] показали су повећање учесталости новонасталог ДМ у групи испитаника с хипертензијом лечених бета-блокаторима и диуретикима у односу на групу која је лечена антагонистима калцијума и АСЕ-инхибиторима. После овог искуства услов за успешно лечење хипертензије јесте да се не изазива појава других фактора ризика, због чега АРБ имају посебан значај. Осим тога, познато је да комплијанса и дисциплиновано узимање лека током неколико година зависи од учесталости нежељених дејстава, која су разлог да болесници престану да узимају преписану терапију. При примени АРБ кашаљ се значајно ређе јавља у односу на примену АСЕ-инхибитора (када се јавља код око 10% болесника). Подаци из приказане студије су у сагласности с наведеним с обзиром на повољан ефекат лосартана на вредност гликемије; истовремено, кашаљ је регистрован код само 0,2% болесника. Од посебног је значаја повољан ефекат терапије на липидни профил, чија је улога у оштећењу циљних органа већ доказана.

Мада предмет ове студије није било испитивање ефекта лосартана на кардиоваскуларне догађаје, значајно је поменути да су АРБ делотворнији од бета-блокатора код болесника с хипертрофијом леве коморе, са ДМ тип 2 и нефропатијом. Међутим, АРБ нису бољи од АСЕ-инхибитора у лечењу особа с инсуфицијенцијом срца, нити болесника после инфаркта [7].

Имајући у виду висок коморбидитет болесника с хипертензијом, у овој студији су посебно анализиране подгрупе испитаника са ДМ и оштећењем бубрега. Резултати су показали да се антихипертензивно дејство лосартана код ових болесника није разликовало у односу на читаву групу испитаника.

Додатна корист би се могла односити на чињеницу да су АРБ лекови бољи од АСЕ-инхибитора у заштити од можданог удара. Експериментални и клинички радови ову чињеницу објашњавају тиме да су лекови

који смањују циркулишући ангиотензин II (ACE-инхибитори) мање делотворни у заштити церебралног крвотока него што су лекови који повећавају циркулишући ниво ангиотензина II блокарањем AT_1 рецептора (АРБ). Повећан је ефекат повећаног нивоа ангиотензина II, који се при блокади AT_1 рецептора везује за AT_2 рецепторе, чија улога још није потпуно разјашњена, али се претпоставља да би већа активација ових рецептора могла да побољша стварање колатералних крвних судова у мозгу или да повећа неуронску отпорност на недостатак кисеоника у ткиву [8]. Недавно завршена студија *ONTARGET*, у којој је дејство ACE-инхибитора рамиприла упоређено са дејством АРБ телмисартана или комбинације оба лека у лечењу хипертензије, показала је да нема разлике у ефикасности ове две групе лекова, да примењени заједно не повећавају ефикасност, али значајно повећавају нежељена дејства, па се њихова комбинација не препоручује, односно само у изузетним случајевима [9, 10]. Када су у питању особе с обољењима бубрега, метаанализа је указала на додатни антипротеинурични ефекат (већи за 18–25%) комбиноване терапије у односу на монотерапију једним од ова два лека [11, 12]. Ипак, треба имати на уму да комбиновање АРБ с ACE-инхибиторима код ових болесника захтева додатни опрез, индивидуално клиничко праћење и дозирање уз честе контроле функције бубрега и нивоа калијума у серуму. Подаци о удружености примене АРБ и појаве малигнитета из неколико референтних часописа оповргнута је великом метаанализом [13, 14].

Лекове из групе АРБ болесници углавном добро подносе. Нежељена дејства су слична онима која се јављају код ACE-инхибитора, али с мањом учесталашћу кашља и ангиоедема. Наши подаци указују на веома ретку појаву кашља уз повољне метаболичке ефекте и стабилну функцију бубрега.

ЗАКЉУЧАК

Примена лосартана у виду монотерапије код болесника са благом или умереном артеријском хипертензијом доводи до значајног смањења систолног и дијастолног крвног притиска уз добру подношљивост лека. Лосартан је у дози од 50 *mg*, односно 100 *mg* довео до постизања циљних вредности крвног притиска код 65% болесника. Захваљујући повољном метаболичком ефекту

и изузетно малом броју благих нежељених дејстава, лосартан се може препоручити за примену код болесника са благом или умереном артеријском хипертензијом без обзира на придружене болести попут ДМ, оштећења бубрега и хиперлипотеинемije.

НАПОМЕНА

Ову постмаркетиншку студију примене лека лосартана спонзорисала је фармацеутска кућа „Алкалоид“. Студија је урађена у складу с принципима добре клиничке праксе, а њено извођење одобрили су Агенција за лекове и медицинска средства Републике Србије и Етички одбор Клиничког центра Србије, Клиничко-болничког центра „Звездара“ и Института за кардиоваскуларне болести Војводине у Сремској Каменици.

