

А. А. Бова

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ — НУЖНЫ ЛИ ОСОБЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ?

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ

*Актуальность выработки особых терапевтических подходов к лечению метаболического синдрома, ассоциированного с артериальной гипертензией, обусловлена высокой частотой этой патологии и уровнем смертности. Лечение метаболического синдрома включает модификацию каждого компонента и основано на использовании медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Приведены принципы коррекции нарушенной толерантности к глюкозе, артериальной гипертензии, гиполлипидемической терапии, основанные на принципах доказательной медицины.*

**П**овышение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с метаболическим синдромом, а также высокая распространённость пациентов с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, привлекает внимание кардиологов и терапевтов. Это обусловлено тем, что выделение метаболического синдрома имеет большое клиническое значение, так как он предшествует возникновению таких болезней, как сахарный диабет (СД) типа 2 и атеросклероз, являющихся в настоящее время основными причинами повышенной смертности. При этом остаются до настоящего времени нерешёнными вопросы точной оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом.

При сочетании метаболического синдрома и ИБС смертность возрастает в 23 раза, при сочетании с АГ — в 2,5-3 раза, с СД типа 2 — в 4 раза больше, чем в популяции.

Распространённость метаболического синдрома среди населения в Европе — 25-35%, в США — 22%. Частота встречаемости увеличивается с возрастом: 20-29 лет — 6,7%; после 60 лет — 43,5%. При этом у мужчин и у женщин наблюдается примерно одинаково — 23-24%. При нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) метаболический синдром встречается у 50%, а при СД — у 80% лиц.

В 1988 г. G.Reaven высказал предположение, что основной причиной метаболического синдрома, определяющей развитие полиметаболических нарушений, АГ и сердечно-сосудистых осложнений, является инсулинорезистентность.

На сегодняшний день наиболее отвечают клинической практике критерии МС экспертов Национального института здоровья США (АТР III, 2004):

Абдоминальные ожирения + любые 2 фактора из следующих 4-х:

— повышенный уровень триглицеридов  $\geq 1,69$  ммоль/л или проведение специфического лечения, направленного на это липидное нарушение;

— сниженный холестерин ЛПВП — меньше 1,04 ммоль/л для мужчин и 1,29 ммоль/л для женщин или проведение специфического лечения, направленного на это липидное нарушение;

— повышенное АД: систолическое  $\geq 130$  и диастолическое  $\geq 85$  мм рт. ст. или проведение лечения в связи с ранее диагностированной гипертонией;

— повышенный уровень глюкозы в плазме натощак более 5,6 ммоль/л или ранее диагности-

рованный СД типа 2.

Критериями абдоминального ожирения являются соотношение индексов объёма талии и объёма бёдер  $> 94$  см у мужчин и  $> 80$  см у женщин (европеоидов).

### Патогенез

Ведущими причинами развития МС рассматриваются инсулинорезистентность (ИР), абдоминальное ожирение и АГ. При этом каждая из этих причин может быть запускающим фактором. Нерешёнными остаются вопросы вклада наследственных и метаболических компонентов в развитие МС.

Гиперинсулинемия блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью, что усиливает ИР. С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует перераспределению ожирения. Образуется порочный круг. Предполагается также, что абдоминальное ожирение сопровождается повышенным выделением биологически активных веществ. Адипоциты жировой ткани выделяют большое количество свободных жирных кислот, цитокины, резистин, адипонектин, лептин и др., которые в свою очередь приводят к развитию ИР.

ИР и компенсаторная гиперинсулинемия посредством нескольких механизмов (повышение реабсорбции натрия, активация САС и усиление митотической активности) приводят к развитию АГ.

Вопрос о том, что же первично, АГ или МС, — это один из нерешённых вопросов. Существуют исследования, показавшие, что длительное течение АГ приводит к развитию МС [6].

ИР ассоциируется с атерогенной дислипидемией и провоспалительным состоянием. Некоторые данные свидетельствуют о том, что ИР и сопутствующая ГИ являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [7].

На каждые лишние 4,5 кг систолическое АД повышается на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин.

Таким образом, суммируя сказанное:

— При ИР развивается дисфункция эндотелия сосудов. При этом повышается секреция вазоконстрикторов (эндотелина, тромбосана) и снижается секреция вазодилаторов (оксида азота (NO) и простацилина), что способствует развитию АГ.

