

Метаболический синдром и значение иАПФ в его терапии: возможности трандолаприла

В.И. Маколкин. Московская медицинская академия им.И.М. Сеченова.

Резюме

В обзоре приводятся данные о современных представлениях о метаболическом синдроме, различных критериях его диагностики, подходах к терапии. Показано, что антигипертензивная терапия с помощью ингибиторов АПФ у таких больных является патогенетически оправданной. При этом подчеркивается, что, благодаря своим важным преимуществам – пролонгированному действию, двойному пути выведения и высокой тканевой специфичности трандолаприл может считаться рациональным выбором антигипертензивной терапии для больных, страдающих метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, ингибитора АПФ, трандолаприл.

Metabolic syndrome and role of ACE inhibitors in its management: focus on trandolapril

V.I. Makolkin. Moscow Sechenov Medical academy

Resume

The review describes modern view in metabolic syndrome, diagnostic criteria and management. ACE inhibitors are shown to be indicated to such patients. Trandolapril due to its significant advantages – long duration of action, dual elimination and high tissue activity can be considered predominantly indicated to patients with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, ACE inhibitors, trandolapril.

Современное понимание патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний предполагает учет расстройств метаболизма, выражающихся в дислипидемии, гиперурикемии, патологии углеводного обмена (начиная от нарушения толерантности к глюкозе, вплоть до развития сахарного диабета 2 типа). Так согласно результатам известного Фрамингемского исследования у больных, имеющих серьезные метаболические расстройства (в частности, сахарный диабет) при сочетании с АГ серьезные сердечно-сосудистые осложнения выявляют в 5 раз чаще, нежели в сопоставимых возрастных группах общей популяции.

Частое сочетание сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, артериальной гипертензии) и метаболических расстройств давно привлекало внимание клиницистов и еще в 1923г. Kylin [1] описал сочетание АГ, гипергликемии и гиперурикемии. В последующем клиницисты не раз обращались к этой проблеме, описывая сочетание АГ и тех или иных расстройств метаболизма, однако, термина, обозначающего подобное сочетание не было. В 1980г. два восточногерманских ученых M.Henefeld и W.Leonhardt [2] предложили термин «метаболический синдром», однако подобное обозначение не сразу приобрело широкое распространение. В последующем в 1988г. в своей Бантингской лекции G.Reaven [3] говорил о синдроме «Х», имея в виду сочетание ожирения, АГ, изменений липидного и углеводного обмена, а в 1989г. N.Karlan [4] выдвинул понятие «смертельный квартет» (сочетание ожирения, АГ, гипертриглицеридемии и сахарного диабета 2 типа). В настоящее время термин «метаболический синдром» используется повсе-

стно и, нет попыток изменить терминологию применительно к упоминаемой патологии.

Критерии метаболического синдрома (МС) неоднократно менялись. Достаточно упомянуть критерии ВОЗ 1999г., критерии Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (EGIR 1999г.), критерии АТР III 2001г. (Adult Treatment Panel III), модифицированные критерии АТР III (ГНИЦ профилактической кардиологии, Москва). Наконец, в 2005г. Международная диабетическая федерация (IDF) предложила критерии, принятые в настоящее время повсеместно. Согласно этим критериям диагноз МС может ставиться, если имеется абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см) и любые два из четырех ниже перечисленных признаков:

- Триглицериды ≥ 155 мг/дл (1,7 ммоль/л) или же проводится гиполипидемическая терапия;
- Холестерин липопротеидов высокой плотности $< 39/50$ мг/дл (1,03/1,29 ммоль/л) для мужчин/женщин, соответственно;
- АД сист ≥ 130 и/или АД диаст ≥ 85 мм рт.ст.
- Уровень глюкозы в плазме ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или раннее выявление СД II типа.

