Т.Е. МОРОЗОВА, д.м.н., профессор, **С.М. РЫКОВА, С.М. ГОНТАРЕНКО,** кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ГБОУ «ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России»

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Метаболический синдром представляет собой чрезвычайно актуальную проблему современной медицины и в силу высокой распространенности, и в силу значимого влияния его компонентов на риск сердечно-сосудистых осложнений. Метаболический синдром не только определяет кардиометаболический риск, но и ассоциируется с поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, причем многие из этих нарушений проявляются даже независимо от наличия артериальной гипертензии. Терапевтическими целями у пациентов с метаболическим синдромом являются, помимо контроля артериальной гипертензии, коррекция инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и воздействие на гормоны жировой ткани.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, терапия

ВВЕДЕНИЕ

Современные принципы ведения больных с артериальной гипертонией (АГ), в соответствии с международными и национальными рекомендациями, предполагают обязательную оценку общего сердечно-сосудистого риска. Используемая сегодня в практике система стратификации риска, наряду с традиционными факторами риска и признаками субклинического поражения органов-мишеней, выделяет в отдельную категорию метаболический синдром (МС), поскольку доказано, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него [1—3]. У больных с АГ и МС сердечно-сосудистый риск всегда оценивается как высокий или очень высокий [4, 5].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) признают МС пандемией XXI в. МС представляет собой чрезвычайно актуальную проблему современной медицины и в силу высокой распространенности, и в силу значимого влияния его компонентов на риск сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность МС колеблется в пределах от 20 до 40%, увеличивается с возрастом и имеет некоторые этнические, половые и возрастные различия. Так, распространенность его среди населения растет по мере увеличения числа лиц с избыточным весом и ожирением. В США избыточный вес и ожирение отмечаются у двух третей населения, при этом у четверти населения отмечаются признаки МС. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, позволяют предположить, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеет избыточную массу тела и 25% — ожирение [6, 7]. Самая высокая частота МС после 60 лет, однако в настоящее время МС все чаще встречается и среди подростков [8].

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МС

Для практикующего врача чрезвычайно важно своевременно обратить внимание на эту категорию пациентов, диагностировать МС и назначить обоснованную, рациональную фармакотерапию.

Различные медицинские школы и сообщества разрабатывают свои критерии диагностики МС. Так, существуют критерии Американской ассоциации

сердца (АНА), ВОЗ, Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ), Международной федерации диабета (IDF). В нашей стране принято придерживаться критериев, разработанных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [9], согласно которым основным (облигатным) критерием МС является центральное (абдоминальное) ожирение — окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Помимо этого выделены дополнительные критерии, такие как:

- артериальная гипертония (АД ≥ 130/85 мм рт. ст.);
- уровень триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л;
- уровень ХС ЛПВП < 1,04 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак ≥ 6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах ≥ 7,8 и ≤ 11,1 ммоль/л).

Для постановки диагноза МС необходимо наличие у пациента центрального ожирения и как минимум двух дополнительных критериев. Сочетание двух дополнительных (помимо ожирения) компонентов МС встречается у 25,8% мужчин и у 21,9% женщин, причем у большинства из них одним из дополнительных критериев является АГ [10]. Наличие трех компонентов МС встречается реже — у 12,1% мужчин и 11,9% женщин. Частота встречаемости в популяции полного кластера компонентов МС является достаточно низкой и составляет в среднем 3,0% у мужчин и 3,4% у женщин. Однако важно учитывать, что риск сердечно-сосудистых осложнений одинаково высок как при полном наборе компонентов МС, так и при наличии даже всего двух дополнительных критериев. Это еще раз подчеркивает важность тщательного углубленного обследования пациентов с избыточным весом и оценки у них сердечно-сосудистого риска [3], что является необходимым для выбора адекватной комплексной фармакотерапии, направленной как на коррекцию повышенного уровня АД, так и на оптимальную коррекцию всех имеющихся метаболических нарушений.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МС

Сегодня уже ни у кого не вызывает сомнения, что проблема МС выходит далеко за рамки только тех критериев, которые определяют как таковое его наличие. За последние годы значительно расширились наши представления о клинических проявлениях МС [11, 12].

По данным метаанализа крупных исследований, МС не только определяет кардиометаболический риск, но и ассоциируется с поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, причем многие из этих нарушений проявляются даже независимо от наличия АГ [13].

Главными целями лечения больных ожирением следует считать снижение массы тела, хороший метаболический контроль, достижение оптимального уровня АД, нормализацию ночного дыхания и в целом предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

В качестве одного из проявлений МС в настоящее время рассматривают поражение почек. Инсулинорезистентность, являясь неотъемлемым компонентом МС, взаимосвязана с почечной дисфункцией. Так, встречаемость хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с МС в 1,64 раза выше, чем у пациентов без МС [14, 15], при этом МС является значимым фактором риска развития ХБП для пациентов моложе 60 лет [16]. Существенный вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний вносит микроальбуминурия (МАУ), которая является, по сути, интегральным маркером кардиоренальных взаимоотношений и наличие которой является проявлением нарушенной функции эндотелия [17].

