



Метаболический синдром: когда необходим перевод пациента с монотерапии на комбинированную антигипертензивную терапию?

Е.И. Тарловская

Адрес для переписки: Екатерина Иосифовна Тарловская, etarlovskaya@mail.ru

Одна из причин недостижения целевого уровня артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) – игнорирование врачом при выборе тактики ведения конкретного пациента его клинического портрета. На клиническом примере пациентки с лабильной АГ I степени и метаболическим синдромом пошагово разобран алгоритм действий врача при назначении антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, метаболический синдром, лозартан, амлодипин

Введение

Несмотря на большое число обучающих мероприятий по выбору тактики лечения артериальной гипертензии (АГ), на практике врачи далеко не всегда руководствуются клиническими рекомендациями и советами экспертов, а зачастую используют свои собственные наработанные схемы. Как правило, врач не анализирует клинический портрет пациента и, соответственно, назначаемое лечение не учитывает индивидуальные особенности конкретного больного. На наш взгляд, это одна из причин низкой частоты достижения целевого уровня артериального давления (АД). Недавно

проведенное в девяти странах Центральной и Восточной Европы исследование показало, что в среднем только у 27% пациентов с АГ, получающих лечение, достигается целевой уровень АД (< 140/90 мм рт. ст.) [1]. При этом, по данным опроса европейских врачей, средние уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), при которых они предприняли бы немедленные действия, намного выше рекомендуемых (168,2 ± 17,1 / 100,1 ± 7,8 мм рт. ст.) [2].

Эта тенденция не может не вызывать тревогу, поскольку проведенное в США исследование NHANES III (Third National Health

and Nutrition Examination Survey – Третье национальное исследование здоровья и питания) показало, что на состоянии здоровья пациента одинаково неблагоприятно отражаются как отсутствие лечения АГ, так и отсутствие контроля АД при лечении. Риск смерти от любой причины и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, получавших лечение, но не достигавших контроля АД, был на 57 и 74% выше, а у лиц, не получавших лечение, – на 34 и 37% выше, чем у пациентов с АГ, у которых на фоне лечения достигался контроль АД [3]. На это следует обращать особое внимание врачей при проведении клинических разборов. Для повышения эффективности лечения пациента с АГ врачам можно порекомендовать составление краткого клинического портрета пациента с обозначением всех проблем, которые следует решить или учесть при выборе терапии.

Клинический случай

В качестве примера такого подхода приводим клинический разбор истории болезни пациентки М., 52 лет.



Пациентка обратилась к врачу 10.07.2013 в связи с нестабильными показателями АД в течение последнего месяца (колебания АД от 135/85 до 160/95 мм рт. ст. в течение суток, максимальные значения – утром). При повышении АД пациентка ощущала боли в затылочной области. Последнюю неделю принимала нимесулид в связи с болями в поясничном отделе позвоночника.

Из анамнеза известно, что у больной 2 года назад стало повышаться АД до 155/95 мм рт. ст. и ей был назначен лозартан 50 мг/сут, 6 месяцев назад дозу лозартана увеличили до 100 мг/сут.

При объективном осмотре выявлено: пульс 68 уд/мин, ритмичный, АД 155/94, 150/93 и 158/95 мм рт. ст. при трехкратном измерении с интервалом 5 минут. Максимальное различие уровней САД составило 8 мм рт. ст., а ДАД – 2 мм рт. ст. С учетом указанных в анамнезе выраженных колебаний АД в течение суток можно предположить, что АД у пациентки лабильная.

При осмотре как отклонение от нормы оценено увеличение индекса массы тела до 29 кг/м² и окружности талии (ОТ) до 97 см.

Анализ крови пациентки показал, что глюкоза плазмы составляет 5,1 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 2,1 ммоль/л, общий холестерин (ОХС) – 4,8 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – 1,2 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 2,9 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 87 мл/мин/1,73м², альбуминурия – 10 мг/сут. Пациентке проведен тест толерантности к глюкозе: уровень глюкозы крови через 2 часа после нагрузки составил 7,6 ммоль/л.

На электрокардиограмме (ЭКГ) выявлен синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 67 уд/мин. Эхокардиография (ЭхоКГ) показала, что полости сердца не расширены, фракция выброса – 62%, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – 108 г/м². При ультразвуковом исследовании (УЗИ)

общей сонной артерии (ОСА) установлена толщина комплекса интима – медиа – 0,7 мм справа и слева. Исследование глазного дна выявило гипертоническую ангиопатию сетчатки.