Связь МС и сахарного диабета 2 типа несомненна: при прогрессировании нарушения толерантности к глюкозе (что является составной частью МС) развивается СД 2 типа. Однако, имеется некое различие между этими состояниями: МС при соответствующих лечебных мероприятиях может претерпеть обратное развитие, тогда как СД является необратимым состоянием. СД 2 типа, как правило, сопровождается нарушением жирового

обмена, с другой стороны выделяется «европейский вариант» МС, протекающий без ожирения (и как будто бы не укладывающийся в принятые критерии МС, но, тем не менее, существующий). Не следует забывать и о нарушениях липидного обмена у больных СД, а также то, что 80% больных СД страдает АГ. Кроме того, оба эти состояния (МС и СД) объединяет инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, запускающая весь каскад метаболических и кардио-васкулярных расстройств. В работе Бритова А.Н. [5] приводятся подробные данные о взаимоотношениях МС и СД и делается вывод, что МС не только повышает риск развития СД, но и при наличии АГ, нарушений углеводного, липидного обмена и нарушений гемостаза приводит к повышению риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В этой связи вполне уместно предлагается новый термин - «кардиометаболический континуум» [6] по аналогии с «сердечно-сосудистым континуумом», уже получившим права гражданства.

Метаболический синдром в популяции встречается в 10-24% случаев и более, чем у половины больных сопровождается развитием АГ. Вероятность развития АГ у лиц с избыточной массой тела на 50% выше, нежели у лиц с нормальной массой тела (данные Фрамингемского исследования). Сочетание АГ и метаболических нарушений несет в себе угрозу преждевременной инвалидизации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Так если при СД 2 типа без сопутствующей АГ риск развития ИБС и мозгового инсульта (МИ) повышается в 2-3 раза, хронической почечной недостаточности в 15-20 раз, полной потери зрения в 10-20 раз, то при присоединении АГ риск этих осложнений возрастает еще в 2-3 раза. Таким образом, коррекция АД становится первостепенной задачей в лечении больных МС и СД 2 типа.

Согласно современным представлениям в основе МС лежит инсулинорезистентность с последующим компенсаторным увеличением инсулина в крови (гиперинсулинемия), что вызывает повышение уровня АД посредством нескольких механизмов:

- инсулин повышает активность симпатической нервной системы (СНС);
- инсулин повышает реабсорбцию натрия и воды в проксимальных канальцах почек, что приводит к гиперволемии;
- будучи митогенным фактором, инсулин усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что сужает их просвет и приводит к повышению ОПСС;
- инсулин блокирует активность Na-K-АТФазы и Са-Mg-АТФазы, тем самым увеличивая внутриклеточное содержание Na^+ и Ca^{++} и повышая чувствительность сосудов к действию вазоконстрикторов, что в еще большей степени повышает ОПСС.

Повышение ОПСС приводит к снижению почечного кровотока, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). РААС, по существу, играет исключительно важную роль в следующей цепи событий: «повреждающие факторы Ю оксидативный стресс → эндотелиальная дисфункция → активация РААС → нарушение баланса оксид азота/АТ II → усиление оксидативных реакций → дальнейшее усугубление дисфункции эндотелия → патологические процессы в органах-мишенях».

Связь гиперинсулинемии и повышения АД доказывается еще и фактом большой вероятности развития АГ у здоровых лиц, имеющих гиперинсулинемию [7, 8].

Несомненное участие в прогрессировании АГ при МС вносит дисфункция эндотелия (ДЭ), развивающаяся в условиях инсулинорезистентности и выражающаяся в снижении секреции оксида азота (NO) и повышении секреции мощнейшего вазоконстриктора – эндотелина-1. Придается также значение лептину – гормону, синтезируемому адипоцитами висцеральной жировой ткани. В настоящее время хорошо известно, что уровень лептина тесно коррелирует с величиной индекса массы тела, АД, содержанием ангиотензина и норадреналина плазмы крови.

