

Метаболический синдром и антагонисты рецепторов ангиотензина II

К.М. Мамырбаева, В.Б. Мычка, В.Б. Сергиенко, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрава. Москва, Россия

Metabolic syndrome and angiotensin II receptor antagonists

K.M. Mamyrbayeva, V.B. Mychka, V.B. Sergienko, I.E. Chazova A.L.

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние терапии антагонистом рецепторов к ангиотензину II ирбесартаном на артериальное давление (АД), чувствительность тканей к инсулину, показатели углеводного и липидного обменов, состояние перфузии головного мозга (ПГМ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материал и методы. В исследование были включены 20 пациентов только с АГ, 20 пациентов с АГ + МС и 20 пациентов с АГ + СД-2. Исходно и через 24 недели терапии ирбесартаном проводились физикальное обследование, измерение массы тела, оценка содержания глюкозы и липидов крови, уровня иммунореактивного инсулина, расчет индекса чувствительности к инсулину в ходе внутривенного инсулин-модифицированного теста толерантности к глюкозе. Состояние ПГМ оценивалось методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием в качестве радиофармпрепарата гексаметиленпропиленаминоксим (НМРАО), меченого *in vitro* изотопом технеция ^{99m}Tc.

Результаты. Терапия ирбесартаном оказывала выраженный антигипертензивный эффект: целевого уровня АД достигли 80% пациентов только с АГ, 70% с АГ + МС и 50% с АГ + СД-2. У всех пациентов уменьшилась окружность талии; отмечалось достоверное снижение исходно повышенных уровней глюкозы и липидов крови у пациентов с АГ + МС и АГ + СД-2. У больных АГ + МС на фоне терапии ирбесартаном достоверно снизился исходно повышенный уровень инсулина крови, а у пациентов АГ + СД-2 зарегистрировано улучшение нарушенной секреции инсулина. У всех пациентов отмечалось повышение чувствительности к инсулину, но только у больных АГ + МС оно было статистически значимым. Терапия ирбесартаном привела к увеличению исходно сниженной ПГМ во всех группах больных.

Заключение. Ирбесартан наряду с хорошей антигипертензивной эффективностью обладает дополнительными позитивными метаболическими эффектами и органопротективными свойствами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, ирбесартан.

Aim. To investigate the effects of angiotensin II receptor antagonist irbesartan on blood pressure (BP), tissue insulin sensitivity, carbohydrate and lipid metabolism, cerebral perfusion parameters in patients with arterial hypertension (AH), metabolic syndrome (MS), and Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 20 patients with AH only, 20 participants with AH + MS, and 20 individuals with AH + DM-2. At baseline and 24 weeks later, physical examination and measurement of body weight, blood glucose, immuno-reactive insulin levels, insulin sensitivity index (intravenous insulin-modified glucose tolerance test) were performed. Cerebral perfusion was assessed by single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc-HMPAO.

Results. Irbesartan therapy demonstrated good antihypertensive effect: target BP levels were achieved in 80% of AH patients, 70% of AH + MS participants, and 50% of AH + DM-2 individuals. Waist circumference reduced in all participants; blood glucose and lipid levels, initially increased, reduced significantly in AH + MS and AH + CD-2 patients. Blood insulin level, increased at baseline, decreased in AH + MS individuals, and insulin secretion improved in AH + DM-2 patients. Insulin sensitivity improved in all participants, but only in AH + MS it was statistically significant. Irbesartan therapy also improved cerebral perfusion, initially reduced, in all patient groups.

Conclusion. Irbesartan demonstrated not only good antihypertensive effectiveness, but also positive metabolic and organo-protective effects.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, irbesartan.

Согласно определению, данному академиком Е.И. Чазовым, метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов, инсулинорезистентности (ИР), висцерального ожирения и артериальной гипертензии (АГ) [1]. В последние десятилетия интерес к этой проблеме значительно вырос, что связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертности [2]. Поэтому очень важно своевременное выявление больных с МС и правильно подобранное их лечение.

Одним из основных компонентов МС является АГ, которая может усугублять метаболические нарушения. Учитывая сложные взаимосвязи метаболических нарушений и АГ, антигипертензивные препараты для лечения больных с МС должны соответствовать определенным требованиям: высокая антигипертензивная эффективность, органопротективные свойства и метаболическая нейтральность. Согласно рекомендациям ВНОК 2004, Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ 2003 препаратами выбора для больных с МС являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА). АРА — наиболее современный класс антигипертензивных препаратов. Они лишены побочных эффектов, присущих ИАПФ. Согласно результатам клинических и экспериментальных исследований, некоторые представители этого класса препаратов обладают особыми свойствами, что дает им преимущества у больных с метаболическими нарушениями. Результаты крупного исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) показали, что АРА значительно эффективней снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности по сравнению с атенололом у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и АГ (АГ+СД-2) [3]. В исследовании CROSS (Candesartan Role on Obesity and on Sympathetic System) установлено, что АРА улучшают чувствительность к инсулину у пациентов с ожирением и АГ [4]. У больных АГ высокого риска АРА снижают риск развития СД, как было показано в исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [5]. Из 9 клинических исследований

с использованием АРА у больных АГ без СД только в 4 получено значимое повышение чувствительности к инсулину, что подтверждает данные о том, что метаболические эффекты присущи не всем представителям этого класса в одинаковой степени.

