

Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме

 О.А. Кисляк*, О.Н. Царева**, А.В. Стародубова**

* Кафедра госпитальной терапии Московского факультета РГМУ

** Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета РГМУ

Ожирение и метаболический синдром

В настоящее время в индустриально развитых странах наблюдается “эпидемия” ожирения: ожирение встречается у 20%, а избыточный вес — у 40–60% взрослого населения. С одной стороны, ожирение является следствием современного образа жизни, характеризующегося употреблением жирной и высококалорийной пищи при низкой физической активности. С другой стороны, к ожирению приводят генетические дефекты углеводного и жирового обмена, например, в системе гена, отвечающего за продукцию белка лептина, регулирующего чувство голода, насыщения, количество жировой ткани в организме, а также в системе γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ).

Проспективные эпидемиологические исследования показали, что ожирение является независимым фактором риска **сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)** и смертности от ССЗ. Во Фремингемском исследовании было установлено, что риск ССЗ и смертности от ССЗ прогрессивно возрастает с увеличением массы тела как у мужчин, так и у женщин, причем риск ССЗ начинает повышаться уже при массе тела на уровне верхней границы нормы. В этом же исследовании было показано, что степень увеличения массы тела у людей старше 25 лет прямо коррелировала со степенью риска ССЗ, если же **индекс массы тела (ИМТ)** снижался, то уменьшалась и степень риска ССЗ. Важно и то, что наличие

ожирения увеличивает не только риск ССЗ, но и риск развития **сахарного диабета (СД)** II типа в несколько раз. Ожирение предрасполагает к гиперлипидемии, СД, **артериальной гипертензии (АГ)**, поэтому лица с избыточной массой тела, как правило, имеют несколько факторов риска и особенно неблагоприятный прогноз.

Наибольшее значение имеет **абдоминальное ожирение**. И.Е. Чазова и В.Б. Мычка (2004) подчеркивают, что именно развитие абдоминального ожирения запускает дальнейшие метаболические нарушения. Известно, что жировая клетчатка, локализованная в области сальника и брыжейки, легко подвергается липолизу (например, при стрессе) благодаря высокой плотности на адипоцитах β -адренорецепторов. При этом значительное количество незэтерифицированных жирных кислот по портальной вене поступает в печень, где одним из ведущих путей их утилизации является включение в процесс глюконеогенеза. В результате в кровоток поступает избыточное количество глюкозы и развивается гипергликемия, в ответ на которую снижается метаболизм инсулина печенью, что способствует возникновению гиперинсулинемии. Другой путь утилизации поступающих в печень незэтерифицированных жирных кислот — это синтез триглицеридов. Развивается гиперлипидемия с преимущественным повышением в плазме уровня триглицеридов за счет липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП).



Рис. 1. Связь абдоминального ожирения и метаболических нарушений.

Следствием их метаболизма становится накопление в сыворотке высокоатерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), стимулирующих атерогенез и атеротромбоз. В результате гиперинсулинемии концентрация глюкозы на ранних этапах поддерживается на нормальном уровне. Однако в дальнейшем развиваются нарушение толерантности к глюкозе и СД, являющийся одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ.

Как следствие, при абдоминальном типе ожирения определяется клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий в себя нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе), нарушения жирового обмена (дислипидемия: повышение уровней общего холестерина и триглицеридов при снижении уровня липопротеидов высокой плотности — ЛВП), артериальную гипертензию, гипертрофию миокарда левого желудочка, микроальбуминурию, эндотелиальную дисфункцию, повышение в плазме уровней фибриногена и ингибитора активатора плазминогена-1 (рис. 1). Это сочетание факторов риска получило название **метаболический синдром (МС)**. В настоя-

щее время **критерии метаболического синдрома** определяются рекомендациями Международной диабетологической федерации (МДФ, 2004):

- абдоминальное ожирение — окружность талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см (для лиц европеоидной расы) — в сочетании по крайней мере с двумя признаками;
- концентрация триглицеридов в сыворотке крови ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение по поводу данного нарушения липидного обмена;
- концентрация ЛВП в сыворотке крови <40 мг/дл (1,03 ммоль/л) для мужчин и <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) для женщин или специфическое лечение по поводу данного нарушения липидного обмена;
- артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ;
- гликемия натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный СД II типа.

