

Применение препарата Лодоз у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями: итоги программы ЛОТОС

👁 О.А. Кисляк, Н.С. Сахарова, А.В. Лабутин

*Кафедра госпитальной терапии Московского факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

Статья посвящена проблеме выбора антигипертензивных препаратов для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическими нарушениями. Обсуждаются результаты программы ЛОТОС, целью которой являлась оценка антигипертензивной эффективности, безопасности, влияния на качество жизни терапии Лодозом у больных АГ 1-й и 2-й степени тяжести в разных возрастных группах. Показано, что у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями терапия Лодозом позволяет в большинстве случаев добиться достижения целевого артериального давления, не приводит к повышению уровней глюкозы плазмы натощак и липидов и к снижению уровня калия. Высокая антигипертензивная эффективность, хорошая переносимость, метаболическая нейтральность и безопасность препарата Лодоз делают возможным его применение у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, β -адреноблокаторы, тиазидные диуретики.

Метаболические факторы риска при лечении артериальной гипертензии

Уровень АД является важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть артериальной гипертензии (АГ), ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от уровня артериального давления (АД), а также наличия или отсутствия сопутствующих факторов риска (ФР), поражений органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС).

К ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые обязательно нужно оценивать у пациентов с АГ, относятся: величина систолического (САД) и диастолического АД (ДАД); величина пульсового АД (раз-

ница между САД и ДАД) у пожилых; концентрация глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл) и нарушенный тест толерантности к глюкозе; дислипидемия (ДЛП) (повышенные значения общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов (ТГ), пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)); семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний и абдоминальное ожирение (АО).

Многие из этих классических ФР являются метаболическими и признаны не только факторами риска ССЗ, но и ФР развития сахарного диабета 2-го типа (СД2). Это такие ФР, как АО, ДЛП, нарушения углеводного обмена (НУО). К метаболическим ФР относят также инсулинорезистентность (ИР), нарушение обмена мочевой кислоты, повышенный уровень С-реактивного белка и других маркеров воспаления и некоторые другие.

Контактная информация: Кисляк Оксана Андреевна, gostermf@mail.ru

Особое место среди этих ФР занимает АО. Ожирение само по себе предрасполагает к гиперлипидемии, сахарному диабету, АГ, поэтому лица с избыточной массой тела, как правило, имеют несколько факторов риска, являясь, таким образом, пациентами с особенно неблагоприятным прогнозом. АО часто сопровождается инсулинорезистентностью. Хорошо известно, что ИР и АО могут взаимно поддерживать существование друг друга. Так, возникновение ИР и гиперинсулинемии ведет к накоплению жира в висцеральной ткани, замедлению распада жиров и повышению аппетита. С другой стороны, при развитии АО повышается уровень свободных жирных кислот (СЖК), которые, попадая в печень, снижают чувствительность к инсулину, что приводит к ИР. Отчетливо прослеживается и тесная связь между АО и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. И в этом случае наблюдаются взаимно потенцирующие влияния. Так, показано, что в адипоцитах пациентов с АО и ИР происходит интенсивная экспрессия генов рецепторов АТ₁, что ведет ко всем известным неблагоприятным воздействиям ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему и лучше всего объясняет повышенный риск ССЗ у пациентов с ожирением. В то же время повышение активности ангиотензина II приводит к торможению пролиферации и дифференцировки адипоцитов, что ведет к формированию и/или прогрессированию висцерального ожирения.

При АО часто определяется клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий в себя нарушения углеводного обмена (ИР, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе), нарушения жирового обмена (дислипидемию, повышение ОХС, гипертриглицеридемию, снижение ХС ЛВП), АГ, гипертрофию миокарда левого желудочка, микроальбуминурию, эндотелиальную дисфункцию, повышение фибриногена, увеличение ингибитора активатора плазминогена-1. Это сочетание факторов риска получило название метаболический синдром (МС). В настоящее время

критерии метаболического синдрома определяются Рекомендациями Международной диабетологической федерации (2005) и Рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр) (2009).