Одним из известных представителей АРА является ирбесартан (Апровель®, Санофи АГ, Швейцария). Целый ряд исследований продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность ирбесартана. Он обладал такой же эффективностью, как ИАПФ [6], антагонисты кальция [7] и большей, чем атенолол [8], лозартан и валсартан [9]. Частота побочных эффектов ирбесартана сопоставима с плацебо [10]. Выраженное нефропротективное действие ирбесартана было продемонстрировано в результатах программы PRIME (PRogram for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluations) [11]. В субисследовании этой программы IRMA-2 (IRbesartan MicroAlbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) на 70% снижался риск прогрессирования микроальбуминурии (МАУ) в явную диабетическую нефропатию у больных АГ + СД-2, МАУ и нормальной функцией почек. В другом субисследовании программы PRIME — IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) на 23% снижался риск повышения креатинина, развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) или смерти под влиянием ирбесартана при сравнении его с амлодипином и на 20% по сравнению с группой контроля у пациентов с АГ + СД-2 и диагностированным поражением почек [11]. В экспериментальных исследованиях на животных моделях ирбесартан повышал чувствительность к инсулину [12]. Были получены данные, свидетельствующие о том, что ирбесартан способен действовать как частичный агонист ядерных гамма-рецепторов пролифератора пероксизом (PPAR-гамма рецепторов) — Peroxisome Proliferator-Activated Receptor [13]. В клинической работе у больных АГ без СД на фоне приема ирбесартана показатели чувствительности к инсулину значимо не менялись [14]. Эти литературные данные послужили основанием для проведения собственного исследования по изучению эффективности ирбесартана у больных АГ без метаболических нарушений, с МС (АГ + МС) и АГ + СД-2.

Цель исследования — изучение влияния те-

Таблица 1

Характеристика больных			
	АГ + МС	АГ + СД-2	АГ
Кол-во (n)	20	20	20
М/Ж (n)	9/11	10/10	11/9
Возраст (лет)	45,56±8,06	53,86±5,11	48,09±11,48
САДкл (мм рт.ст.)	162,56±10,78	164,71±11,22	159,5±13,35
ДАДкл (мм рт.ст.)	100,06±7,9	101,33±7,35	99,27±9,47
МТ (кг)	101,12±13,68	100,72±22,24	73,89±9,97
ОТ (см)	111,81±12,69	113,43±13,63	81,85±6,13
Глюкоза натощак, (ммоль/л)	5,23±0,86	7,49±2,55	5,03±0,46

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

рапии АРА ирбесартаном на АД, чувствительность тканей к инсулину, показатели углеводного и липидного обменов, состояние перфузии головного мозга (ПГМ) у пациентов только с АГ, с АГ + МС и с АГ + СД-2.

Материал и методы

В исследование были включены 20 больных АГ без метаболических нарушений, 20 пациентов с АГ + МС, 20 пациентов с АГ + СД-2. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Пациентам была назначена терапия ирбесартаном в дозе 150-300 мг/сут. однократно.

Исходно и через 24 недели терапии у больных собирали полный анамнез, проводили физикальный осмотр, измеряли АД, массу тела (МТ), окружность талии (ОТ). Выполняли биохимическое исследование венозной крови: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), глюкоза. Для оценки толерантности к глюкозе использовался стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с определением уровней глюкозы, эндогенного инсулина и С-пептида. Исходно и через 24 недели терапии пациенты проходили также внутривенный (в/в) инсулин-модифицированный ТТГ (ВТТГ), по результатам которого рассчитывался индекс инсулинорезистентности (ИР) по минимальной модели («МИН МОД») Bergman N.

Состояние ПГМ оценивалось методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием в качестве радиофармпрепарата (РФП) гексаметиленпропиленаминоксим (НМРАО), меченого in vitro

изотопом технеция ^{99m}Tc (Церетек, Nycomed-Amersham, Дания).

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica 5». Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Достоверность различий оценивали по критерию Wilcoxon. Использовались следующие уровни значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,005$; $p < 0,0005$.

Результаты

Следует отметить, что ни один пациент не вышел из исследования вследствие развития побочных эффектов. Через 24 недели терапии ирбесартаном целевого уровня АД достигли 80% пациентов только с АГ, 70% пациентов с МС + АГ и 50% пациентов с АГ + СД-2 (рисунок 1).

На фоне терапии ирбесартаном отмечалось достоверное снижение МТ у больных с МС и СД-2: со $101,12 \pm 13,68$ кг до $98,24 \pm 10,89$ кг ($p < 0,05$) и со $100,72 \pm 22,24$ кг до $98,2 \pm 21,33$ кг

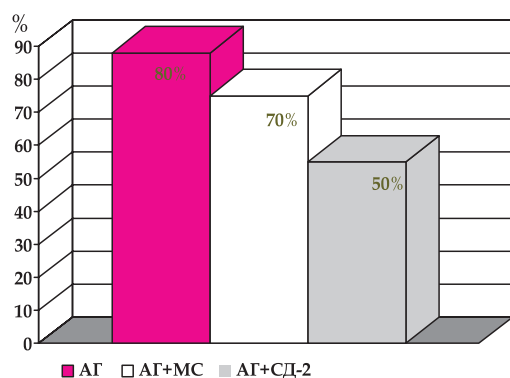
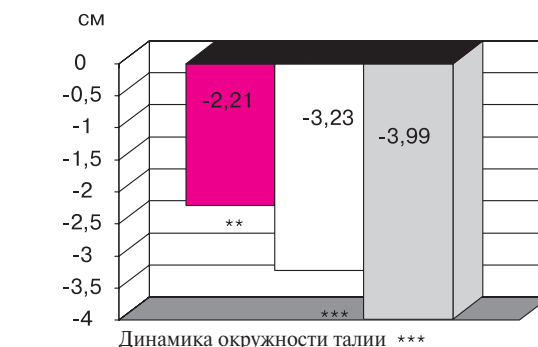
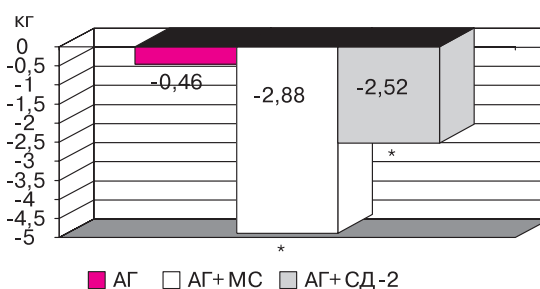
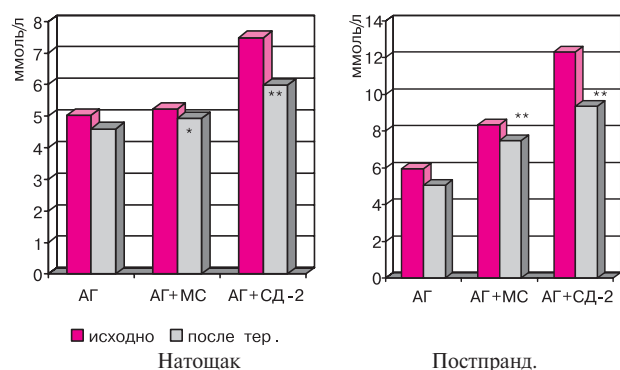


Рис. 1 Достижение целевого уровня АД на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.



Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,005$; *** - $p < 0,0005$

Рис. 2 Динамика МТ на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.



Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$.

Рис. 3 Динамика гликемии на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

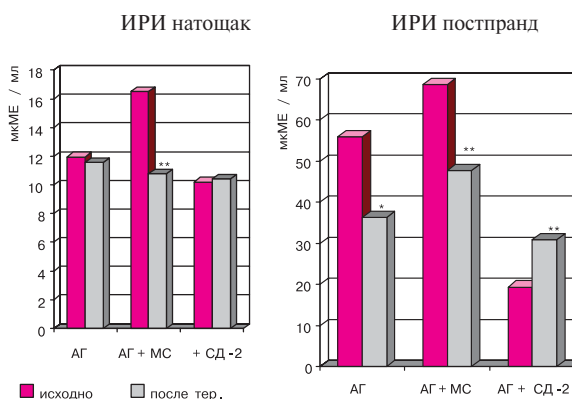
($p < 0,05$), соответственно. У пациентов только с АГ этот показатель существенно не изменился — $73,89 \pm 9,97$ кг исходно и $73,43 \pm 10,32$ кг после лечения (рисунок 2). Тем не менее, показатель абдоминального ожирения (АО) — ОТ достоверно уменьшился у всех наблюдаемых пациентов. У больных только АГ с $81,85 \pm 6,13$ см до $79,64 \pm 6,3$ см ($p < 0,005$), у пациентов с АГ + МС со $111,81 \pm 12,69$ см до $108,58 \pm 12,22$ см ($p < 0,0005$), а у больных АГ + СД-2 со $113,43 \pm 13,62$ см до $109,44 \pm 13,88$ см ($p < 0,005$) (рисунок 2).

Влияние ирбесартана на углеводный обмен

В результате терапии ирбесартаном у пациентов только с АГ содержание глюкозы существенно не изменилось. Средний уровень гликемии натощак до лечения составлял $5,03 \pm 0,46$ ммоль/л и на фоне терапии $4,6 \pm 0,94$ ммоль/л, постпрандиальный уровень глюкозы до лечения — $5,96 \pm 1,48$ ммоль/л и на фоне терапии — $5,05 \pm 0,05$ ммоль/л. В группах больных АГ + МС и АГ + СД-2 отмечалось достоверное снижение концентрации глюкозы натощак и после нагрузки ТТГ. У больных АГ + МС уровень глюкозы в плазме крови натощак уменьшился с $5,23 \pm 0,86$ ммоль/л до $4,93 \pm 0,77$ ммоль/л ($p < 0,05$), а постпрандиальный уровень с $8,33 \pm 2,08$ ммоль/л до $7,49 \pm 1,85$ ммоль/л ($p < 0,005$). У больных АГ + СД-2 содержание глюкозы натощак снизилось с $7,49 \pm 2,55$ ммоль/л до $5,98 \pm 1,47$ ммоль/л ($p < 0,005$), а постпрандиальный — с $12,3 \pm 1,98$ ммоль/л до $9,35 \pm 1,65$ ммоль/л соответственно ($p < 0,005$) (рисунок 3).

Влияние ирбесартана на чувствительность к инсулину

У пациентов только с АГ исходный уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак



Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$.

Рис. 4 Динамика ИРИ на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

составил в среднем $11,95 \pm 6,29$ мкМЕ/мл (при $N < 12,5$ мкМЕ/мл) и на фоне 24 недель терапии ирбесартаном существенно не изменился — $11,56 \pm 6,02$ мкМЕ/мл.

У пациентов АГ + МС имело место исходное повышение ИРИ натощак до $16,5 \pm 10,99$ мкМЕ/мл и постпрандиально до $68,56 \pm 76,64$ мкМЕ/мл. На фоне 24 недель терапии ирбесартаном отмечалось значимое снижение концентрации ИРИ натощак в среднем до $10,78 \pm 5,1$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$), причем у всех пациентов удалось достичь нормального его уровня. Отмечалось также достоверное снижение постпрандиальной концентрации ИРИ в среднем до $47,66 \pm 54,67$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$).

На фоне 24 недель терапии ирбесартаном содержание ИРИ натощак существенно не изменилось, тогда как отмечалось достоверное повышение постпрандиального уровня ИРИ в среднем с $19,4 \pm 2,2$ мкМЕ/мл до $30,9 \pm 3,52$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$) (рисунок 4).

По результатам ВТТГ с помощью компьютерной программы «МИН МОД» Bergman N был рассчитан индекс Si, отражающий чувствительность периферических тканей к инсулину. Согласно полученным результатам у 12 (60%) пациентов только с АГ выявлена ИР; индекс Si у этих больных составил в среднем $2 \pm 2,53$ ($\text{min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$). После 24 недель терапии ирбесартаном отмечалось незначимое его повышение в среднем до $2,45 \pm 2,7$ ($\text{min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$). У пациентов с АГ + МС отмечалось существенное повышение Si в среднем с $1,2 \pm 1,72$ до $4,52 \pm 2,97$ ($\text{min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$) ($p < 0,0005$). У пациентов с АГ + СД-2 индекс Si повысился с $1,4 \pm 2,75$ до $1,67 \pm 2,72$ ($\text{min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$), однако достоверность отсутствовала (рисунок 5).