Алгоритм принятия решения о тактике ведения пациента с АД предусматривает следующие этапы (шаги):

- ✓ Шаг 1 – создание клинического портрета пациента: факторы риска + поражение органов-мишеней + ассоциированные состояния = риск осложнений.
- ✓ Шаг 2 – выбор варианта лечения: монотерапия или комбинированная терапия.
- ✓ Шаг 3 – выбор класса(-ов) антигипертензивных препаратов.
- ✓ Шаг 4 – выбор конкретного(-ых) препарата(-ов).
- ✓ Шаг 5 – дозировка, режим назначения.

Шаг 1 – создание клинического портрета пациента

Для выполнения первого шага данного алгоритма врач должен включить в стандарт осмотра и обследования пациента с АД выявление факторов риска, оценку состояния органов-мишеней и выявление возможных ассоциированных заболеваний.

Факторы риска, которые должны быть оценены в процессе обследования пациента с АД:

- уровень САД и ДАД;
- возраст для мужчин > 55 лет, для женщин > 65 лет;
- курение;
- дислипидемия: ОХС > 5 ммоль/л, ХС ЛПНП > 3 ммоль/л, ХС ЛПВП < 1 (для мужчин) и < 1,2 ммоль/л (для женщин), ТГ > 1,7 ммоль/л;
- семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (для мужчин < 55 лет, женщин < 65 лет);
- абдоминальное ожирение: ОТ > 102 см (у мужчин) и > 88 см (у женщин);
- уровень глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л;
- отклонения от нормы при проведении теста толерантности к глюкозе.

В описываемом клиническом случае у пациентки имеются три фак-

тора риска: лабильная АД, повышение уровня ТГ и абдоминальное ожирение.

Для выявления поражений органов-мишеней при АД необходима оценка состояния сердца, почек и артерий.

При исследовании сердца в первую очередь необходимо исключить гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) с помощью ЭКГ и ЭхоКГ. Признаком ГЛЖ на ЭКГ является индекс Соколова – Лайона > 38 мм, а при ЭхоКГ – повышение ИММЛЖ > 125 г/м² у мужчин и > 110 г/м² у женщин. В нашем случае признаков ГЛЖ у пациентки не выявлено.

Для оценки состояния артерий проводится УЗИ ОСА. Признаками атеросклеротического поражения являются увеличение толщины комплекса интима – медиа ОСА > 0,9 мм или наличие атеросклеротических бляшек. Признаков атеросклеротического поражения артерий у пациентки не обнаружено. При исследовании функции почек рассчитывается СКФ и определяется уровень альбуминурии. Признаком поражения почек, как органа-мишени при АД, является повышение уровня сывороточного креатинина до 115–133 мкмоль/л у мужчин и 107–124 мкмоль/л у женщин, снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м² или клиренс креатинина < 60 мл/мин, а также микроальбуминурия 30–300 мг/сут. Признаков поражения почек у пациентки не обнаружено. Для выявления ассоциированных заболеваний необходимы внимательный сбор анамнеза, объективный осмотр и ряд исследований (например, осмотр глазного дна). К ассоциированным заболеваниям относятся:

- цереброваскулярные болезни: ишемический и геморрагический инсульт, транзиторные ишемические атаки;
- заболевания сердца: инфаркт миокарда, стенокардия, в том числе приведшие к коронарной реваскуляризации, тяжелая сердечная недостаточность;
- заболевания почек: диабетическая нефропатия, почечная недостаточность – сывороточный



креатинин > 133 ммоль/л у мужчин и > 124 ммоль/л у женщин, протеинурия > 300 мг/сут;

- заболевания периферических артерий: симптомное поражение периферических артерий;
- гипертоническая ретинопатия: геморрагии, экссудаты, отек зрительного нерва.

При опросе и осмотре признаков наличия ассоциированных заболеваний у пациентки не выявлено. Известно, что сахарный диабет (СД) и метаболический синдром существенно осложняют течение АГ и повышают риск осложнений у больных. В нашем случае признаков СД у пациентки не установлено, но ряд симптомов свидетельствует о наличии метаболических нарушений, в частности, присутствует основной признак метаболического синдрома – абдоминальное ожирение (ОТ = 97 см).