Наличие МС значительно повышает и риск развития ССЗ, и риск развития СД2. В исследовании San Antonio Heart Study (2004) было показано, что риск сердечно-сосудистой смертности (ССС) у мужчин и женщин с МС или СД2 примерно равен, при этом он значительно выше, чем в общей популяции. Однако при возникновении СД2 у пациентов с МС риск ССС значительно увеличивается, особенно у женщин. Современные представления о принципах антигипертензивной терапии основаны на необходимости учитывать тот факт, что распространенность метаболических нарушений в популяции, и особенно у пациентов с АГ, значительная, поэтому при решении вопроса о назначении антигипертензивных препаратов (АГП) особое внимание следует уделять их влиянию на метаболические факторы риска.

Комбинированная терапия артериальной гипертензии

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов АГП: тиазидные диуретики (ТД), β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Основываясь на результатах многоцентровых рандомизированных исследований, можно полагать, что ни один из основных классов АГП не имеет существенного преимущества в плане снижения АД и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений, что было подтверждено в метаанализе 147 рандомизированных исследований, проведенном M.R. Law et al. в 2009 г.

В Рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению АГ (4-й пересмотр) 2010 г. отмечено, что при выборе АГП необходимо в

первую очередь оценить его эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации. Стоимость препарата не должна быть основным решающим фактором. Для длительной антигипертензивной терапии необходимо использовать препараты пролонгированного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме. Преимущества таких препаратов — в большей приверженности больных лечению, меньшей вариабельности АД и, как следствие, в более стабильном контроле АД. В перспективе такой подход к терапии АГ должен эффективнее снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и предупреждать ПОМ.

Возможно использование двух стратегий стартовой терапии АГ: монотерапия и низкодозовая комбинированная терапия с последующим увеличением количества приемов и/или доз лекарственного средства при необходимости. В связи с тем, что большинство пациентов с АГ являются пациентами высокого и очень высокого риска, для их лечения уже на старте рекомендуется использование комбинированной терапии. Это относится и к пациентам с метаболическими факторами риска, МС и СД2.

При комбинированной терапии в большинстве случаев назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого АД, а с другой — минимизировать количество побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Низкодозовая комбинированная терапия на старте лечения предусматривает подбор эффективной комбинации препаратов с различными механизмами действия. Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как свободные, так и фиксированные комбинации препаратов. Следует отметить, что в последние годы всё очевидней становятся преимущества именно фиксированных комбинаций. Так, в метаанализе 15 рандомизированных исследова-

ний А.К. Gupta et al. показали, что фиксированные комбинации АГП выигрывают в сравнении со свободными комбинациями по числу пациентов, у которых достигается целевое АД, и позволяют минимизировать количество побочных эффектов, что повышает приверженность к лечению.

Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: ИАПФ + диуретик; БРА + диуретик; ИАПФ + АК; БРА + АК; дигидропиридиновый АК + БАБ; АК + диуретик; БАБ + диуретик.

Одной из рациональных комбинаций является комбинация БАБ + ТД. В свое время БАБ и тиазидные диуретики доказали высокую эффективность в плане снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений. В последнее время появились публикации, в которых отмечалось наличие неблагоприятных воздействий этих препаратов на метаболические характеристики, в связи с чем их не рекомендовали назначать лицам с МС и высоким риском развития СД, особенно в комбинации. Однако все эти данные были получены при анализе исследований, где главным образом применялся атенолол, и поэтому указанные ограничения нельзя относить ко всему классу БАБ. Было также доказано, что неблагоприятные метаболические эффекты при применении ТД связаны с их использованием в высоких дозах.

В то же время известно, что у пациентов с метаболическими нарушениями, прежде всего у пациентов с АО и МС, даже при отсутствии СД2 значительно повышена симпатическая активность. Во многих исследованиях показано, что у таких пациентов САД, ДАД и ЧСС выше, чем у пациентов без метаболических нарушений, а также у пациентов с избыточной массой тела и ожирением без абдоминального отложения жира. Это служит теоретическим обоснованием применения БАБ для лечения АГ у пациентов с метаболическими нарушениями.