Таблица 2

Показатели ПГМ у пациентов только с АГ исходно и после 24-недельной терапии ирбесартаном (%)

Область перфузии	Левое полушарие			Правое полушарие		
	До терапии	После терапии	p	До терапии	После терапии	p
Затылочно-теменные	83,75±10,03	97,5±2,61	<0,05	83,75±10,03	96,25±2,26	<0,05
Теменные	90±11,08	97,5±4,52	<0,005	88,75±12,99	96,25±6,78	<0,005
Височные	90±18,09	94,25±10,4	<0,05	93,75±11,31	94,25±10,4	<0,05
Височно-теменные	100±0	100±0	нд.	100±0	100±0	нд.

Примечание: нд. — недостоверно.

На основе данных, полученных в ходе инсулин-модифицированного ВТТГ, были построены кривые, которые более наглядно отражают процессы утилизации глюкозы, секреции инсулина и С-пептида в организме. В настоящем исследовании было обнаружено, что у пациентов только с АГ происходит замедление пика первой фазы секреции (фазы быстрого высвобождения) инсулина. В результате терапии ирбесартаном произошла нормализация секреции инсулина. У пациентов с АГ + МС отмечалось исходное снижение пика и задержка первой фазы секреции инсулина. Терапия ирбесартаном восстановила 1-ую фазу секреции инсулина по времени и степени выраженности (рисунок 6).

В группе больных АГ + СД-2 были нарушены обе фазы секреции инсулина в виде их отсутствия. Терапия ирбесартаном не повлияла на 1-ю фазу, однако значительно улучшила 2-ю фазу секреции инсулина (в плане повышения), за счет чего, вероятно, произошло значимое снижение гликемии у этих пациентов.

Влияние ирбесартана на липидный обмен

У пациентов только с АГ исходно уровни липидов крови были в пределах нормы и в результате терапии ирбесартаном значимо не менялись. До начала исследования содержание ОХС составило $4,94 \pm 0,77$ ммоль/л, через 24 недели терапии — $4,83 \pm 0,72$ ммоль/л, ТГ $1,45 \pm 0,92$ ммоль/л и $1,33 \pm 1,32$ ммоль/л, ХС ЛНП $3,18 \pm 0,81$ ммоль/л и $2,97 \pm 0,64$ ммоль/л соответственно. ЛВП находился также в нормальном диапазоне как до лечения

($1,21 \pm 0,33$ ммоль/л), так и после ($1,2 \pm 0,26$ ммоль/л).

У пациентов с АГ + МС на фоне терапии ирбесартаном произошло значимое улучшение большинства показателей липидного обмена. Уровень ОХС достоверно снизился с $5,78 \pm 1,13$ ммоль/л до $5,19 \pm 0,87$ ммоль/л ($p < 0,0005$). Исходно повышенные показатели ТГ существенно уменьшились с $2,18 \pm 1,1$ ммоль/л до $1,56 \pm 0,67$ ммоль/л ($p < 0,005$); ХС ЛНП снизился с $3,81 \pm 0,89$ ммоль/л до $3,37 \pm 0,72$ ммоль/л ($p < 0,0005$); концентрация ХС ЛВП повысилась с $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л до $1,09 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,005$).

У пациентов с АГ + СД-2 также отмечалось значимое улучшение большинства показателей липидного обмена. Уровень ОХС достоверно снизился с $6,47 \pm 0,71$ ммоль/л до $5,91 \pm 0,73$ ммоль/л ($p < 0,005$); ТГ с $2,86 \pm 1,64$ ммоль/л до $1,99 \pm 1,14$ ммоль/л ($p < 0,005$); ХС ЛНП с $4,54 \pm 0,7$ ммоль/л до $4,03 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,005$) ($p < 0,05$). Исходно сниженная концентрация ХС ЛВП повысилась с $0,65 \pm 0,22$ ммоль/л до $0,96 \pm 0,35$ ммоль/л ($p < 0,0005$).

Влияние ирбесартана на перфузию ПГМ

По результатам сцинтиграфии ГМ было выявлено, что у пациентов только с АГ имеются нарушения ПГМ обоих полушарий в лобно-теменных и затылочно-теменных отделах справа и слева. Терапия ирбесартаном в течение 24 недель значимо улучшила мозговой кровоток: достигнута нормализация ПГМ в затылочно-теменных областях слева и справа, левых те-

Таблица 3

Показатели ПГМ у пациентов с АГ + МС исходно и после 24-недельной терапии ирбесартаном (%)

Области перфузии	Левое полушарие			Правое полушарие		
	До терапии	После терапии	p	До терапии	После терапии	p
Затылочно-теменные	69,53±7,21	93,42±14,14	<0,05	74±10,92	93,61±8,54	<0,05
Теменные	76,58±14,4	94,21±13,42	<0,01	74,89±10,94	92,28±7,74	<0,01
Височные	84,72±13,66	94±13,42	<0,0005	91,11±15,1	94,72±10,21	<0,05
Височно-теменные	86,94±13,84	96,94±6,45	<0,005	88,06±13,08	92,78±10,32	<0,05
Лобно-височно-теменные	100±0	100±0	нд.	100±0	100±0	нд.
Лобно-теменные	77,78±12,97	91,17±13,12	<0,005	77,5±10,99	93,81±10,99	<0,0005

Примечание: нд. — недостоверно.

Таблица 4

Показатели ПГМ у пациентов с АГ + СД-2 исходно и после 24-недельной терапии ирбесартаном (%)

Области перфузии	Левое полушарие			Правое полушарие		
	До терапии	После терапии	p	До терапии	После терапии	p
Затылочно-теменные	67,5±5	79,33±8,67	<0,0005	69,5±4,42	80,83±7,64	<0,0005
Теменные	69,17±12,58	76,33±11,85	<0,005	65±4,26	80,5±13,47	<0,005
Височные	87,5±12,34	90±13,82	нд.	85±14,14	80,83±14,89	нд.
Височно-теменные	93,33±12,31	97,5±8,66	нд.	95±11,68	99,17±2,89	нд.
Лобно-височно-теменные	100±0	100±0	нд.	100±0	100±0	нд.
Лобно-теменные	74,17±10,19	78,33±14,35	нд.	68,83±3,59	70,83±6,34	нд.