Подходы к лечению АГ при МС

АГ часто возникает в структуре МС и является основным объектом терапевтических вмешательств при МС. Взаимосвязь АГ с инсулинорезистентностью при МС ши-

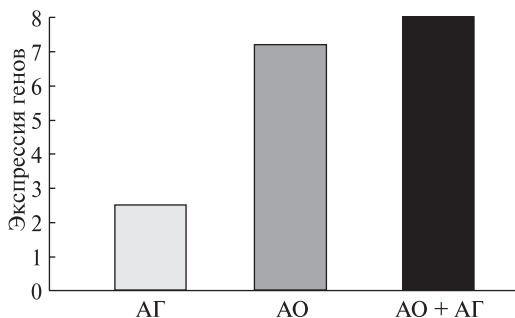


Рис. 2. Экспрессия генов AT_1 -рецепторов ангиотензина II в адипоцитах при АГ, абдоминальном ожирении (АО) и их сочетании (Gorzelnia K. et al., 2002).

роко обсуждается. В развитии АГ при МС важнейшее значение имеет разностороннее влияние инсулинорезистентности и сопутствующих метаболических нарушений на активацию **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**, стимуляцию симпатической нервной системы и задержку воды и натрия.

Основные принципы лечения АГ при МС совпадают с основными принципами антигипертензивной терапии у пациентов с СД, перечисленными в рекомендациях Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (2003):

- немедикаментозные мероприятия (снижение массы тела, ограничение употребления соли) должны проводиться всем пациентам независимо от исходного уровня АД;
- для достижения целевых уровней АД (менее 130/80 мм рт. ст.) в большинстве случаев необходима комбинированная антигипертензивная терапия;
- с целью ренопротективного действия в комбинации для лечения больных СД I типа должны присутствовать **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)**, а у больных СД II типа — **блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)**;
- наличие микроальбуминурии у пациентов с СД является показанием к началу

антигипертензивной терапии независимо от уровня АД, при этом преимущество отдадут препаратам, влияющим на РААС.

Таким образом, важнейшим принципом, который должен соблюдаться при выборе антигипертензивного средства у больных с МС, является назначение **препаратов, блокирующих РААС**. В настоящее время медикаментозное воздействие на РААС можно считать устоявшейся терапевтической методикой, применяемой для лечения АГ и профилактики ССЗ. Как ИАПФ, так и БРА (сартаны) уменьшают эффекты **ангиотензина (АТ) II** и доказали свою действенность в отношении контроля АГ. ИАПФ уменьшают эффекты АТ II путем блокирования последнего этапа превращения АТ I в АТ II, а БРА не препятствуют образованию и циркуляции АТ II, но специфически ингибируют его связывание с AT_1 -рецепторами. Помимо отчетливого гипотензивного эффекта оба эти класса препаратов обладают способностью оказывать органопротективное действие.

История создания БРА связана с уточнением роли различных **рецепторов АТ II**, благодаря чему и появились альтернативные по отношению к ИАПФ подходы к блокаде РААС — через AT_1 -рецепторную систему. В настоящее время известно, что АТ II реализует свои эффекты через два типа рецепторов — AT_1 и AT_2 .

Стимуляция **AT_1 -рецепторов** приводит к вазоконстрикции и повышению АД, реабсорбции натрия в почечных канальцах, увеличению выработки вазопрессина, пролиферации клеток (в том числе миоцитов в сосудах и сердце), т.е. ко всем неблагоприятным эффектам в сердечно-сосудистом континууме. Интерес представляют данные о том, что при абдоминальном ожирении и АГ увеличивается экспрессия генов AT_1 -рецепторов, что, по-видимому, спо-