Патогенетически обоснованным для пациентов с МС является и лечение тиазидными диуретиками, так как в патогенезе АГ при инсулинорезистентности и МС важную роль играет задержка жидкости и увеличение объема циркулирующей крови. Помимо этого в ряде исследований доказано положительное влияние ТД на конечные точки при лечении пациентов с метаболическими нарушениями. Так, в исследовании ALLHAT в группе пациентов с МС тиазидный диуретик хлорталидон продемонстрировал лучшее влияние на конечные точки, чем ингибитор АПФ лизиноприл.

Кроме того, существуют данные, свидетельствующие в пользу того, что вновь возникающий во время лечения комбинацией БАБ + ТД сахарный диабет 2-го типа не оказывает отрицательного влияния на ССС. Так, при 14-летнем наблюдении за пациентами в исследовании SHER было показано, что при наличии СД2 лечение комбинацией БАБ + ТД приносит существенную пользу, так как ССС достоверно снижается. При отсутствии антигипертензивной терапии как у пациентов с исходным СД2, так и у пациентов с СД2, развившимся в процессе наблюдения, имеется значительное повышение ССС. Однако если СД2 развивается у пациентов на фоне лечения БАБ + ТД, достоверного повышения ССС не наблюдается (таблица). Всё это позволяет рассматривать комбинацию БАБ + ТД как рациональную для лечения АГ у пациентов с метаболическими нарушениями.

В Рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению АГ 2010 г. сказано, что при выборе комбинации БАБ с диуретиком необходимо использовать сочетание небиволола, бисопролола, метопролола сукцината замедленного высвобождения с гидрохлоротиазидом в дозе не более 6,25 мг/сут или индапамидом. Это особенно важно при выборе антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическими нарушениями.

Среди всех имеющихся в настоящее время фиксированных комбинаций БАБ и тиазидных диуретиков современным представлениям об эффективности и безопасности, в

Влияние СД2 (исходно наблюдавшегося или развившегося при лечении АГП) на ССС по данным исследования SHER (14-летний период наблюдения)

Группы больных	Влияние на ССС, %
Пациенты с СД2 исходно в группе плацебо vs пациенты без СД2	+63
Пациенты с СД2 исходно в группе лечения БАБ + ТД vs пациенты в группе плацебо	-31
Пациенты с СД2, развившимся в группе плацебо, vs пациенты без СД2	+56
Пациенты с СД2, развившимся в группе лечения БАБ + ТД, vs пациенты без СД2	+4*

* Недостоверно.

том числе у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, соответствует только фиксированная комбинация бисопролола с гидрохлоротиазидом в дозе 6,25 мг — Лодоз.

Преимуществами данной комбинации является высокая селективность бисопролола, доказанное отсутствие влияния данного БАБ на инсулинорезистентность, уровень глюкозы и липидов, что в сочетании с низкой дозой гидрохлоротиазида определяет метаболическую нейтральность Лодоза. С другой стороны, препарат продемонстрировал свою высокую эффективность в отношении снижения АД, влияния на ПОМ. Несомненным достоинством препарата является 24-часовое действие и низкий процент возникновения побочных эффектов.