Примечание: нд. – недостоверно.

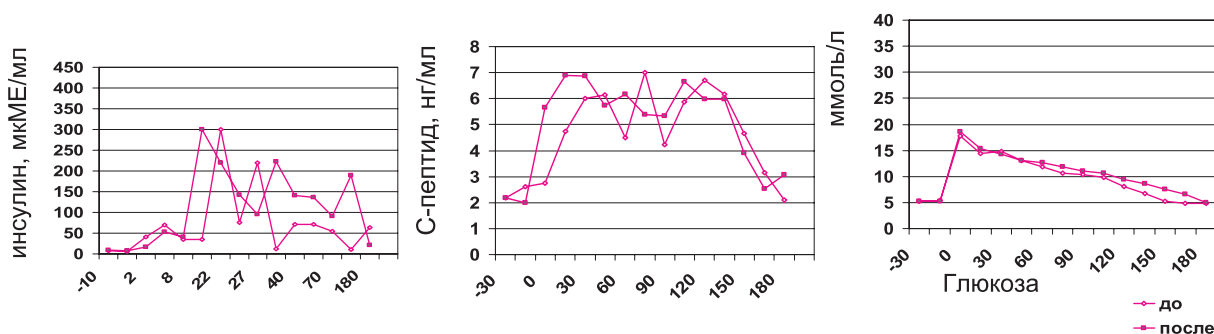


Рис. 6. Динамика ВТТГ у пациента только с АГ на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

менных и левых лобно-теменных областях (таблица 2, рисунок 10).

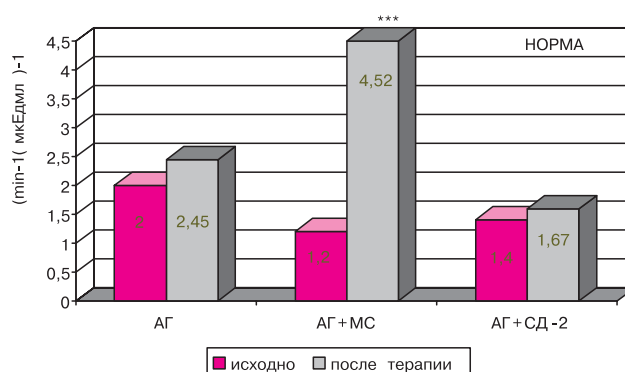
У больных АГ + МС исходные нарушения ПГМ были более выражены и затрагивали затылочно-теменные, теменные и лобно-теменные отделы справа и слева. На фоне терапии ирбесартаном произошло выраженное улучшение кровотока (таблица 3, рисунок 11).

У больных АГ + СД-2 наблюдались аналогичные по тяжести нарушения ПГМ, и состояние этих пациентов также улучшилось, хотя и в меньшей степени, чем у пациентов с АГ + МС (таблица 4, рисунок 12).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования подтвердили высокую антигипертензивную эффективность ирбесартана. В качестве монотерапии ирбесартан привел к достижению целевых уровней АД у 80% больных с АГ, у 70% больных АГ + МС и у 50% больных АГ + СД-2. Наиболее интересными оказались выявленные в данной работе метаболические эффекты ирбесартана.

Отмечалось достоверное снижение МТ у больных АГ + МС и больных АГ + СД-2. При этом показатель АО – ОТ снижался значительно во всех 3 группах. Очевидно, что МТ уменьшалась за счет сокращения висцерального жира, который посредством биологически активных веществ, вырабатываемых в его адипоцитах, при-



Примечание: *** - p<0,0005

Рис. 5. Динамика чувствительности к инсулину на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

нимает участие в метаболизме углеводов, липидов и влияет на чувствительность к инсулину.

Содержание глюкозы натощак и постпрандиально, а также ОХС, ХС ЛНП и ТГ снижалось достоверно у больных АГ + МС и АГ + СД-2; снижение было тем очевиднее, чем выше были исходные показатели. У этих же пациентов значительно повышался уровень ХС ЛВП.

ГИ исходно наблюдалась у пациентов только с АГ и у пациентов с АГ + МС, тогда как показатели инсулина у больных АГ + СД-2 были ниже нормальных значений, что подчеркивает необратимые изменения (истощение) β-клеток поджелудочной железы при СД. Снижение чувствительности к инсулину отмечалось не только у больных АГ + МС и АГ + СД-2, но и у

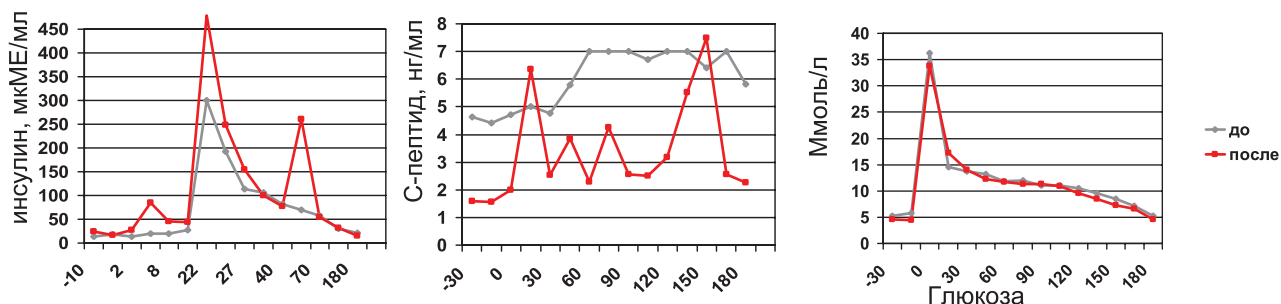


Рис. 7 Динамика ВТТГ у пациента с АГ+МС на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

60% больных АГ без ожирения и явных метаболических нарушений. Этому факту есть подтверждение в литературных источниках, в которых было установлено, что у части больных с эссенциальной АГ имеют место ГИ и ИР [15]. Действительно, при АГ в связи с повышением общего периферического сосудистого сопротивления, может нарушиться доставка глюкозы к периферическим тканям и, таким образом снизиться ее утилизация и развиваться ИР [1].