АГ у больных МС имеет ряд особенностей, которые следует учитывать при назначении антигипертензивной терапии: отсутствие ночного снижения АД (non dippers); высокий уровень пульсового АД; АГ сопровождается тахикардией в покое; гипертрофия миокарда сопровождается концентрическим ремоделированием левого желудочка сердца; высокое ОПСС сочетается с нормальным сердечным выбросом. У больных МС с более выраженными изменениями углеводного обмена (вплоть до развития СД 2 типа) часто отмечаются поражения органов-мишеней в виде уже упоминавшегося ремоделирования левого желудочка, а также микроальбуминурии, поражения сосудов глазного дна, сниженной эластичности и увеличенной жесткости сосудов.

Нормализация АД при МС оправдана не только в связи с неблагоприятным воздействием АГ на органы-мишени, но еще и потому, что АГ, возможно, имеет прямое отношение к формированию МС (а возможно, и СД 2 типа), являясь пусковым моментом в развитии этих состояний. Антигипертензивная терапия, таким образом, может рассматриваться как патогенетическая терапия МС.

Антигипертензивный препарат для таких больных должен отвечать следующим требованиям:

- Механизм действия должен уменьшать реабсорбцию Na^+ и воды, не усиливать дисфункцию эндотелия, не активировать СНС;
- Эффективно контролировать АД в течение суток, улучшая профиль АД;
- Обеспечивать защиту органов-мишеней;
- Не влиять отрицательно на липидный, углеводный, пуриновый обмены (быть метаболически нейтральным).

Подобным характеристикам полностью отвечают ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ). В самом деле, эти препараты обладают широким спектром действия, потенциально «полезным» при нарушениях нейрогормональной регуляции при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе развивающихся и при МС. По современным представлениям иАПФ вызывают не только снижение тканевого и плазменного иАПФ, но также снижают активность симпатико-адреналовой системы (САС) и увеличивают продукцию брадикинина. Снижение деградации брадикинина обуславливает вазодилататорный эффект, повышение продукции оксида азота, простагличина, тканевого активатора плазминогена. Оксид азота, кроме мощной вазодилатации, уменьшает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток (особенно моноцитов,

способных трансформироваться в липидсодержащие макрофаги), а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток – неотъемлемых компонентов атеросклеротического поражения артерий. При АГ (на органном уровне) иАПФ, прежде всего, влияют на выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, являющейся независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. В исследованиях TOMHS [9], CAPPP [10] была убедительно показана способность иАПФ столь же эффективно (как диуретики и β -адреноблокаторы) предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

В настоящее время существует более тридцати оригинальных иАПФ и их генериков, их совершенствование шло по пути создания препаратов с большей специфичностью к тканевому иАПФ и большей длительностью действия. Результатом таких поисков явился препарат трандолаприл (Гоптен) – жирорастворимый иАПФ второго поколения, содержащий в своем составе карбоксильную группу. После всасывания в результате гидролиза трандолаприл превращается в высокоактивный метаболит трандолаприлат. Хотя трандолаприл считается пролекарством, он обладает фармакологической активностью. Важной особенностью фармакокинетики Гоптена является двойной путь выведения: лишь 33% препарата выводится через почки, а 67% – через печень. У больных МС с поражением почек, учитывая высокую вероятность развития гломерулосклероза, данное преимущество Гоптена делает его предпочтительным среди прочих иАПФ.

Важнейшим отличием Гоптена от других иАПФ является длительность подавления активности АПФ. Через 24 ч после однократного приема Гоптена внутри активность АПФ продолжает оставаться на 60% ниже исходного уровня. Гоптен является ингибитором АПФ сверхдлительного действия, поскольку продолжительность его антигипертензивного эффекта значительно превышает 24 ч. Антигипертензивное действие Гоптена остается значительным через 48 ч после приема последней дозы препарата и составляет от 36% до 58% от максимального [11]. Гоптен – наиболее пролонгированный препарат из широко применяющихся на сегодняшний день иАПФ, что подтверждено при сравнении длительности действия данного препарата в дозе 2 мг/сут с эналаприлом в дозе 20 мг/сут [11], квинаприлом 20 мг/сут [12] и периндоприлом 4 мг/сут [13]. Благодаря уникальной длительности действия Гоптен обеспечивает эффективный контроль АД в утренние часы, наиболее «опасные» в отношении развития мозгового инсульта или острого инфаркта миокарда. Это свойство Гоптена также весьма существенно для пациентов, которые могут забыть своевременно принять препарат (это относится как к работающим пациентам, так и лицам пожилого и старческого возраста); даже если пациент пропускает очередной прием препарата, антигипертензивный эффект сохраняется значимо и на следующий день.

