

Артериальная гипертензия и метаболический синдром. Особенности антигипертензивной терапии

Л.И. Абасова*, Р.Л. Дашдамиров, А.Б. Бахшалиев

НИИ кардиологии Азербайджанской Республики. Баку, Республика Азербайджан

Arterial hypertension and metabolic syndrome: specifics of antihypertensive therapy

L.I. Abasova*, R.L. Dashdamirov, A.B. Bakhshaliev

Research Institute of Cardiology. Baku, Azerbaijan

Представлены систематизированные литературные сведения, освещающие некоторые вопросы гуморальных нарушений при артериальной гипертензии (АГ), а также продемонстрированы аспекты взаимосвязи АГ с отдельными составляющими метаболического синдрома (МС). На основе результатов многоцентровых, рандомизированных исследований показана целесообразность применения антигипертензивных препаратов, обладающих благоприятным метаболическим профилем, и, в частности, блокаторов медленных кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и селективных агонистов имидазолиновых рецепторов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, антигипертензивная терапия.

This review summarizes the literature evidence on humoral disturbances in arterial hypertension (AH), as well as on AH interrelationship with individual components of metabolic syndrome (MS). Based on the results of multi-centre randomised trials, the rationale for the use of antihypertensive agents with favourable metabolic profile is demonstrated, in particular, for antagonists of slow calcium channels, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and selective imidazoline receptor agonists.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, antihypertensive therapy.

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) сопровождается различными эндокринными и метаболическими нарушениями, такими как повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперхолестеринемия (ГХС), инсулинорезистентность (ИР), с компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ), способствующими развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Не вызывает сомнения тот факт, что происхождение и течение АГ зависит от сложного соотношения активации ряда прессорных и депрессорных механизмов, а также перегрузок механизмов волюморегуляции и состояния почечной гемодинамики. К прессорным факторам или факторам, которые прямо или косвенно повышают артериальное давление (АД), относят: вазопрессин, ангиотензин II (АТ II), катехоламины, эндотелины (ЭТ), простагландины F₂, гистамин, тромбоксан A₂ (TxA₂), лейкотриены C₄ и D₄ и др. На сосудистый тонус влияют также осморегулирующие факторы и состояние сосудистой стенки (ионная проницаемость ее мембраны, пролиферация интимы). Действию перечисленных вазоактиваторов противостоят вазодепрессорные системы — простагландины E, эндотелиальный релаксирующий фактор, система оксид азота (NO) [2]. Имеются данные о том, что

ИР и повышенная чувствительность к Na⁺ связаны между собой. Почти 2/3 больных с первичной АГ с самого начала болезни и независимо от величины массы тела (МТ), имеют ИР. Другими индикаторами ИР являются гиперурикемия, гипертриглицеридемия (ГТГ) и жировая печень, наследственная отягощенность по ССЗ и толщина подкожно жирового слоя [3]. По некоторым данным, риск развития болезней, связанных с ожирением (Ож), в большей степени (ст.) зависит от характера распределения жира и в меньшей от ст. Ож. Оказалось, что сосудистые осложнения более характерны для больных с преимущественным накоплением жира на туловище и в брюшной полости (висцеральное, или верхнее ожирение) и менее типичны для больных с преимущественным отложением жира на ягодицах и бедрах (глютеофemorальное, или нижнее ожирение). Повышение АД и ИР чаще наблюдаются у больных с абдоминальным типом Ож. Механизм данного явления связывают с тем, что адипоциты интраабдоминальной клетчатки исходно более чувствительны к липолитическому действию катехоламинов и менее чувствительны к антилиполитическому действию инсулина [17]. Полагают, что механизмы, лежащие в основе различий распределения жира, связаны с нарушением обмена

глюкокортикоидов и андрогенов. Длительное повышение концентрации глюкозы (помимо нарушения баланса окислительно-восстановительных процессов, усиления свободно радикальных реакций, гликолизирования) приводит к усилению биосинтеза таких компонентов базальной мембраны сосудов, как фибронектин, коллаген IV типа и ламинин, что, вероятно, и вызывает ее утолщение (важный патоморфологический признак изменения сосудистой стенки). Вследствие этого у лиц с Ож вероятность развития АГ на 50 % выше, чем у лиц с нормальной массой тела (МТ), и органы-мишени АГ у них поражаются гораздо раньше, а их изменения значительно более выражены, чем при АГ без Ож. Установлено также, что у больных среднего возраста с избыточной МТ (ИзМТ) риск развития АГ увеличен в 3 раза, а у молодых людей — в 6 раз [4].