Терапия ирбесартаном оказала позитивное влияние на показатели инсулина, чувствительности к инсулину, а также фазы секреции инсулина во всех трех исследуемых группах пациентов. Однако это влияние качественно различалось в каждой из групп.

На фоне терапии ирбесартаном существенно уменьшилась ГИ у больных только АГ и у больных АГ + МС, в то время как исходно сниженный постпрандиальный уровень инсулина

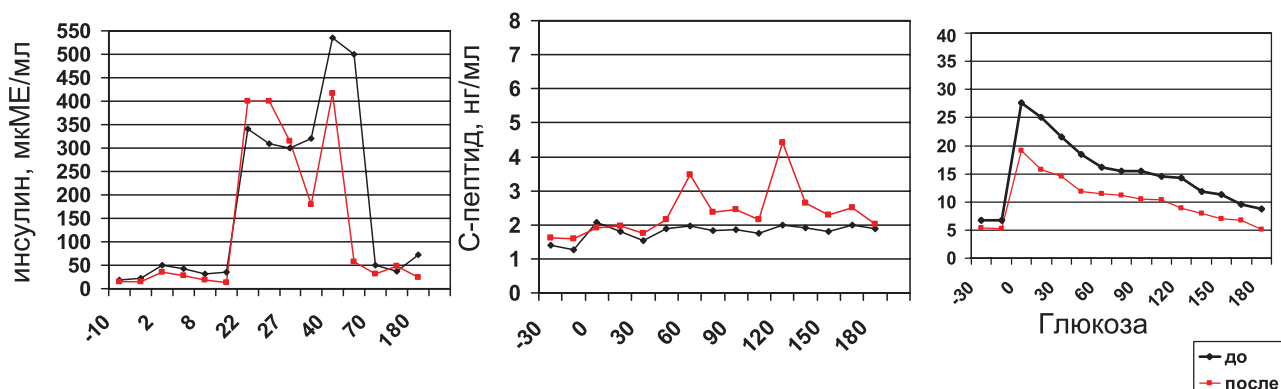
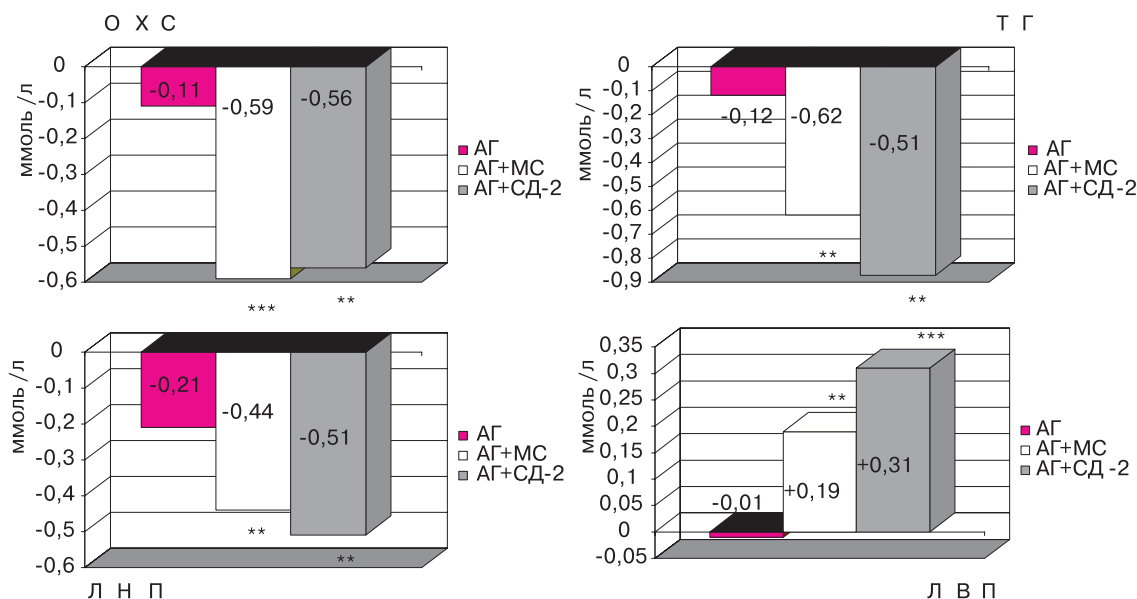
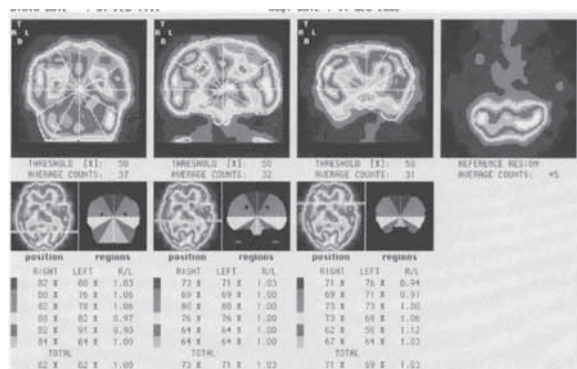


Рис. 8 Динамика ВТТГ у пациента с АГ+СД-2 на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

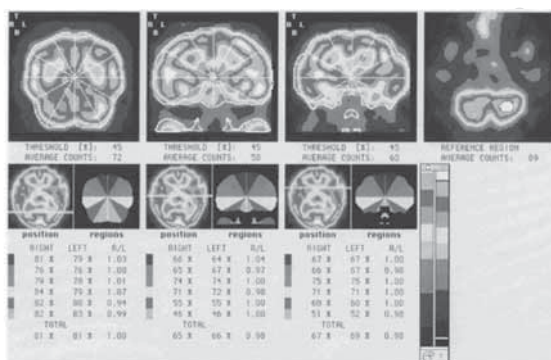


Примечание: * $p < 0,005$; ** $p < 0,0005$.

Рис. 9 Динамика показателей липидного обмена на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.