К дополнительным критериям метаболического синдрома относятся: АД > 140/90 мм рт. ст., ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, ТГ > 1,7 ммоль/л, гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, отклонения от нормы при оценке толерантности к глюкозе. В рассматриваемом случае у пациентки имеются два дополнительных критерия метаболического синдрома – АГ и повышенный уровень ТГ. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [4], сочетание основного и двух дополнительных критериев указывает на наличие у пациента метаболического синдрома.

Таким образом, по результатам обследования пациентке был поставлен диагноз: «гипертоническая болезнь I стадии, АГ первой степени, абдоминальное ожирение, дислипидемия (метаболический синдром), уровень риска 3 (высокий)».

В итоге клинический портрет пациентки выглядит следующим образом:

- женщина, 52 года;
- АГ первой степени, лабильная;
- метаболический синдром;
- риск осложнений высокий;
- взаимодействие лекарственных

средств – одновременный прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и лозартана.

Шаг 2 – выбор варианта лечения: монотерапия или комбинированная терапия

В соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [4] при I степени повышения АД возможно назначение монотерапии. Но в рассматриваемой ситуации полная терапевтическая доза лозартана (100 мг/сут) не обеспечивает стабильного контроля АД, что является основанием для перехода на комбинированную терапию. Следует также учесть высокий сердечно-сосудистый риск у пациентки – это еще один аргумент в пользу выбора комбинированной терапии.

Шаг 3 – выбор класса(-ов) антигипертензивных препаратов

Выбор класса или сочетания классов лекарственных средств осуществляется на основании российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [4], где рассмотрены преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов.

Очень важно учитывать наличие у пациентки, помимо АГ, метаболического синдрома, который не только значительно ухудшает прогноз, но и является предиктором неконтролируемой и рефрактерной АГ. Так, по данным F.R. Otero и соавт., метаболический синдром у пациента с АГ в 2,85 раза повышает риск неконтролируемой АГ и в 4,36 раза – риск рефрактерной АГ [5].

В клинических рекомендациях указано, что наиболее эффективны в случае сочетания АГ и метаболического синдрома блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты кальция (АК) [4].

Исходя из рекомендаций по выбору рациональных сочетаний лекарственных средств в различных клинических ситуациях, больным АГ с метаболическим синдромом можно рекомендовать следующие

комбинации: БРА и АК, БРА и диуретики, ИАПФ и АК, ИАПФ и диуретики [4].

Шаг 4 – выбор конкретных препаратов в классе лекарственных средств

На момент обращения к врачу пациентка уже принимала БРА (лозартан 100 мг/сут) и менять препарат, скорее всего, не стоит по ряду причин. В частности, потому что у лозартана хороший профиль переносимости и доказано позитивное влияние БРА на прогноз у пациентов с АГ. Кроме того, одно из исследований показало, что БРА (лозартан) эффективнее в качестве стартовой антигипертензивной терапии у женщин, чем ИАПФ (эналаприл) [6].

Влияние лозартана на прогноз пациента с АГ отражено в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Козаар, где сказано, что препарат может применяться не только для лечения АГ, но и для снижения риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и ГЛЖ, что проявляется уменьшением совокупно частоты сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта миокарда [7].

Пациентке можно рекомендовать новую фиксированную комбинацию лозартана 50 мг и амлодипина 5 мг (препарат Амзаар). Прежде всего потому, что комбинация БРА и АК рекомендована для лечения метаболического синдрома [4]. Второе, что стоит принять во внимание, – это лабильность АД. У пациентки в течение суток АД колеблется от 135/85 до 160/95 мм рт. ст. на фоне приема 100 мг лозартана. Кроме того, при трехкратном измерении АД на приеме у врача с интервалом 5 минут также зарегистрированы значимые колебания АД: 155/94, 150/93 и 158/95 мм рт. ст. В последнее время лабильности АД уделяют большое внимание при оценке прогноза заболевания. По данным исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), вариабельность САД от визита к визиту была сильным фактором риска инфаркта



и инсульта во всех подгруппах, однако наибольшее прогностическое значение она имела в подгруппе больных с наименьшим достигнутым на фоне антигипертензивной терапии средним уровнем САД (менее 142,8 мм рт. ст.) ($p = 0,006$) [8]. Эти данные очень важны в описываемом случае, поскольку у пациентки невысокие показатели, но выраженная лабильность АД. В связи с этим для лечения целесообразно назначать препараты, в наибольшей степени корригирующие лабильность АД. В крупнейшем метаанализе, проведенном А. Webb и Р. Rothwell, показано, что только АК и диуретики достоверно снижали вариабельность САД у пациентов между визитами к врачу по сравнению с плацебо. Достоверного влияния других классов препаратов на вариабельность АД по сравнению с плацебо не обнаружено [9]. В целом добавление АК к другим антигипертензивным препаратам способствует значительному снижению вариабельности САД. Другие классы антигипертензивных препаратов (непетлевые диуретики, ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы) достоверного влияния на вариабельность САД не оказывали [9].