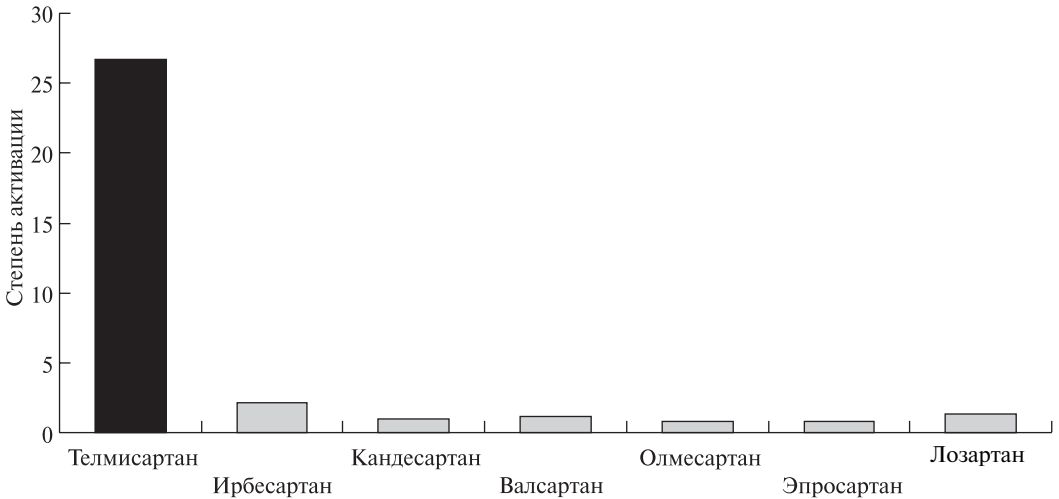


Рис. 3. Активация различными БРА рецепторов PPAR- γ in vitro (Benson S.C. et al., 2004).

способствует усиленной реализации отрицательных эффектов АТ II (рис. 2).

Свойства АТ₂-рецепторов во многом противоположны. Они способствуют дифференцировке клеток, регенерации тканей, апоптозу и, возможно, вазодилатации, подавляют клеточный рост. БРА блокируют только АТ₁-рецепторы при сохранении способности циркулирующего АТ II взаимодействовать с АТ₂-рецепторами, что способствует дополнительным органопротективным эффектам.

Принципиальные отличия БРА от ИАПФ заключаются именно в сохранении функции АТ₂-рецепторов при применении БРА. Именно поэтому БРА заняли ведущее место в ряду антигипертензивных средств во многих странах и с каждым годом получают все более широкое распространение. У этой группы препаратов в ряде клинических исследований (LIFE, RENAAL) продемонстрированы выраженные органопротективные свойства: они способны вызывать значительный регресс поражений органов-мишеней, ассоциированных с МС, таких как гипертрофия левого желудочка и микроальбуминурия.

БРА не только являются эффективными и патогенетически обоснованными средствами для контроля АД при МС, но также способны влиять на другие составляющие МС — нарушения жирового и углеводного обмена. Данный эффект в той или иной мере характерен для большинства БРА. Процесс дифференцировки адипоцитов в большой степени зависит не только от влияния АТ II, но и от активности рецепторов PPAR- γ . Существует гипотеза, что снижение дифференцировки адипоцитов служит причиной СД II типа. Агонисты рецепторов PPAR- γ (пиоглитазон, розиглитазон) известны как стимуляторы дифференцировки адипоцитов, а эти рецепторы являются установленной терапевтической целью при лечении инсулинорезистентности, СД и МС. Препарат из группы БРА телмисартан (Микардис) продемонстрировал способность значительно активировать рецепторы PPAR- γ , причем оказался единственным БРА, способным активировать эти рецепторы в физиологических концентрациях (рис. 3).

Нами проведено исследование эффективности телмисартана (Микардиса) в отношении коррекции АГ и метаболических нарушений у женщин с менопаузальным МС.

Эффективность телмисартана у женщин с менопаузальным МС

Существование у женщин во время и после менопаузы комплекса взаимодействующих между собой метаболических факторов риска позволило исследователям выделить **менопаузальный метаболический синдром**. Менопаузальный МС является одним из вариантов метаболического синдрома, а его причиной служит дефицит эстрогенов, который может приводить к увеличению риска ССЗ у женщин в постменопаузальном периоде.

Нами обследовано 30 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте от 49 до 59 лет (средний возраст $52,2 \pm 3,8$ года) с метаболическим синдромом по критериям МДФ. У всех пациенток наблюдалось естественное течение менопаузы, которая наступила в возрасте 46–55 лет (средний возраст $52,2 \pm 3,0$ года).

Программа обследования, которое проводилось на базе клинко-диагностического центра и стационара клинической больницы

цы МСЧ № 1 АМО ЗИЛ, включала помимо рутинных методов дополнительные инструментальные и лабораторные методы. Масса тела и рост измерялись на медицинских весах со встроенным ростометром, окружность талии и окружность бедер измерялись гибкой сантиметровой лентой. Рассчитывали отношение окружности талии к окружности бедер и ИМТ (отношение массы тела в кг к квадрату роста в м). Избыточная масса тела определялась при ИМТ 25–29,9 кг/м², ожирение — при ИМТ ≥ 30 кг/м². Абдоминальное ожирение диагностировали при окружности талии >80 см. Проводилось суточное мониторирование АД. Лабораторные исследования включали клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (измерялись концентрации общего холестерина, холестерина ЛВП, ЛНП и ЛОНП, триглицеридов, глюкозы натощак), оценивалась микроальбуминурия.