Исходно



После лечения

	Исходно	Через 24 недели
Затылочно -теменные	↓	Норма
Лобно-теменные	↓	норма

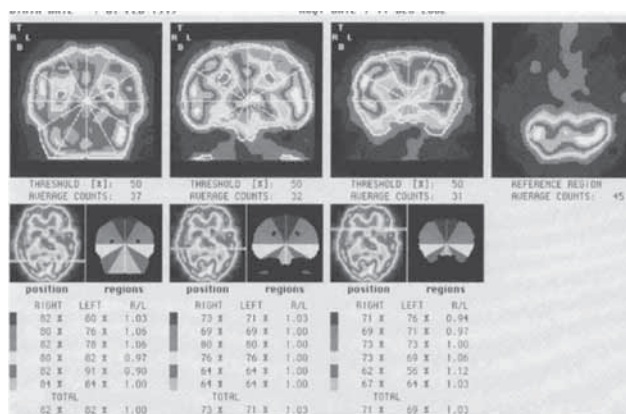
Примечание: Норма – 100%; ↓ - снижение на 10%.

Рис. 10 Динамика ПГМ у пациентов только с АГ на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

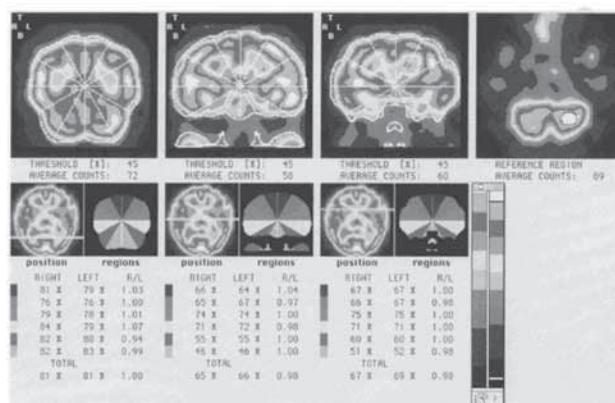
у больных АГ + СД-2 значительно повысился. Показатель чувствительности к инсулину более значимо вырос у больных АГ + МС, что подтверждает обратимость изменений у этой категории больных.

Наиболее значимыми представляются результаты динамики фаз секреции инсулина в каждой из 3 групп пациентов. У больных только АГ 1-я фаза секреции инсулина была достаточно выраженной, однако отмечалась задержка во времени ее появления. Терапия ирбесартаном вернула в нормальные временные параметры 1-ю фазу секреции инсулина у больных этой группы.

У больных АГ + МС также была нарушена 1-я фаза секреции инсулина, пик которой был слабо выражен. На фоне терапии ирбесартаном произошло восстановление достаточного пика секреции инсулина.



Исходно



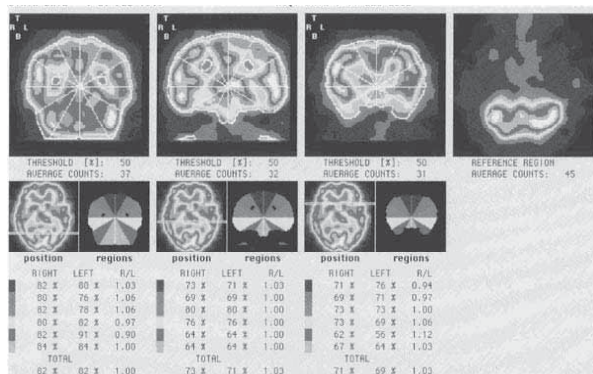
После лечения

	Исходно	Через 24 недели
Затылочно -теменные	↓↓↓	↓
Теменные	↓↓↓	↓
Височные	↓↓	↓
Височно -теменные	↓↓	↓
Лобно-теменные	↓↓	↓

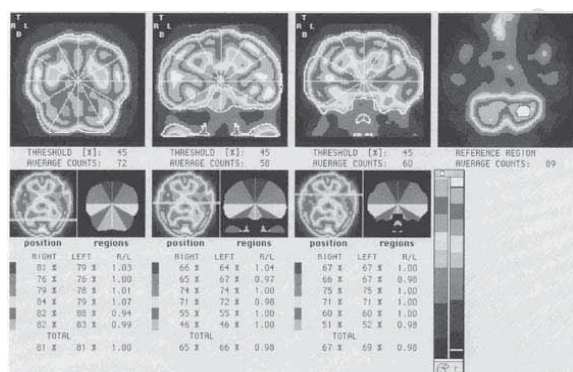
Рис. 11 Динамика ПГМ у пациентов с АГ+МС на фоне 24 недель терапии ирбесартаном

В группе больных АГ + СД-2 были нарушены обе фазы секреции инсулина в виде их отсутствия. Терапия ирбесартаном не повлияла на 1-ю фазу, однако значительно улучшила 2-ю фазу секреции инсулина (увеличилась его секреция), за счет чего, вероятно, произошло значимое снижение уровня гликемии у этих пациентов.

Результаты представленного исследования показали, что ирбесартан, кроме высокой антигипертензивной эффективности обладает дополнительными свойствами, позволяющими позитивно влиять на метаболические процессы, не зависящими от антигипертензивного эффекта. Вероятно, с одной стороны ирбе-



Исходно



После лечения

	Исходно	Через 24 недели
Затылочнo-теменные	↓↓↓	↓↓
Теменные	↓↓↓	↓↓
Височные	↓↓	↓↓
Височно -теменные	↓	↓
Лобно -теменные	↓↓	↓↓

Рис. 12 Динамика ПГМ у пациентов с АГ+СД-2 на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

сартан способен повышать чувствительность к инсулину, с другой — увеличивать секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы (рисунок 13). Первое, возможно, связано с частичным взаимодействием с PPAR-гамма рецепторами висцеральной жировой ткани, что повышает секрецию адипонектина адипоцитами [16]. Недостаточная секреция адипонектина снижает чувствительность к инсулину. Повышение содержания адипонектина, в свою очередь, приводит к уменьшению секреции резистина и α-фактора некроза опухоли (α-ФНО), повышению активности транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-4) и липопротеинлипазы [17]. Все эти процессы снижают поступление в кровь свободных жирных кислот (СЖК), и, таким образом, повышает чувствительность периферических тканей к