Таким образом, с учетом наличия лабильной АГ представляется целесообразным назначить нашей пациентке фиксированную комбинацию лозартана и амлодипина (препарат Амзаар). Существует еще одна особенность клинического портрета пациентки, которую необходимо иметь в виду при назначении терапии: периодический прием нимесулида. Известно, что НПВС снижают эффективность гипотензивной терапии [4], но степень этого влияния для разных классов препаратов неодинакова. Так, метаанализ 54 исследований показал, что в максимальной степени НПВС снижают эффективность бета-адреноблокаторов и ИАПФ, несколько меньше – диуретиков и БРА и практически не влияют на действие АК. Таким образом, фиксированная комбинация лозартана и амлодипина подходит для назначения пациентке и с этой точки зрения [10–12].

Шаг 5 – дозировка, режим назначения

В восьминедельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании III фазы проводилась оценка эффективности и безопасности применения фиксированной ком-

бинации Амзаар (амлодипин/лозартан) 5/100 мг по сравнению с лозартаном 100 мг у пациентов с эссенциальной АГ, у которых при применении лозартана 100 мг не удалось добиться контроля АД. Основным критерием оценки эффективности было среднее изменение ДАД через 8 недель. Дополнительно анализировались следующие параметры: среднее изменение САД через 8 недель, частота ответа со стороны АД и безопасность. В данное исследование были включены 142 взрослых пациента с ДАД ≥ 90 мм рт. ст. у получавших терапию и ≥ 95 мм рт. ст. у не получавших терапию. Оценка основного критерия эффективности показала, что Амзаар (амлодипин/лозартан) 5/100 мг достоверно более выраженно снижал среднее ДАД – на 11,7 мм рт. ст. – по сравнению с лозартаном 100 мг – на 3,2 мм рт. ст. – у пациентов, у которых при применении лозартана 100 мг не удалось добиться контроля. Снижение среднего САД достоверно составило 13,4 мм рт. ст. в группе пациентов, принимавших Амзаар (амлодипин/лозартан) 5/100 мг, по сравнению с группой пациентов, находившихся на терапии лозартаном 100 мг – 3,4 мм рт. ст. Частота ответа на лечение составила 90%

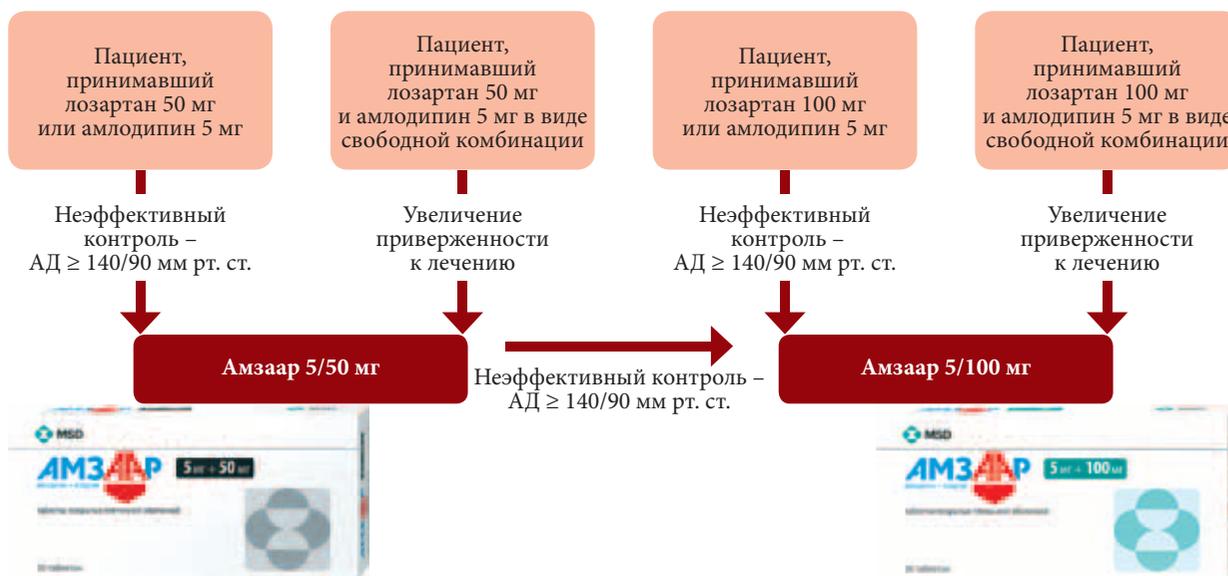


Рисунок. Алгоритм назначения препарата Амзаар*

* Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Амзаар.