Результаты исследования ЛОТОС

С целью оценки антигипертензивной эффективности, безопасности, влияния на качество жизни терапии Лодозом у больных АГ 1-й и 2-й степени тяжести в разных возрастных группах в 2010 г. под руководством И.Е. Чазовой было проведено исследование ЛОТОС. В исследование были включены 343 пациента (38% мужчин, 62% женщин). Средний возраст пациентов составил 53 ± 11 лет (25–83 года), длительность АГ — 8 ± 6 лет. АГ 1-й степени тяжести была у

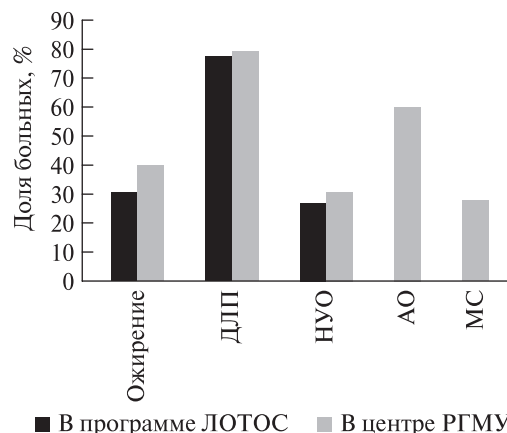


Рис. 1. Метаболические нарушения у пациентов в программе ЛОТОС.

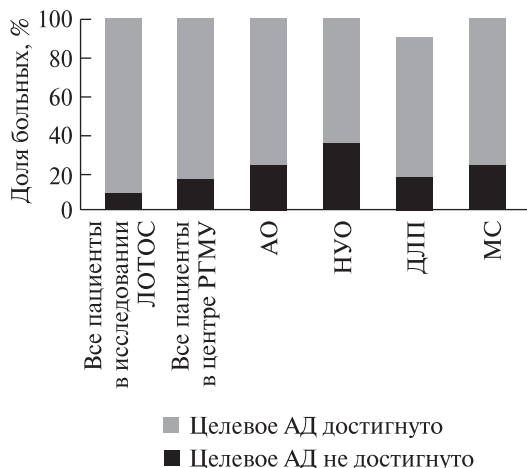


Рис. 2. Достижение целевого АД у пациентов с метаболическими нарушениями в программе ЛОТОС.

56%, 2-й степени – у 44% больных. Ранее принимали АГП 76% пациентов. Факторы риска были у 93% пациентов, поражение органов-мишеней – у 51% и ассоциированные клинические состояния – у 15% пациентов.

У многих принявших участие в программе ЛОТОС пациентов, которые лечились препаратом Лодоз, имелись метаболические нарушения. Ожирение было выявлено у 34,4% пациентов, ДЛП – у 79,2% больных, НУО в виде повышения уровня глюкозы

плазмы крови натощак $>5,5$ ммоль/л – у 20,8%.

Анализ эффективности и безопасности использования препарата Лодоз у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, участвовавших в программе ЛОТОС, был проведен в центре РГМУ. В этом центре было 43,7% пациентов с ожирением, 81% пациентов с ДЛП, 25% пациентов с НУО, выражавшимися в повышении уровня глюкозы плазмы натощак, у 63,5% пациентов было выявлено АО, а у 31% – МС (рис. 1).

Результаты исследования ЛОТОС продемонстрировали высокую эффективность препарата ЛОДОЗ у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени (рис. 2). В целом в программе ЛОТОС целевое АД было достигнуто у 90,7% пациентов, в центре РГМУ у 84% пациентов. У пациентов с метаболическими нарушениями целевое АД было также достигнуто у большинства пациентов. Однако у пациентов с АО и МС целевого АД удалось достичь у 77%, а у пациентов с НУО – у 66% пациентов. Следует отметить, что все пациенты с НУО были больными с АО, ДЛП и МС.

Соблюдение двухкомпонентной схемы антигипертензивной терапии, которая обеспечивалась приемом Лодоза, оказалось эффективным у большинства пациентов как в целом в программе ЛОТОС, так и в центре РГМУ. В программе ЛОТОС лечение Лодозом в дозе 2,5/6,25 мг/сут получали 38,9% пациентов, Лодозом в дозе 5/6,25 мг/сут – 43,7% пациентов, Лодозом в дозе 10/6,25 мг/сут – 10,2% пациентов, трехкомпонентную антигипертензивную терапию (Лодоз + другой антигипертензивный препарат) – 7,2%.