В открытом исследовании TRANS [14] назначение 2 мг Гоптена в течение 12 недель 340 больным с избыточной массой тела и АГ ($95 < \text{ДАД} \leq 115$ мм рт.ст.) позволило достичь снижения САД в среднем на 18,6 мм рт.ст. и ДАД на 16,8 мм рт.ст. При этом у больных умень-

шилась масса тела в среднем на 1 кг, значительно снизились общий холестерин, триглицериды и глюкоза сывотки. В другом [15] открытом мультицентровом проспективном исследовании 325 больных с избыточной массой тела (ИМТ у мужчин $> 25,5$ кг/м² и у женщин > 24 кг/м²) с умеренной АГ получали Гоптен в дозе 2 мг/сут. в течение 4 недель. Целевые величины АД (ДАД < 90 мм рт.ст.) были достигнуты в 86% случаев, что сопровождалось снижением общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.

В открытом проспективном исследовании THOR [16] 2871 больной с мягкой и умеренной АГ, гиперлипидемией, ожирением и сахарным диабетом 2 типа (по существу – далеко зашедший в своем развитии МС) получал 2 мг/сут Гоптена однократно. Спустя 28 дней лечения средняя величина АД_{сист} снизилась на 19,7 ($\pm 13,7$) и АД_{диаст} – на 12,6 ($\pm 8,2$) мм рт.ст. Интересно отметить, что спустя 48 час после приема последней дозы препарата АД оставалось на том же уровне (лишнее свидетельство длительного антигипертензивного эффекта трандолаприла). В исследовании [17] было показано, что назначение Гоптена в дозе 2 мг/сут 227 больным АГ и ожирением привело к снижению ДАД на 13 мм рт.ст., что не уступало антигипертензивному эффекту препарата в общей популяции. В масштабном исследовании TRACE [18], в котором наблюдались 1749 больных после инфаркта миокарда и со сниженной функцией ЛЖ (фракция изгнания $\leq 35\%$) была выделена подгруппа больных (719 пациентов), имевших СД 2 типа. Назначение этим больным трандолаприла в дозе 2-4 мг/сут привело к снижению внезапной смерти на 54%, сердечно-сосудистой смертности на 44%, прогрессирования сердечной недостаточности – на 62%.

Представленные данные свидетельствуют о высокой антигипертензивной активности трандолаприла (Гоптена) у больных с метаболическим синдромом, как в изолированном виде, так и в сочетании с более серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями. Весьма существенно, что Гоптен является метаболически нейтральным препаратом, его органопротективный эффект очевиден, а длительность действия повышает приверженность больных к терапии. Антигипертензивная активность Гоптена подтверждается и собственными исследованиями [19]: при лечении 34 больных гипертонической болезнью I и II стадии (классификация ВОЗ) в течение 4 недель Гоптеном в суточной дозе 1-4 мг по данным суточного мониторирования дневные показатели АД_{сист} и АД_{диаст} снизились на 10,9% и 9,4%, а ночные – на 7,3% и 8,8% соответственно. Целевые величины АД были достигнуты у 25 пациентов, у остальных для нормализации АД было необходимо добавление пролонгированного верапамила (Изоптин SR 240) в дозе 120-240 мг. Важно отметить, что у 17 больных в ходе лечения Гоптеном нормализовался нарушенный суточный профиль АД.