После диагностики МС пациенткам на срок 8 нед назначалась соответствующая диета, затем после проведенного обследо-

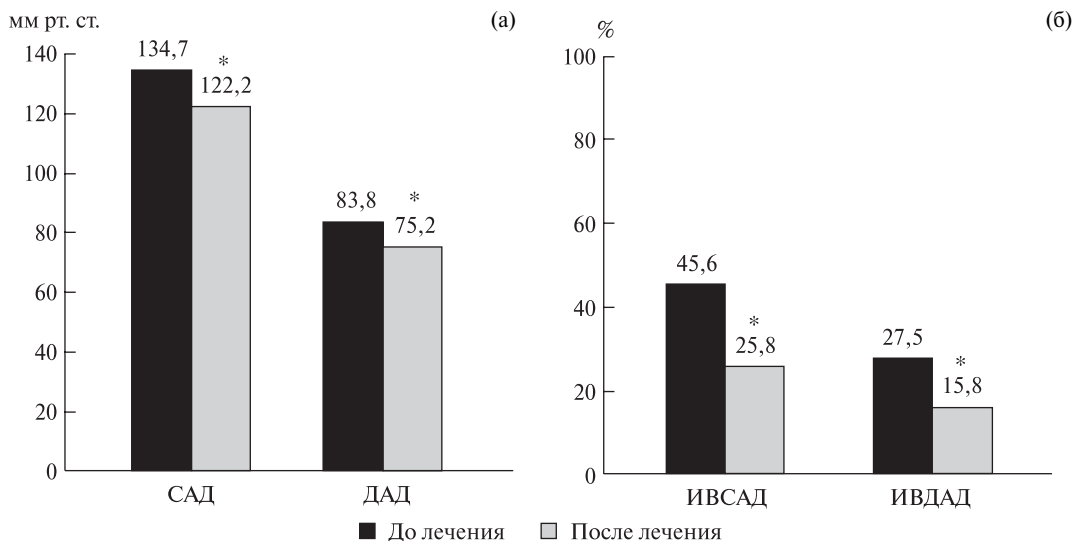


Рис. 4. Динамика показателей АД у пациенток с АГ и МС на фоне лечения телмисартаном. САД — систолическое АД (среднее), ДАД — диастолическое АД (среднее), ИВСАД — индекс времени гипертензии по САД, ИВДАД — индекс времени гипертензии по ДАД. * — динамика достоверна, $p < 0,05$.

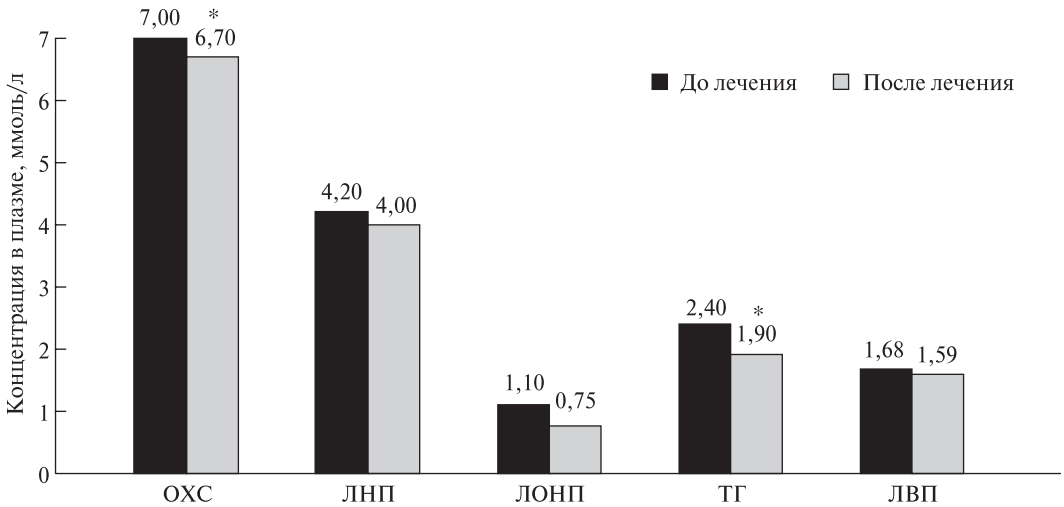


Рис. 5. Динамика показателей липидного обмена у пациенток с АГ и МС на фоне лечения телмисартаном. ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды. * — динамика достоверна, $p < 0,05$.