ЗАХВАЛНИЦА

Лекари који су учествовали у студији: проф. др Катица Павловић, проф. др Нада Чемерлић Ађић, проф. др Иван Тасић, доц. др Весна Стојанов, доц. др Бранислава Ивановић, др Анка Станојчић, др Весна Радојковић, др Светлана Зорић, др Снежана Ковачевић, др Михајло Јовановић, др Драгана Драгић, др Јон Оморан, др Степа Стојић, др Предраг Петровић, др Никола Десница, др Предраг Радојковић, др Зора Радојевић, др Сања Манцковић, др Јасмина Уљаревић, др Гордана Миљковић, др Александра Савељић, др Анамарија Симић Милованов, др Ненад Ненадић, др Десанка Жижић, др Весна Васиљевић, др Гордана Ненадић, др Зорка Пекмезовић, др Ковиљка Новаковић, др Јадранка Стоиљковић, др Јадранка Кмезић Грујин, др Предраг Радуловић, др Михаил Богданов, др Олимпија Тодорић, др Ксенија Цветковић, др Марко Зрнић, др Сања Врзић, др Радивој Иванчевић, др Јасмина Ђорђевић, др Мирко Прванов, др Јелена Петрић, др Златица Бубало, др Виолета Младеновић, др Тања Ерић Брадић, др Владан Стакић, др Даница Бачанин Јовановић, др Горица Брајушковић, др Срета Петровић, др Војка Петровић, др Марина Цветановић, др Милева Глишковић, др Марија Марковић, др Александар Сташевић, др Виктор Стоичков, др Радован Михајловић, др Драган Живановић, др Љубодраг Радевић, др Дарко Вугделија, др Андрија Милошевић, др Владан Симоновић и др Александар Станковић.

ЛИТЕРАТУРА

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 60 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360:1903-13.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, 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.
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet*. 2004; 363:2049-51.
- Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345:1667-75.
- Brenner BM, Cooper ME, deZeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345:861-9.

6. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, versus atenolol adding bendroflumethazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:895-906.
7. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, 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; 374:1840-8.
8. Bestehorn K, Wahle K. Impact of losartan on stroke risk in hypertensive patients in primary care. *Clin Drug Invest*. 2007; 27:347-55.
9. Winkelmayer WC, Zhang Z, Shahinfar S, Cooper ME, Avorn J, Brenner BM. Efficacy and safety of angiotensin II receptor blockade in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:2210-17.
10. Barrios V, Escobar C, Echarri R. Importance of medication adherence from the ONTARGET and TRANSCEND points of view. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009; 23:259-60.
11. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008; 148:30-48.
12. Hilgers KF, Mann JF. ACE inhibitors versus AT(1) receptor antagonists in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13:1100-8.
13. Kociecka B, Surazynski A, Miltyk W, Prokop I, Palka J. The effect of Telmisartan on collagen biosynthesis depends on the status of estrogen activation in breast cancer cells. *Eur J Pharmacol*. 2010; 628:51-6.
14. Sipahi I, Debanne S, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2010; 11(7):627-36.

Postmarketing Study of Efficacy and Safety of Losartan during the Treatment of Patients with Mild and Moderate Hypertension: LOTHAR Study

Zorana Vasiljević^{1,2}, Nada Dimković^{1,3}, Katarina Lazarević^{1,2}, Snežana Burmazović^{1,2}, Nebojša Krstić⁴, Sladjan Milanović⁵, Svetlana Zorić^{1,6}, Dragan Micić^{1,6}

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Cardiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Clinical Department for Renal Diseases and Metabolic Disorders with Dialysis Center "Prof. Dr. Vasilije Jovanović", Zvezdara Medical Center, Belgrade, Serbia;

⁴Clinic for Cardiovascular Diseases, Clinical Center, Niš, Serbia;

⁵Institute for Medical Research, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁶Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Losartan, the angiotensin type 1 receptor blocker (ARB) exercises its main antihypertensive effect by vasodilatation of peripheral arteries.

Objective The aim of this study was to evaluate the antihypertensive effect and safety of losartan in patients with mild and moderate arterial hypertension (AH).

Methods This was an open post-marketing study with losartan as monotherapy in previously treated or untreated patients with AH. Primary efficacy parameter was the percentage of patients that achieved target blood pressure after 8-week treatment with a single daily dose of losartan of 50-100 mg. Safety parameters were assessed according to the percentage of adverse events and metabolic effects of therapy.

Results The study included 550 patients with AH (59% female and 41% male), mean age 56.8±11.4 years, BMI=27±4 kg/m². Losartan was applied in 31% of untreated and 69% of previously

treatment-resistant patients. After 8 weeks target blood pressure was achieved in 67.8% (SBP) and in 81.1% (DBP) of patients, respectively. The mean decrease was 21.8% for SBP and 21.1% for DBP (p<0.001). Out of all, 65% of patients achieved both target SBP and DBP values. Hydrochlorothiazide was added to the therapy in 11.6% of patients. There were no significant differences in drug efficacy between the entire group and subgroups of patients with diabetes mellitus and impaired renal function (p=ns). Adverse events were rare and metabolic effect was favorable.

Conclusion Monotherapy with losartan in a dosage of 50-100 mg applied during 8 weeks resulted in achieving target values of blood pressure in 65% of patient with mild and moderate hypertension, also including the patients with diabetes mellitus and impaired renal function. Losartan is a safe and metabolically neutral medication.

Keywords: arterial hypertension; angiotensin type 1 receptor blocker (ARB); metabolic effects; diabetes mellitus; renal function

Примљен • Received: 27/01/2012

Прихваћен • Accepted: 28/08/2012