Большое внимание в последние годы стали уделять еще одной проблеме, неразрывно связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, — наруше-

ниям когнитивных функций. Когнитивные нарушения (КН) являются неотъемлемым спутником наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которые, в свою очередь, ухудшают течение и прогноз самих сердечно-сосудистых заболеваний. В основе КН лежат нарушения наиболее сложных функций головного мозга, ответственных за социальную адаптацию человека и реализацию познавательных процессов. К ним относятся гнозис, мышление, память, речь, праксис и внимание. Именно эти функции обеспечивают процессы рационального познания и адекватного взаимодействия с окружающим миром. Расстройства этих функций могут проявляться нарушением внимания, неспособностью к сосредоточению, снижением активности и пр.

МС в значительной степени способствует нарастанию проявлений КН и формированию деменции. Неблагоприятное влияние на деятельность мозга могут оказывать все клинические составляющие МС, но прежде всего АГ, ожирение и гипергликемия. При наличии множественных проявлений МС, особенно при полном сочетании его компонентов, риск нарушения когнитивных функций существенно возрастает. В ряде исследований показано, что во многом это определяется ключевым элементом МС — инсулинорезистентностью [18]. Об этом свидетельствуют и данные, показавшие, что у всех больных с МС имели место различной степени выраженности КН [19].

По степени выраженности КН подразделяются на легкие, умеренные и тяжелые. Легкие КН не влияют на повседневную деятельность, при них наблюдается эпизодическая забывчивость, легкие трудности концентрации внимания, утомляемость при длительной и напряженной умственной работе. При умеренных КН отмечается постоянная забывчивость, отчетливые трудности концентрации внимания, быстрая утомляемость при обычной умственной нагрузке. На этой стадии КН происходящее с больным обращает на себя внимание как самого пациента, так и окружающих его людей, однако, несмотря на затруднения в некоторых ситуациях, пациент не лишен независимости и самостоятельности. При тяжелых КН у больного появляются значительные трудности в повседневной деятельности, профессиональной и социальной сфере. На этой стадии КН у больных уже развивается деменция (слабоумие) и нарушаются высшие корковые функции: память, мышление, ориентировка, понимание, счет, способность к обучению, язык и суждение. Этим объясняется частичная или полная зависимость пациента от посторонней помощи [20].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МС

При выборе тактики ведения больного с МС важно помнить, что это практически всегда больной с высоким или даже очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [4]. Терапевтическими целями в данном случае являются, помимо контроля АГ, воздействия на сопутствующие клинические проявления. Это предполагает и коррекцию инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, и воздействие на гормоны жировой ткани, функцию почек, когнитивные функции и пр.

Таблица 1. Терапевтические цели при лечении больных с АГ в сочетании с МС

– контроль АГ;
– коррекция инсулинорезистентности;
– коррекция эндотелиальной дисфункции;
– коррекция дислипидемии;
– коррекция нарушений углеводного обмена;
– воздействие на гормоны жировой ткани;
– воздействие на функцию почек;
– воздействие на когнитивные функции и пр.

При выборе конкретного лекарственного средства (ЛС) из имеющегося арсенала антигипертензивных препаратов надо стремиться следовать принципам персонализированной медицины, ориентированной на максимальное сближение возможностей лекарства и потребностей пациента. Для того чтобы обеспечить наибольшее соответствие терапии конкретному пациенту, необходимо учитывать современные достижения молекулярной биологии, проливающие свет на патофизиологические особенности возникновения и прогрессирования АГ в конкретной клинической ситуации.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АГ ПРИ МС

В настоящее время известно, что МС характеризуется увеличением массы висцерального (абдоминального) жира, дисфункцией жировой ткани, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Увеличение объемов адипоцитов и инфильтрация жировой ткани макрофагами приводят к высвобождению провоспалительных цитокинов и способствуют развитию резистентности к инсулину. Инсулинорезистентность является основным посредником проявлений МС [21].

Накопление адипоцитов происходит в разных областях организма, однако исследования продемонстрировали, что отложение жира в области живота (по центральному, абдоминальному типу, т. е. в висцеральной жировой ткани) имеет важные метаболические последствия [22]. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, хорошо иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β-адренорецепторов (особенно β_3-типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность α_2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период), обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение.

Адипоциты вырабатывают более 50 различных цитокинов (адипокинов) [23, 24], участвующих в развитии многих взаимосвязанных патологических процессов, таких как резистентность тканей к инсулину, дисфункция эндотелия, атеросклероз. Развитие сердечно-сосудистых осложнений обусловлено тем, что у лиц, страдающих МС, увеличивается предрасположенность к тромбообразованию за счет повышения активности активатора плазминогена и уровня адипокинов, а также отмечается развитие эндотелиальной дисфункции, повышение уровня маркеров хронического воспаления.

ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛС ПРИ МС

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС должны быть направлены на основные патогенетические звенья МС. Главными целями лечения больных ожирением следует считать снижение массы тела, хороший метаболический контроль, достижение оптимального уровня АД, нормализацию ночного дыхания и в целом предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

С патогенетической точки зрения наиболее обоснованным является назначение ЛС, блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а именно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), которые занимают лидирующие позиции во всех современных рекомендациях по АГ и МС.

Назначение этих классов препаратов больным АГ в сочетании с МС является патогенетически обоснованным и оправданным, т. к. ангиотензин II является ключевым медиатором в механизмах реализации АГ. Он оказывает воздействие посредством специфических G-протеинсвязанных рецепторов — АТI и АТII. Рецепторы АТI опосредуют процессы сужения сосудов, сосудистой пролиферации и воспаления, тогда как рецепторы АТII — процессы расширения сосудов, способствуют индукции апоптоза и подавляют пролиферацию. Результаты ряда исследований показывают, что при использовании ИАПФ, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (периндоприл, каптоприл), отмечается более низкий риск развития когнитивных расстройств [25].

В ряде работ, в т. ч. в наших исследованиях, показана эффективность ИАПФ у больных с различными проявлениями МС, и в частности благодаря целенаправленному воздействию на активность адипокинов, имеющих значение в развитии хронического воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции [26, 27].

Назначение высокоселективных β_1-адреноблокаторов, таких как метопролол, бисопролол, небиволол, для лечения АГ при МС патогенетически оправданно, т. к. в генезе АГ определенную роль играет активация симпатической нервной системы. Небиволол (Небиволол-Тева), помимо высокой β_1-селективности, обладает очень важным дополнительным преимуществом — стимулирует выработку эндогенного оксида азота — мощного вазодилататора, поэтому небиволол можно считать одним из наиболее предпочтительных β-адреноблокаторов для лечения пациентов с метаболическим синдромом [27].

Бисопролол (Бисопролол-Тева), имея два пути элиминации: почечную экскрецию и печеночный метаболизм, может применяться у больных с сопутствующим поражением печени и почек, пожилых пациентов, а также обуславливает низкую вероятность взаимодействия с другими ЛС. Высокая кардиоселективность бисопролола (более чем в 3 раза превосходящая селективность метопролола сукцината) обеспечивает безопасность применения препарата даже у пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких. По своей антигипертензивной активности бисопролол не только не уступает другим β_1-блокаторам, но и по ряду показателей превосходит их.

Среди антигипертензивных средств, влияющих на состояние когнитивной среды при АГ, заслуживают внимания антагонисты кальция (АК). Антигипертензивная эффективность АК сочетается с их метаболической нейтральностью — при долгосрочном применении они не вызывают изменений водно-электролитного баланса, не влияют на липидный профиль, на углеводный и пуриновый обмен. Наряду с выраженным антигипертензивным действием АК обладают рядом благоприятных фармакологических свойств: оказывают антиангинальное, кардиопротективное, ренопротективное и атерогенное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов [28].

Анализ доказательной базы в отношении разных АК при назначении больным АГ свидетельствует о самостоятельном нейропротективном эффекте, включая профилактику деменции. АК пролонгированного действия являются препаратами выбора при лечении АГ, ассоциированной с сосудистыми заболеваниями мозга. Это было продемонстрировано в таких крупных и хорошо известных исследованиях, как ALLHAT, INSIGHT, STOP-2, SYST-Eur, PREVENT, VALUE, и др. В ряде исследований были показаны преимущества АК (исрадипин и верапамил) перед диуретиками в плане профилактики когнитивных нарушений и мозгового инсульта. Современные АК считаются одним из приоритетных классов препаратов в лечении и профилактике когнитивных расстройств у больных АГ с высоким риском цереброваскулярных осложнений.

Таким образом, необходимость коррекции АГ для предупреждения КН не вызывает сомнений, но оптимальные параметры терапии с этой точки зрения пока еще не определены. Более того, следует помнить о том, что резкое снижение давления вследствие излишне агрессивной гипотензивной терапии у пациента с дисфункцией мелких сосудов и двусторонним грубым стенозом сонных артерий может усугубить повреждение мозга [29].

Задачей будущих исследований является выработка дифференцированного подхода к коррекции гипертензии у пациентов с разной выраженностью когнитивных нарушений, а также выбор оптимальной группы сердечно-сосудистых препаратов, которые способны максимально минимизировать риск церебрально-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, очевидна необходимость раннего выявления факторов метаболического и сердечно-сосудистого риска в популяции и, соответственно, раннего медикаментозного лечения. Препаратами выбора у больных МС при необходимости коррекции повышенного уровня АД с точки зрения органопротективных эффектов являются ИАПФ, кардиоселективные β-адреноблокаторы и антагонисты кальция, характеризующиеся еще и метаболической нейтральностью.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.