— Воздействуя на гипоталамические ядра, ГИ приводит к повышению активации симпатической

## ☆ Лечебно-профилактические вопросы

нервной системы и снижению активности парасимпатической нервной системы, что приводит к увеличению сердечного выброса, ЧСС, снижению вариабельности сердечного ритма. Это способствует повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

— ГИ, воздействуя на гипоталамические ядра, вызывает нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводя к повышенной активации РААС.

— ГИ вызывает задержку натрия почками и гиперволемию.

— Инсулин, как митогенный фактор, вызывает усиление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, сужая их просвет, что еще более повышает ОПСС.

— Адипоциты висцеральной жировой ткани при ожирении в избытке синтезируют ряд гормонально активных веществ: лептин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухоли-б (ФНО-б), инсулиноподобный фактор роста (ИФР), ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1), ангиотензиноген, интерлейкины, простагландины, эстрогены.

— Лептин-гормон, продуцируемый только адипоцитами висцеральной жировой ткани. В норме он регулирует чувство насыщения. Однако при МС, несмотря на повышенное его содержание в крови, утрачивается чувствительность к нему гипоталамических центров и развивается относительная лептинорезистентность. Лептин оказывает подобное инсулину влияние на СНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

— При ИР снижается активность фибринолитической системы за счет повышенного содержания в крови ИАП-1, который усиленно вырабатывается в эндотелии, адипоцитах, печени, клетках мышечной ткани и высвобождается из тромбоцитов. Это создает предрасположенность к тромбозам и способствует ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротических бляшек. Гипергликемия, ГИ, АГ, нарушения фибринолиза создают условия для раннего развития атеросклероза.

С целью облегчения работы врачей в амбулаторных условиях для диагностики МС были выделены следующие варианты клинического течения (сочетания метаболических нарушений):

— абдоминальное ожирение (АО), НТГ и гиперлипидемия;

— АО и гиперлипидемия без явных признаков нарушения углеводного обмена;

— АО и НТГ без признаков гиперлипидемии;

— АО и гипергликемия натощак без признаков нарушения липидного обмена;

— АО без явных признаков нарушений как углеводного, так и липидного обмена.

АГ может не выявляться на ранних стадиях МС. Т.е. отсутствие АГ не исключает наличия у пациента с АО МС. К группе лиц с повышенным риском выявления МС относятся:

— пациенты с любыми проявлениями ИБС или других атеросклеротических заболеваний;

— здоровые люди, у которых при любом профилактическом обследовании выявлена 1 из 3 комбинаций ранних проявлений метаболического синдрома или его латентная форма;

— близкие родственники больных с ранними (у мужчин — до 55 лет, у женщин — до 65 лет) проявлениями атеросклеротических заболеваний;

— возраст старше 40 лет для мужчин и старше 50 лет для женщин;

— малоподвижный образ жизни;

— курение;

— патологические пищевые привычки;

— низкий вес при рождении и/или медленный набор веса в 1-й год жизни;

— наследственность (наличие АГ, ожирения, СД типа 2 у родственников).

Обследование больных из группы риска на стадии доклинических проявлений должно включать:

— Выявление наследственной предрасположенности к ожирению, СД, ИБС, АГ.

— Социальный анамнез: особенности образа жизни, пищевые привычки.

Класс препаратов	ХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	Чувствительность к инсулину	Толерантность к глюкозе	Гликемия
Тиазидные диуретики	↑	↑	↔	↑	↓	↓	↑
Петлевые диуретики	↑	↑	↔	↑	↓	↓	↑
Индапамид	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Спиронолактон	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Неселективные в-адреноблокаторы	↔	↔↑	↓	↔	↓	↓	↑
Селективные в-адреноблокаторы	↔	↔	↔	↔	↔↓	↔↓	↔↑
Антагонисты кальция	↔↓	↔↓	↔↑	↔	↔↑	↔↑	↔↓
ИАПФ	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔↓
α <sub>1</sub> -адреноблокаторы	↓	↓	↑	↑	↔↑	↑	↔↓
Блокаторы АТ <sub>1</sub> -рецепторов	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔
Агонисты I <sub>1</sub> -имидазолиновых рецепторов	↓	↓	↑	↓	↑	↑	↔↓