Аспекты взаимоотношений синдрома АГ с такими факторами, как ИзМТ, нарушения липидного и пуринового обменов, ИР, интолерантность к глюкозе (НТГ), представлены в многочисленных литературных источниках. Сопряженность АГ выявлялась как с отдельными из перечисленных факторов, так и с их совокупностью [2-4]. Эти связи изучены настолько, что результаты позволяют говорить о заимообусловленности этих процессов. Наиболее ярко эти параллели обобщены и интегрированы в так называемом метаболическом синдроме (МС).

Частота заболеваний, связанных с ИР, особенно увеличилась за последние 20 лет. Объяснение этому видят в усилении действия таких свойственных современному образу жизни факторов, как ИзМТ, гиподинамия, неблагоприятная наследственность, чрезмерное потребление с пищей насыщенных жиров. Полная картина МС объясняется совместным наличием: ИР; ИзМТ с преимущественным отложением жира на туловище; эссенциальной АГ; умеренным повышением уровня общего холестерина (ОХС), при сниженном содержании ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП); ГТГ; НТГ; нарастающей до явного сахарного диабета (СД); гиперурикемии (подагры). При этом считается, что эти признаки имеют единое происхождение, ключевую роль в котором играет первичная (вероятно, генетически обусловленная) тканевая ИР. Благодаря сочетанию всех этих признаков пациенты с МС имеют чрезвычайно высокий риск развития атеросклероза и ССЗ. В аспекте проблемы связи между вышеперечисленными признаками следует сказать, что даже при изолированной эссенциальной АГ может иметь место ГИ [8].

Известно, что антигипертензивная терапия (АГТ) оказывает влияние на метаболические нарушения у больных АГ. Под влиянием терапии некоторыми блокаторами β -адренергических рецепторов (β -АБ) было выявлено прогрессирование ИР, возрастание уровня инсулина и снижение скорости метаболического клиренса глюкозы в сыворотке крови в сравнении с показателями до начала лечения. К сожалению, периферический антиадренергический эффект β -АБ, который ответствен за благоприятные сердечно-сосудистые последствия их применения, не обеспечивает позитивных эффектов на углеводный и липидный обмены и даже может способствовать прогрессированию метаболических нарушений и увеличению МТ. В то же время у пациентов, получающих терапию блокаторами медленных кальциевых каналов (АК) или ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), было установ-

лено снижение уровня инсулина и степени (ст.) ИР [7]. Благоприятный метаболический профиль ИАПФ и АК был показан в крупном исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [12], где лизиноприл и амлодипин обеспечивали меньшее число развития новых случаев СД в сравнении с хлорталидоном. В другом исследовании число тучных пациентов, у которых удалось добиться нормализации АД, в группе (гр.) лизиноприла было достоверно выше, чем в гр. гидрохлоротиазида (Гхт), хотя последний использовался в дозах до 50 мг/сут. [15]. При этом уровень глюкозы в сыворотке крови в гр. лизиноприла снижался, а в гр. Гхт, напротив, повышался. Уровень калия в гр. лизиноприла практически не менялся, тогда как в гр. Гхт он достоверно снизился. Это дает основание рекомендовать лизиноприл для лечения АГ у тучных пациентов. Метаболическая нейтральность дигидропиридиновых АК делает их комбинацию с ИАПФ одной из самых перспективных для лечения больных АГ и с МС [5,12].

Таким образом, вновь растет интерес к препаратам, способным, помимо собственно антигипертензивного действия, оказывать благоприятный эффект на углеводный и липидный обмены в рамках МС. Это становится еще более актуальным, принимая во внимание тот факт, что ни один из основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) не обеспечивает патогенетического воздействия на формирование ИР, а именно: подавления гиперактивности симпатической нервной системы (СНС) [9]. Между тем взаимосвязь между СНС и эссенциальной АГ во всем спектре ее клинических проявлений очевидна, механизмы ее патогенеза предполагают либо повышение симпатической активности, либо снижение парасимпатической, но с абсолютным или относительным увеличением гиперсимпатикотонии. Было показано, что активация СНС имеет значение не только на ранних стадиях формирования АГ, но и вносит свой вклад в формирование сердечно-сосудистого риска (ССР) в дальнейшем [11]. Одним из свидетельств в пользу роли активации СНС при АГ может служить отсутствие таковой при вторичных формах АГ, что, в свою очередь, может быть одним из объяснений отсутствия вторичных метаболических нарушений при симптоматических АГ. Известно, что высококалорийная диета повышает функцию СНС и АД. Дополнительным и очень мощным фактором, способствующим повышению активности СНС, является малоподвижный образ жизни [13]. По всей вероятности, общим связующим звеном между негативными аспектами современного образа жизни и развитием указанных ФР является гиперактивность СНС [9]. Следовательно, терапевтический подход, обеспечивающий снижение активности СНС, представляется весьма привлекательным для уменьшения отрицательного влияния ФР и снижения темпов возникновения и прогрессирования АГ и ее сердечно-сосудистых осложнений [15]. Препараты центрального действия, которые воздействуют, прежде всего, на симпатическое звено регуляции сосудистого тонуса, снижая периферическое сосудистое сопротивление, первоначально были созданы, исходя из роли гиперактивности СНС в патогенезе АГ [6]. Но большое количество побочных эффектов (ПЭ), характерных для стимуляции центральных α_2 -адренорецепторов, ограничивало широкое приме-