В центре РГМУ Лодоз в дозе 2,5/6,25 мг/сут получали 28% пациентов, Лодоз в дозе 5/6,25 мг/сут – 47% пациентов, Лодоз в дозе 10/6,25 мг/сут – 12% пациентов, трехкомпонентную антигипертензивную терапию (Лодоз + другой антигипертензивный препарат) – 13% пациентов.

Как было показано во многих исследованиях, достижение целевого АД у пациентов с СД2, МС, ожирением связано с больши-

ми трудностями и часто требует применения трех и более препаратов. Учитывая высокий процент пациентов с метаболическими нарушениями в центре РГМУ, количество больных, которым к лечению Лодозом были добавлены ингибиторы АПФ, оказалось выше, чем в целом в программе ЛОТОС. Все пациенты, которые к окончанию исследования потребовали добавления к терапии ингибитора АПФ, были пациентами с НУО и МС.

При проведении антигипертензивной терапии оценка влияния комбинации БАБ + ТД на уровень глюкозы плазмы натощак и в оральном глюкозо-толерантном тесте, а также на чувствительность тканей к инсулину необходима у всех пациентов, но особенно у пациентов с НУО, так как эти состояния относятся к категории “предиабет”. В программе ЛОТОС было показано, что Лодоз в различных дозах не оказывает влияния на уровень глюкозы плазмы натощак (рис. 3). При анализе данных в группах пациентов с метаболическими нарушениями, в том числе пациентов с АО и МС, и даже у пациентов с исходно повышенным уровнем глюкозы натощак не отмечалось отрицательной динамики этого показателя, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований, свидетельствующих о метаболической нейтральности комбинации бисопролола с гидрохлоротиазидом в низкой дозе. Важно и то, что по результатам исследования в центре РГМУ не было ни одного случая возникновения НУО на фоне лечения Лодозом.

В программе ЛОТОС чаще всего встречающимся метаболическим нарушением была дислипидемия, которая выявлялась у 79,2% пациентов. При лечении препаратом Лодоз не было выявлено отрицательного влияния на показатели липидного профиля. Более того, была отмечена положительная динамика таких показателей, как ОХС и ТГ, причем снижение уровней ОХС и ТГ отмечалось и у пациентов с исходной ДЛП, и у пациентов с НУО, и у пациентов с АО и МС. Новых случаев ДЛП отмечено не было.

Взаимосвязь гипокалиемии и гипергликемии доказана в экспериментальных и

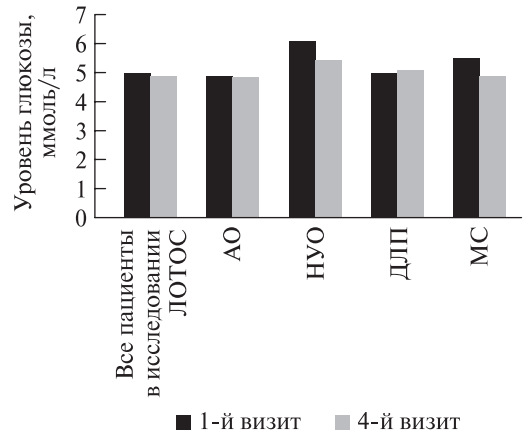


Рис. 3. Динамика уровня глюкозы плазмы натощак.

клинических исследованиях как у пациентов с СД2, так и при лечении пациентов с АГ тиазидными диуретиками. В метаанализе 59 клинических исследований было показано, что имеется прямая зависимость между отрицательным влиянием ТД на уровень калия и степенью повышения глюкозы в крови. Возникновение нарушенной толерантности к углеводам при терапии ТД связывают с различными обстоятельствами. Одним из объяснений этого явления служит тот факт, что при снижении уровня калия в крови происходит уменьшение секреции инсулина. Считается, что при лечении ТД необходимо поддерживать уровень калия не ниже 4,0 ммоль/л, в этом случае влияние на уровень глюкозы будет минимальным. Анализ влияния различных доз гидрохлоротиазида показал, что одна лишь доза 6,25 мг является не только метаболически нейтральной, но и не оказывающей влияния на уровень калия. В программе ЛОТОС применение препарата Лодоз с оптимальной дозой гидрохлоротиазида не оказало отрицательного влияния на уровень калия не только во всей группе, но и у пациентов с метаболическими нарушениями, в том числе при наличии у них повышенного уровня глюкозы плазмы натощак. В программе ЛОТОС применение препарата Лодоз с оптимальной дозой ГХТЗ не ока-