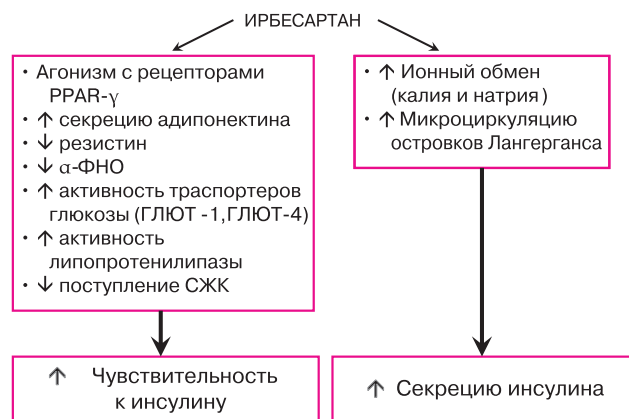


Рис. 13 Механизм действия ирбесартана.

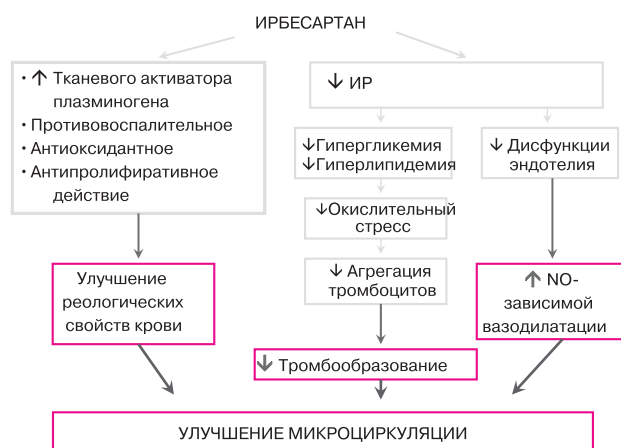


Рис. 14 Механизм влияния ирбесартана на перфузию ГМ.

инсулину [18], что было получено в представленной работе у больных АГ + МС (рисунок 13).

Повышение секреции инсулина на фоне приема ирбесартана, которое убедительно было продемонстрировано в настоящем исследовании у больных АГ + СД-2, вероятно, обусловлено его способностью улучшать ионный обмен [19] и микроциркуляцию островков Лангерганса поджелудочной железы [20] (рисунок 13).

В работе было получено значимое улучшение микроциркуляции ГМ у всех больных на фоне приема ирбесартана. Вероятно, это также связано с несколькими причинами (рисунок 14). С одной стороны, ирбесартан повышает содержание тканевого активатора плазминогена и обладает противовоспалительным, антиокислительным и антипролиферативным действиями, что улучшает реологические свойства крови. С другой стороны, повышение чувствительности к инсулину и, как следствие, снижение гипергликемии и гиперлипидемии уменьшает окислительный стресс и агрегацию тромбоцитов, что в свою очередь препятствует

тромбообразованию. Снижение ИР улучшает функцию эндотелия сосудов и оксид азота (NO)-зависимую вазодилатацию.

Таким образом, очевидно из результатов настоящего исследования и данных литературы, что ирбесартан является идеальным препара-

том для лечения АГ, в т.ч. у больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Препарат, наряду с высокой антигипертензивной активностью, обладает дополнительными позитивными метаболическими эффектами и органопротективными свойствами.

Литература

1. И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. Метаболический синдром. Москва «Media Medica» 2004.
2. Vague J, Vague P, Tramon M, et al. Obesity and diabetes. Acta Diabetol Lat 1980; 17: 87-99.
3. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE 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.
4. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. J Hypertens 2003; 21: 1761-9.
5. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high risk of cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31.
6. Mimran A, Ruilope L, Kerwin L, et al. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. J Hum Hypertens 1998; 12: 203-8.
7. Gaudio C, Ferri FM, Giovannini M, et al. Comparative effects of irbesartan versus amlodipine on left ventricular mass index in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 42(5): 622-8.
8. Stumpe KO, Haworth D, Hoglund C, et al. Comparison of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan with atenolol for treatment of hypertension. Blood Press 1998; 7(1): 31-7.
9. Kassler-Taub K, Littejohn T, Elliott W, et al. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan in mild-to-moderate hypertension. Irbesartan/Losartan Study Investigators. Am J Hypertens 1998; 11(4Pt 1): 445-53.
10. Pouleur HG. Clinical overview of irbesartan: a new angiotensin II receptor antagonist. Am J Hypertens 1997; 10(12 Pt 2): 318S-24.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
12. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, et al. Selective Angiotensin II Receptor Antagonism Reduces Insulin Resistance in Obese Zucker Rats. Hypertension 2001; 38(4): 884-90.
13. Schupp M, Jørgen J, Clasen R, et al. Angiotensin Type 1 Receptor Blockers Induce Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Activity. Circulation 2004; 109: 2054-7.
14. Fogari R, Mugellini A, Poletti L, et al. Effects of celipropol, irbesartan and lisinopril on insulin sensitivity in non diabetic hypertensive patients. J Hypertens 1999; 17(Suppl. 3): S200-4.
15. Ferranini E, Natali A, Capaldo B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. Role of age and obesity. Hypertension 1997; 30: 1144-9.
16. Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A, et al. PPAR γ -Activating Angiotensin Type-1 Receptor Blockers Induce Adiponectin. Hypertension 2005; 46: 137-43.
17. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, et al. Adiponectin more than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003; 26: 2442-50.
18. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. Hypertension 2003; 42: 76-81.
19. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Insulin resistance versus insulin deficiency: which one comes first? The old question revisited. In: Di Mario U, Leonetti F, Pugliese G, et al., editors. Diabetes in the New Millennium. New York: Wiley & Sons 2000; 101-13.
20. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia 2003; 46: 3-19.

Поступила 21/12-2006
Принята к печати 28/12-2006