нение центральных препаратов первого поколения, таких как клонидин и гуанфацин. Новое поколение препаратов, представленное рилменидином и моксонидином, выгодно отличается селективностью в отношении имидазолиновых рецепторов и, соответственно, слабой выраженностью ПЭ, что обеспечивает “ренессанс” этой гр. лекарственных средств [18].

Селективные агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) сегодня все чаще называют препаратами выбора в лечении больных с МС, т. к. для них показано снижение ИР и благоприятное воздействие на обмен липидов [10]. В последних исследованиях показано, что рилменидин не только не оказывает неблагоприятного воздействия на липидный и углеводный обмены, но уменьшает проявления ИР и НТГ и при длительном применении приводит к благоприятным в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений изменениям показателей липидного спектра крови [1,14]. В связи с этим нарушения липидного обмена наряду с ИР могут служить показаниями к применению моксонидина и рилменидина в качестве монотерапии АГ или в комбинации с другими метаболически нейтральными препаратами.

Литература

1. Небиеридзе Д.В. Рилменидин — один из первых представителей агонистов имидазолиновых рецепторов: новые возможности лечения артериальной гипертензии. *Артер гиперт* 2002; 8 (4): 147-50.
2. Суслина З.А., Ионова В.Г., Танащян М.М. и др. Дисрегуляция гемореологии и гемостаза при артериальной гипертензии. *Кардиоваск тер профил* 2003; 4: 54-7.
3. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. Москва 2004; 163 с.
4. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. *Метаболический синдром*. Москва 2004; 141с.
5. Balazsi I, Takacs J. The effect of lisinopril on hypertensive patients suffering in diabetic nephropathy. *Diabetologia Hungarica* 1999;7(2): 101-6.
6. Bousquet P, Dontenwill M, Grenay H, Feldman J. Imidazoline Receptors in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 (suppl. 4): 21-5.
7. Brown Mi, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-action calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
8. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
9. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic Overactivity in Hypertension: a Moving Target. *Am J Hypertens* 1996; 9: 113-20.
10. Krentz AJ, Evans AJ. Selective Imidazoline Receptors Agonists for Metabolic Syndrome. *Lancet* 1998; 351: 152-4.
11. Litchell H. Metabolic effects of antihypertensive drugs interacting with sympathetic nervous system. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl. A): 53-7.
12. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
13. Rabbia F, Martini G, Genova CG, et al. Antihypertensive drugs and sympathetic nervous system. *Clin Exp Hyperens* 2001; 23: 101-11.
14. Reid JL. Update on Rilmenidine: Clinical Benefits. *Am J Hypertens* 2001; 14: 322-4.
15. Reisin E. TROPHY study. *Hypertens* 1997; 30(1): 140-5.
16. Seccia TM, Vulpis V, Ricci S, et al. Antihypertensive and metabolic effect of amlodipine in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Clin Drue Invest* 1995; 9 (1): 16-21.
17. Thakur V, Richards R, Reisin E. Obesity, hypertension, and the heart. *Am J Med Sci* 2001; 3.
18. Van Zwieten PA. The Renaissance of Centrally Acting Antihypertensive Drugs. *J Hypertens* 1999; 17(suppl. 3): 15-21.

Заключение

Суммируя вышеизложенное, можно сделать следующие основные выводы по анализируемой проблеме:

АГ сопровождается различными эндокринными и метаболическими нарушениями, ключевую роль в которых играет первичная (вероятно, генетически обусловленная) тканевая ИР. Предполагают также, что в основе ИР лежит гиперактивность СНС. При этом гиперактивация СНС имеет значение не только на ранних стадиях формирования АГ, но и вносит свой вклад в формирование ССР в дальнейшем.

В связи с этим, терапевтический подход, обеспечивающий снижение активности СНС и ИР, представляется весьма привлекательным для уменьшения отрицательного влияния ФР и снижения темпов возникновения и прогрессирования АГ и ее сердечно-сосудистых осложнений. В то же время у пациентов, получающих терапию АК, ИАПФ или АИР, было установлено снижение уровня инсулина и ст. ИР.

Следовательно, в качестве первой линии АГТ больным АГ с МС могут быть рекомендованы препараты, обладающие благоприятным метаболическим профилем: ИАПФ, АК и АИР.

Поступила 02/08-2010