вания была сформирована группа из 30 пациенток, у которых сохранялись критерии МС. Этой группе был назначен **телмисартан (Микардис)** в дозе 80 мг 1 раз в сутки утром. После 8 нед терапии телмисартаном детальное обследование повторяли.

Было установлено, что телмисартан в дозе 80 мг/сут оказывает значительный **антигипертензивный эффект** у женщин с мягкой и умеренной АГ и менопаузальным МС. Использование телмисартана позволило значительно и достоверно снизить как систолическое, так и диастолическое АД во все периоды суток (рис. 4), что соответствует данным целого ряда исследований о значительной эффективности монотерапии телмисартаном в дозе 80 мг у пациентов с МС и мягкой и умеренной АГ. Значительно снизилась нагрузка давлением по индексу времени гипертензии (см. рис. 4), что особенно важно для предотвращения влияния повышенного АД на состояние органов-мишеней.

Помимо отчетливого антигипертензивного эффекта было выявлено, что у женщин с менопаузальным МС телмисартан оказывает **положительное влияние на мета-**

болические нарушения, особенно на липидный обмен. У пациенток в результате лечения было выявлено достоверное снижение ИМТ (с $33,6 \pm 4,3$ до $32,2 \pm 4,2$ кг/м²) и окружности бедер (со $113,8 \pm 10,3$ до $112,0 \pm 11,0$ см) при относительно стабильной окружности талии. Наибольшее влияние телмисартан оказал на показатели липидного обмена — на уровень общего холестерина, ЛОНП и, что особенно важно, на уровень триглицеридов в сыворотке крови (рис. 5). Если до начала терапии уровень триглицеридов $>1,69$ ммоль/л определялся у 77% пациенток, то через 8 нед лечения телмисартаном уровень триглицеридов сохранялся повышенным только у 45%. Нами не было обнаружено достоверного повышения уровня ЛВП в сыворотке крови (возможно, потому что исходно снижение этого показателя наблюдалось только у 5 пациенток в группе), тем не менее, после лечения сниженный уровень ЛВП ($<1,29$ ммоль/л) определялся лишь у 2 пациенток. Таким образом, в конце периода лечения только у 58% пациенток сохранялись критерии, позволявшие поставить им диагноз МС, причем решающее значение в достижении

таких результатов имело значительное сокращение частоты выявления АГ и гипертриглицеридемии.

Наконец, нами выявлено достоверное и значительное **уменьшение уровня микроальбуминурии** у пациенток с менопаузальным МС, что свидетельствует о выраженном органопротективном действии телмисартана. До лечения средний уровень микроальбуминурии составлял $93,5 \pm 49,5$ мг/л, а через 8 нед лечения практически у всех пациенток он значительно уменьшился, составив в среднем $62,3 \pm 41,3$ мг/л.

Таким образом, нами установлено, что БРА телмисартан (Микардис) у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом не только является эффективным антигипертензивным средством, но также способен положительно влиять на имеющиеся метаболические нарушения (особенно липидного обмена) и оказывать органопротективное действие.

Рекомендуемая литература

- Белосов Ю.Б., Гуревич К.Г. Артериальная гипертензия и ожирение: принципы рациональной терапии // Consilium medicum. 2003. № 9. С. 528–534.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК (второй пересмотр). Приложение к журналу “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”. М., 2004.
- Руководство по артериальной гипертонии / Под ред. Чазова Е.И., Чазовой И.Е. М., 2005.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., 2004.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2003. V. 21. P. 1011–1053.
- Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C.I. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity // Hypertension. 2004. V. 43. P. 993–1002.
- Mallion J.M., Siche J.P., Lacourciere Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension // J. Hum. Hypertens. 1999. V. 13. P. 657–664.
- Sharma A.M., Chetty V.T. Obesity, hypertension and insulin resistance // Acta Diabetol. 2005. V. 42. P. 3–8.
- Unger T. Blood pressure lowering and renin angiotensin system blockade // J. Hypertens. 2003. V. 21. Suppl. 6. P. 3–7.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610.