Рис. 1. Влияние антигипертензивных препаратов на липидный и углеводный обмены

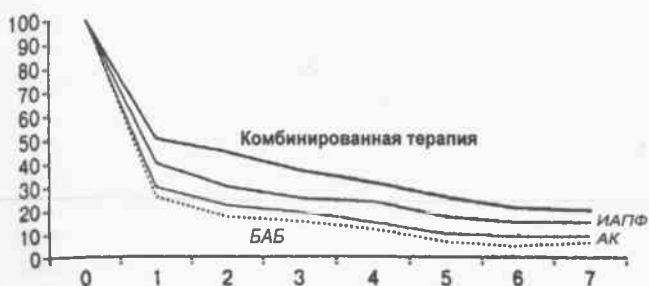


Рис. 2

Примечание: По оси абсцисс отложены месяцы лечения, по оси ординат — процент больных

— Антропометрические измерения: рост, вес, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ.

— Мониторинг артериального давления, ЭКГ-исследование.

— Определение биохимических показателей уровня триглицеридов, холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, апо-В плазмы.

— Определение глюкозы крови натощак.

— Определение инсулина крови натощак.

— По показаниям проведение глюкозо-толерантного теста.

#### Лечение

Комплексная терапия МС включает модификацию каждого компонента МС. К терапии первой линии относится модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела и увеличение физической активности.

Эффект от уменьшения массы тела на уровень АД был продемонстрирован в ряде крупных многоцентровых исследований (ТОНР-1, ТАИМ, ТОМHS). Уменьшение массы тела на 10% приводит к снижению общей смертности на 10%.

Программа по уменьшению массы тела включает:

#### 1. Немедикаментозные мероприятия:

- диета;
- обучение больных;
- ведение дневника питания;
- изменение пищевых привычек;
- повышение физической активности

#### 2. Медикаментозные методы лечения

Ориентиром для назначения лекарственных препаратов, способствующих снижению массы тела, является индекс массы тела (ИМТ):

— ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>;

— ИМТ > 27 кг/м<sup>2</sup> в сочетании с АО, наследственной предрасположенностью к СД типа 2 и/или наличием факторов риска (дислипидемия, АГ и СД типа 2).

#### Лечение НТГ

Большинство пациентов с высокой гликемией натощак и НТГ вначале обращаются к терапевту с различными жалобами. При НТГ немедикаментозное лечение гипергликемии оказывается недостаточно эффективным в плане предотвращения СД и снижения риска сердечно-сосудистой смерти. Необходимо добавить к лечению медикаментозные препараты. Одним из таких препаратов является акарбоза (глюкобай), которая блокирует α-

глюкозидазу. Поступающие с пищей полисахариды под влиянием панкреатической α-амилазы расщепляются до олигосахаридов и дисахаридов. α-глюкозидаза является ферментом тонкой кишки, который расщепляет олигосахариды и дисахариды до молекулы глюкозы. Акарбоза является псевдосахаридом, который поглощается α-глюкозидозным комплексом и блокирует его работу. Это приводит к тому, что на эпителии тонкой кишки практически не образуется глюкозы. В результате значительно снижается её поступление в кровь после еды.

К настоящему времени проведено несколько многоцентровых клинических исследований, в которых применялись различные способы лечения НТГ. В исследовании DPP показано, что немедикаментозное лечение позволило снизить частоту ежегодного превращения НТГ в СД типа 2 на 5,4%. В этом же исследовании установлено, что метформин (группа бигуанидов) снизил этот показатель на 7,8%. Акарбоза в исследовании STOP-NIDDM позволила снизить эту трансформацию на 9%. Однако наибольшее снижение риска развития СД типа 2 при НТГ было отмечено в исследовании TRIPOD, в котором сенситайзер троглитазон ежегодно снижал риск развития НТГ на 12,3%.

Учитывая, что на фоне лечения акарбозой могут быть побочные эффекты (дискомфорт, боль в животе, метеоризм, понос), необходимо титровать дозы: на 1-й неделе лечения акарбозой назначается по 50 мг во время ужина (с первым глотком пищи), со 2-й недели — по 50 мг во время обеда и ужина. С 3-й недели — по 50 мг 3 раза в день во время основных приёмов пищи, с первой ложкой или разжёвывая во время еды. Средняя терапевтическая доза акарбозы составляет 150 мг/сут., максимальная — 300 мг/сут. в 3 приёма. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются: заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания; дивертикулы, язвы, трещины и стенозы кишечника; лактация; повышенная чувствительность к акарбозе; повышенный уровень активности печёночных ферментов.