Высокая эффективность Гоптена при лечении АГ у больных МС объясняется, прежде всего, его высокой тканевой специфичностью и способностью влиять на патогенетические механизмы МС, в частности, на АГ и инсулинорезистентность. Так в исследовании PEACE [20], проводившемся среди больных со стабильной формой ишемической болезни сердца, в группе больных, по-

лучавших Гоптен, риск развития СД II типа был ниже на 17%. Это обусловлено влиянием Гоптена на тканевые ренин-ангиотензиновые системы (в частности, снижение синтеза ангиотензина II), подавлением высокой активности симпато-адреналовой системы, уменьшением выраженности дисфункции эндотелия, развивающейся в условиях извращенного действия биологически активной субстанции – лептина, вырабатываемого висцеральной жировой тканью.

Таким образом, в настоящее время выделение МС является вполне оправданным (хотя вряд ли можно говорить о его нозологической принадлежности), так как это обращает внимание врача на опасность сочетания нарушения жирового обмена с АГ и нарушениями липидного и углеводного обменов. Антигипертензивная терапия с помощью иАПФ у таких больных является патогенетически обусловленной, о чем подробно говорится и в отечественных публикациях [21, 22], авторы которых имеют практический опыт применения иАПФ при МС. Благодаря своим важным преимуществам – пролонгированному действию, двойному пути выведения и высокой тканевой специфичности Гоптен, безусловно, является рациональным выбором в терапии АГ у больных, страдающих МС.

Литература

1. Kylin E. Studien uber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamie syndrom. *Zentralbl Inn Med* 1923;44:105-127.
2. Henefeld V, Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. *Deutsch Ges Wes* 1980;36:545-51.
3. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
4. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
5. Бритов А.Н., Уметов М.А. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме. Возможности антигипертензивной терапии. *Русский медицинский журнал*. 2005, №26, С. 1713-1720.
6. Артериальная гипертензия: проблемы и решения. *Международный медицинский бюллетень*. 2003, №15.
7. Skarfors ET, Litbell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens* 1991; 9: 217-23.
8. Lissner I, Bengtsson C, Lapidus L et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension* 1992; 20: 797-801.
9. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. Treatment of mild hypertension Study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
10. Hansson L, Lidholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
11. Vaur L, Dutrey-Dupagne C, Bonsac J, et al. Differential effects of missed dose of trandolapril and enalapril on blood pressure control in hypertensive patients. *J Cardvasc Pharmacol* 1995; 26: 127-131.
12. Radauceanu A, Virion JM, Boivin JM et al. Time-effect profile of antihypertensive agents assessed with trough/peak ratio, smoothness index and dose omission: an ambulatory blood pressure monitoring study with trandolapril vs. quinapril. *Clin Pharmacology* 2002; 16: 545-554.
13. Vaur L, Bobrie G, Dutrey-Dupagne C, Dubroca I et al. Short-Term Effect of Withdrawing Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy on Home Self-Measured Blood Pressure in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens* 1998; 11: 165-173.
14. Maarek M, Bensaid J. Efficacy and safety of trandolapril in overweight hypertensive patients [TRANS]. *Annales de Cardiologie et d'Angiologie* 1996; 45: 343-351.
15. Adalet K, Buyukozturk on behalf of TMTS group. Trandolapril in overweight patients with mild-to-moderate essential hypertension; the Turkish multicenter trandolapril study. *Current Therapeutic Research* 1996; 57: 980-988.
16. De la Figueria M, Rodrigues JAS. Duration of trandolapril antihypertensive effect after 24 and 48 hour from last dose. *THOR study. Clin Drug Invest* 1999; 17: 43-50.
17. Pauly NC, Defranchise C. Study of efficacy and tolerance of trandolapril as a single therapy or combined with other antihypertensive agents for long-term treatment of patients with mild or moderate essential hypertension. RU internal report. 1990.
18. Kober L, Torp-Pedersen C on behalf of the TRACE Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Eng J Med* 1995; 333: 1670-1676.
19. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Ренкова Т.В. Клиническая эффективность трандолаприла у больных гипертензивной болезнью. *Кардиология* 2000; 6: 51-54.
20. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2004; 351: 2058-2068.
21. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., Media medica. 2004. с.163.
22. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М., Реафарм. 2004. С. 141.