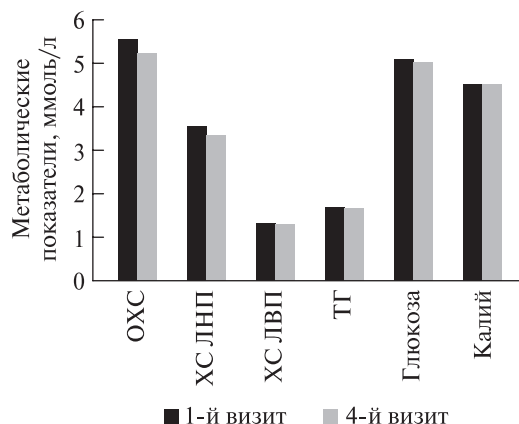


Рис. 4. Динамика метаболических показателей на фоне применения Лодоза. ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

зало отрицательного влияния на уровень калия не только во всей группе, но и у пациентов с метаболическими нарушениями, в том числе при наличии у них повышенного уровня глюкозы плазмы натощак (рис. 4).

Выводы

Анализ эффективности и безопасности применения препарата Лодоз у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями в рамках программы ЛОТОС показал, что:

- у большинства больных с АГ и метаболическими нарушениями (АО, ДЛП, МС и НУО) терапия Лодозом позволяет добиться достижения целевого АД;
- лечение Лодозом пациентов с метаболическими нарушениями не приводит к по-

вышению уровней глюкозы плазмы натощак, ОХС и ТГ и снижению уровня калия;

- препарат Лодоз характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью, хорошей переносимостью, метаболической нейтральностью и безопасностью, что делает возможным его применение у пациентов с метаболическими нарушениями.

Рекомендуемая литература

- Недогода С.В.* Побочные эффекты тиазидных диуретиков: фокус на гипокалиемию // *Consilium Medicum*. 2007. № 5. С. 77–81.
- Подзолков В.И., Тарзиманова А.И.* Место β -адреноблокаторов и диуретиков в лечении артериальной гипертензии // *Лечебное дело*. 2011. № 1. С. 42–47.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // *Системные гипертензии*. 2010. № 3. С. 5–26.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г.* Фиксированная комбинация бета-блокатора и диуретика в лечении больных артериальной гипертензией // *Системные гипертензии*. 2010. № 4. С. 72–74.
- Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R.* Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis // *Hypertension*. 2010. V. 55. № 2. P. 399–407.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J.* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *BMJ*. 2009. V. 338. P. b1665.

Use of Lodoz in Patients with Arterial Hypertension and Metabolic Disorders: Results of the Program LOTOS

O.A. Kislyak, N.S. Sakharova, and A.V. Labutin

Article reviews problem of selection of antihypertensive medications for patients with arterial hypertension and concomitant disorders of metabolism. Results of the program LOTOS program are discussed. Aim of the program was to assess antihypertensive effectiveness, safety and influence on life quality of treatment with Lodoz. Patients of various age groups with arterial hypertension of 1st and 2nd degree were included. We demonstrated, that in most of hypertensive patients with concomitant metabolic disorders treatment with Lodoz provides target blood pressure level, without increase of fasting serum glucose, serum lipids, and without decrease of plasma potassium. Features of Lodoz are: high antihypertensive effectiveness, good safety and tolerability, neutral action on metabolism. It makes possible to use this medication in hypertensive patients with concomitant metabolic disorders.

Key words: arterial hypertension, combined treatment, β -blockers, thiazide diuretics.