В связи с этим, если при назначении акарбозы постпрандиальная гликемия нормализовалась, но уровень гликемии утром натощак превышает норму, в дополнение к акарбозе пациенту на ночь назначают 500 мг метформина. Механизмы действия метформина следующие: увеличивает чувствительность ткани к инсулину; тормозит всасывание глюкозы в тонком кишечнике; снижает окисление жирных кислот в адипоцитах; подавляет продукцию глюкозы печенью.

В исследовании UKPDS показано, что метформин при ожирении на 39% снижает риск инфаркта миокарда, на 36% — риск смерти (от всех причин), на 42% — риск смерти от СД.

#### Гиполипидемическая терапия

Назначается при неэффективности диетических мероприятий и уровне ХС ЛПНП более 3,25 ммоль/л. Целью терапии является достижение

## ☆ Лечебно-профилактические вопросы

уровня ХС ЛПНП 2,6 ммоль/л и ХС ЛПВП более 1,15 ммоль/л. Поскольку уровень триглицеридов (ТГ) является независимым фактором риска ИБС, рекомендуется назначать гиполипидемическую терапию больным с МС при уровне ТГ выше 2,3 ммоль/л. У лиц с наличием подтвержденного атеросклероза гиполипидемическую терапию рекомендуется начинать при уровне ТГ выше 1,75 ммоль/л. При сочетании гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, что наблюдается у 80% больных с МС, назначают статины, снижая уровень ХС на 20-40%, снижают уровень ТГ на 18-20% и повышают уровень ХС ЛПВП на 10-15% (исследования 4S, LIPID, CARE).

### Лечение артериальной гипертензии

Гипотензивная терапия с достижением целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., а при наличии СД типа 2 менее 130/80 мм рт. ст. является патогенетической при МС. Большое число исследований с использованием широкого спектра антигипертензивных средств продемонстрировало, что эффективный контроль АД значительно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [5]. Более того, строгий контроль АД у пациентов с диабетом даёт большее снижение макрососудистых осложнений, чем контроль глюкозы крови. Выбор антигипертензивных препаратов у больных с МС должен строиться с учётом патогенетических механизмов и особенности клинического течения, а также их влияния на липидный спектр, ИР, углеводный и пуриновый обмен [2].

«Идеальным» средством был бы препарат, сочетающий высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и положительное влияние на метаболизм липидов и углеводов. Наиболее часто употребляемые для лечения АГ диуретики и  $\beta$ -блокаторы в больших дозах могут усиливать ИР и атерогенную дислипидемию. В исследованиях ABCD, UKPDS, CAPPS, FASET было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) обладают выраженным гипотензивным, нефро- и кардиопротективным эффектами при СД типа 2 [3].

Благоприятное влияние ИАПФ у больных АГ при МС обосновано следующими положениями:

— снижение ИР и улучшение гликемического контроля;

— отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмен (FASET, ABCD, CAPPP, HOPE, UKPDS);

— вазопротективное действие-регресс сосудистого ремоделирования, антиатеросклеротическое действие (SECURE-HOPE-substudy),

— нефропротективное действие при диабетической и недиабетической нефропатии (FACET, MICRO-HOPE, REIN, EUCLID, AIPRI, BRILLIANT),

— коррекция эндотелиальной дисфункции,

— благоприятное воздействие на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз, NO, простагландин, эндотелин, эндотелийзависимый фактор гиперполяризации, прокоагулянтный потенциал, тканевой

активатор плазминогена, агрегацию тромбоцитов (TREND).

Необходимость назначения ИАПФ при АГ и СД подтверждается и основными принципами антигипертензивной терапии, изложенными в рекомендациях Европейского Общества по АГ и Европейского общества кардиологов (2003 г.):

— Немедикаментозные мероприятия (снижение массы тела, ограничение употребления соли) независимо от исходного уровня АД должны проводиться всем пациентам.

— Для достижения целевых уровней АД (менее 130/80 мм рт. ст.) в большинстве случаев необходима комбинированная антигипертензивная терапия.

— Рекомендуется применять наиболее эффективные и хорошо переносимые антигипертензивные препараты, используя обычно их сочетания.

— Учитывая их ренопротективное действия, в комбинации для лечения пациентов с СД типа 1 должны присутствовать ИАПФ, у больных с СД типа 2 — АРА.

— У пациентов с СД типа 2 и высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт. ст.) возможно достижение целевых уровней АД при монотерапии (в таких случаях лечение нужно начинать с ИАПФ или АРА).