в группе пациентов, принимавших Амзаар 5/100 (n = 70), по сравнению с 66,7% у пациентов, получавших лозартан 100 мг (n = 72) [13].

Заключение

Таким образом, применив стандартный алгоритм выбора лечения в описываемой клинической ситуации, нами обоснована целесообразность перевода пациентки с монотерапии лозартаном 100 мг на комбинацию лозартана 100 мг и амлодипина 5 мг (Амзаар) (рисунк). Основными аргументами для перевода стали особенности клинического портрета пациентки:

- недостаточная антигипертензивная эффективность лозартана 100 мг/сут;
- метаболический синдром, являющийся предиктором неконтролируемой и рефрактерной АГ, для лечения которой рекомендована комбинация БРА и АК [4];
- необходимость коррекции лабильности АД, при этом оптимальным классом лекарственных средств являются АК [4];
- необходимость периодического приема НПВС, которые в минимальной степени влияют на гипотензивные эффекты БРА и АК по сравнению с другими

классами антигипертензивных средств.

Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [4], комбинированная терапия БРА и АК имеет и другие показания к назначению – ишемическая болезнь сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемия, СД, пожилой возраст пациента, изолированная систолическая АГ и кашель при приеме ИАПФ. Это значительно расширяет круг больных, для лечения которых фиксированная комбинация лозартана и амлодипина (Амзаар) является оптимальной. ☺

Литература

1. Grassi G., Cifkova R., Laurent S. et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BPCARE study // Eur. Heart. J. 2011. Vol. 32. № 2. P. 218–225.
2. Redon J., Erdine S., Böhm M. et al. Physician attitudes to blood pressure control: findings from the Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide survey // J. Hypertens. 2011. Vol. 29. № 8. P. 1633–1640.
3. Gu Q., Dillon C.F., Burt V.L. et al. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension // Am. J. Hypertens. 2010. Vol. 23. № 1. P. 38–45.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
5. Otero F.R., Grigorian L.S., Lado M.L. et al. Association between refractory hypertension and cardiometabolic risk. The HIPERFRE study // Nefrologia. 2008. Vol. 28. № 4. P. 425–432.
6. Тарловская Е.И., Суворова Д.А., Соболев А.А. Различная эффективность антигипертензивной терапии у женщин и мужчин: лозартан против эналаприла // Радиональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7. № 6. С. 670–676.
7. Инструкция к препарату Козаар // www.vidal.ru/poisk_preparatov/cozaar.htm
8. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9718. P. 895–905.
9. Webb A.J., Rothwell P.M. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review // Stroke. 2011. Vol. 42. № 10. P. 2860–2865.
10. Pope J.E. A Meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure // Arch. Intern. Med. 1993. Vol. 153. № 4. P. 477–484.
11. Johnston A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis // Ann. Intern. Med. 1994. Vol. 121. № 4. P. 289–300.
12. Conlin P.R., Moore T.J., Swartz S.L. et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients // Hypertension. 2000. Vol. 36. № 3. P. 461–465.
13. Hong B.K., Park C.G., Kim K.S. et al. Comparison of the efficacy and safety of fixed-dose amlodipine/losartan and losartan in hypertensive patients inadequately controlled with losartan: a randomized, double-blind, multicenter study // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2012. Vol. 12. № 3. P. 189–195.

Metabolic syndrome: when combination antihypertensive therapy is necessary?

Ye.I. Tarlovskaya

Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Yekaterina Iosifovna Tarlovskaya, etarlovskaya@mail.ru

Failure of antihypertensive therapy may be due to disregarding patient's clinical features. A case report of woman with labile grade 1 hypertension and metabolic syndrome is presented to demonstrate stepwise approach to antihypertensive therapy selection.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, metabolic syndrome, losartan, amlodipine