— Наличие микроальбуминурии у пациентов с СД является показанием к началу антигипертензивной терапии независимо от уровня АД, при этом преимуществом должны пользоваться препараты, влияющие на РААС.

Один из наиболее обсуждаемых на сегодняшний день вопросов — являются ли диабетогенными и антидиабетогенными эффекты антигипертензивных препаратов.

Особое внимание с точки зрения «диабетогенного действия» привлекают  $\beta$ -блокаторы и тиазидные диуретики, с точки зрения «противодиабетогенного» — ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина  $A_{II}$  (АРА) и антагонисты кальция.

В когортном исследовании ARIC ( $n=13877$ ) при анализе подгруппы больных с АГ ( $n=3804$ ) по сравнению с нелечеными больными терапия  $\beta$ -адреноблокаторами приводила к увеличению новых случаев СД (ОР 1,28; 95%, ДИ 1,04 – 1,57;  $p<0,05$ ), в то время как терапия тиазидными диуретиками ОР 0,91, 95%, ДИ 0,73-1,13) и антагонистами кальция (ОР 1,17; 95%, ДИ 0,83-1,66) не сопровождалась достоверным увеличением его частоты.

В исследовании CAPPP в группе терапии на каптоприле, частота новых случаев диабета оказалась ниже на 21%, чем в группе лечения диуретиком /  $\beta$ -блокатором. При этом следует отметить, что диуретики были препаратами второй линии в ветви ИАПФ.

В исследовании INSIGHT терапия, основанная на нифедипине, сопровождалась меньшей частотой новых случаев диабета, по сравнению с терапией, основанной на амилориде / гидрохлортиазиде.

В исследовании ALLHAT СД развивался реже в группе лечения амлодипином и лизиноприлом по сравнению с терапией хлорталидоном [4].

В недавно опубликованном исследовании ASCOT-BPLA (n=19257, 41 месяц) была продемонстрирована на 30 % меньшая частота развития новых случаев СД при использовании терапии, основанной на амлодипине в комбинации с периндоприлом по сравнению с комбинацией атенолола и бендофлуметиазид.

В этой связи интерес для лечения АГ у больных с МС представляет новый комбинированный препарат, появившийся на фармацевтическом рынке РБ — «Экватор» (производства АО «Гедеон Рихтер»), который включает в своем составе 10 мг лизиноприла и 5 мг амлодипина.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные рандомизированных контрольных исследований подтверждают сведения о различной эффективности антигипертензивных препаратов в отношении развития СД. Наибольшая частота новых случаев СД отмечается при применении  $\beta$ -адреноблокаторов (атенолола).

Современные международные руководства по АГ не выделяют МС (в том числе с наличием или без нарушения функции почек) в качестве специального показателя для предпочтения или отказа от того или иного класса антигипертензивных препаратов [1].

В качестве относительного противопоказания

для назначения  $\beta$ -адреноблокаторов выделяют нарушенную толерантность к глюкозе.

Важным является и приверженность больных к тем или иным гипотензивным препаратам. И здесь (рис. 2) мы видим, что наиболее привержены больные к приему ИАПФ и комбинированных препаратов.

Таким образом, грамотно подобранная гипотензивная терапия помимо основного действия нередко улучшает показатели липидного и углеводного обмена и повышает чувствительность тканей к инсулину. Эффективность лечения зависит от знания врачом механизмов действия лекарственных препаратов и патогенеза МС.

### Литература

1. Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии. // Сердце. — 2005. — Т.4, №5. — С.239-246.
2. Мамырбаева К.М., Мычка В.Б., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и метаболический синдром. // Consilium Medicum. — 2004. — №5. — С.28-31.
3. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. // Consilium Medicum. — 2002. — №11. — С.45-49.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Основные принципы диагностики и лечения метаболического синдрома. // Сердце. — 2005. — Т.4, №5. — С.232-236.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. // Lancet. — 2000. — 356. — 1955-64.
6. Ferrantini E., Buzzigoli G., Bonadonna R., Giorico M.A. Insulin resistance in essential hypertension. // N. Engl. J. Med. — 1987. — 317. — 370-7.
7. Wilson P.W.F., Larson M.G., Castelli W.P. Triglycerides, HDL-cholesterol and coronary artery disease: a Framingham update on their interrelations. // Can. J. Cardiol. — 1994. — 10. — 5B-9B.