

Спорные вопросы в лечении артериальной гипертензии при метаболическом синдроме

 И.В. Егоров

*Институт дополнительного профессионального образования
Российского университета дружбы народов*

Обсуждаются проблемы лечения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. Подробно рассматриваются показания и противопоказания к применению β -адреноблокаторов у пациентов с метаболическим синдромом, снижение нежелательных эффектов и повышение клинической эффективности современных селективных β -адреноблокаторов для лечения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом, особенно в комбинации с гидрохлортиазидом, а также вопросы метаболической безопасности.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, Конкор, гипотиазид, Лодоз.

Проблемы диагностики и лечения **метаболического синдрома (МС)** и **артериальной гипертензии (АГ)** не теряют своей актуальности. Эти проблемы, описанные еще Г.Ф. Лангом, М.П. Кончаловским и Е.М. Тареевым, впоследствии были более четко сформулированы в описании МС G.M. Reaven.

Как известно, в основе МС лежит инсулинорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия. Поэтому единственным способом патогенетической коррекции всех звеньев МС является использование метформина, созданного в Нидерландах еще в 1957 г. и выпущенного в том же году под названием Глюкофаж. Согласно результатам исследования UKPDS, применение Глюкофажа у пациентов с **сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ)** привело к уменьшению частоты развития всех сердечно-сосудистых осложнений на 30% (в том числе инфаркта миокарда на 39%), а смертности от всех причин — на 36%. Такой эффект был достигнут благодаря влиянию

препарата на углеводный и липидный обмен, фибринолиз и уровень **артериального давления (АД)** за счет преодоления инсулинорезистентности. Поэтому действие Глюкофажа (который, кстати, дешевле некоторых своих генериков, например Сиофора) направлено на корневую проблему МС в целом. Однако лечение АГ у пациентов с МС приходится рассматривать как самостоятельную задачу. Существует мнение, что препаратом первого выбора при МС является моксонидин, но тем не менее многие врачи по-прежнему относят его к резервным препаратам. Более рациональным подходом представляется использование блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Отдельного анализа заслуживает возможность применения **β -адреноблокаторов (БАБ)**. Для лечения ССЗ БАБ используются довольно часто. Классификация БАБ достаточно сложна. Их различают по избирательности связывания с β -рецепторами (неселективные β_1 - и β_2 -адреноблокаторы и селективные β_1 -адреноблокаторы) и наличию внутренней симпатомиметической активности. Некоторые БАБ обладают ва-

Контактная информация: Егоров Илья Вадимович, ilegor@mail.ru

зодилатирующими свойствами, опосредованными блокадой α_1 -адренорецепторов (карведилол, лабеталол), стимуляцией β_2 -рецепторов (целипролол) или механизмами, не зависящими от адреноблокады (небиволол, буциндолол). Кроме этого, БАБ делятся на липофильные и гидрофильные.

Несмотря на появление всё новых препаратов, практикующий врач зачастую распространяет на них в значительной мере устаревшие представления, полученные еще в вузе или в первые годы работы. В настоящее время общепринято, что БАБ не просто допустимы, но и показаны при лечении хронической сердечной недостаточности.

Один из распространенных стереотипов звучит так: “БАБ негативно влияют на метаболические показатели”. Действительно, первые представители этой фармакологической группы имеют ряд нежелательных эффектов. В частности, они способствуют повышению гликемии натощак, а также уровня гликозилированного гемоглобина и инсулинорезистентности, могут пролонгировать индуцированную инсулином гипогликемию и маскировать ее симптомы. Препараты этой группы также повышают уровень триглицеридов и снижают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, вызывают увеличение массы тела.

Между тем совершенно точно установлено, что на фоне инсулинорезистентности активируется симпатoadреналовая система. Гиперинсулинемия стимулирует секрецию кортикотропин-релизинг-гормона, который способствует развитию дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводя к повышенной симпатической активности. Такая активация приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, повышению сердечного выброса, пролиферации гладкомышечных клеток меди, фибробластов, избыточному синтезу коллагена и сужению просвета со-

судов, что ведет к повышению общего периферического сосудистого сопротивления.

У женщин частота АГ возрастает с наступлением менопаузы, что является одним из наиболее важных, но модифицируемых факторов риска развития ССЗ. Патогенез постменопаузальной АГ имеет свои особенности: важную роль в нем играет не только снижение уровня эстрогенов и прогестерона и нередкая на этом фоне гиперандрогения, но и повышение плазменного уровня норадреналина. Изменения гормонального фона, способствующие гиперактивности как симпатoadреналовой, так и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводят к развитию АГ и ожирения абдоминального типа, что в сочетании с нарушениями метаболизма углеводов и липидов вызывает оксидативный стресс и дисфункцию эндотелия.

Высокая симпатическая активность не только вносит свой вклад на ранних стадиях развития АГ, но и способствует формированию сердечно-сосудистого риска в будущем. Всё это обуславливает необходимость обсуждения БАБ в числе целесообразных препаратов. Благодаря появлению карведилола и бисопролола нежелательные метаболические эффекты, присущие первому поколению БАБ, сведены к минимуму.

Таким образом, МС уже не является противопоказанием для назначения современных БАБ. Проведено немало международных исследований, подтверждающих безопасность Конкора (бисопролол) у пациентов с **сахарным диабетом (СД)**.

В ставшем классическим многоцентровом исследовании ВІР из 2723 пациентов с СД 2-го типа треть получала бисопролол. За 3 года общая смертность уменьшилась на 44%, а смертность от ССЗ — на 42%. Бисопролол не оказывал негативного влияния ни на чувствительность к инсулину, ни на метаболизм глюкозы.

Оценивая концентрацию глюкозы крови спустя 2 ч после приема Конкора (терапия в течение 2 нед) или плацебо, H.U. Janka et al.

не выявили достоверных различий в изменении уровня глюкозы и сделали вывод о том, что на фоне лечения бисопрололом у пациентов с СД не наблюдается гипогликемии и не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических средств. В исследовании CIBIS-II Конкор у пациентов с СД способствовал появлению тенденции к снижению риска смерти.

Необоснованным является также мнение, что БАБ не только противопоказаны при атеросклерозе артерий нижних конечностей, но и усугубляют степень дислипидемии. Однако согласно результатам нескольких исследований, селективные БАБ повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и препятствуют перекисному окислению липидов. Это в полной мере относится к бисопрололу. Данные литературы свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на липидный спектр у пациентов, принимающих Конкор в течение длительного времени. Согласно данным клинических исследований по изучению влияния бисопролола на периферический кровоток, применение даже максимальных доз Конкора не оказывало влияния на диаметр брахиоцефальных и сонных артерий и параметры периферического кровотока. Показатели функции почек также не претерпевали изменений в результате применения бисопролола. При достаточно выраженном гипотензивном эффекте и нейтральном воздействии на показатели углеводного обмена и уровень холестерина достоверно снижалось содержание триглицеридов.

Дополнительным критерием для характеристики МС может служить оценка показателей провоспалительного статуса в сыворотке крови. Связь провоспалительных цитокинов, белков острой фазы и лептина с основными клинико-лабораторными характеристиками МС может помочь в разработке дополнительных диагностических критериев. У пациентов с МС содержа-

ние фактора некроза опухоли α , С-реактивного белка и лептина в сыворотке крови имеет достоверную сильную прямую связь с индексом инсулинорезистентности, что может служить информативным критерием для ее косвенной оценки и контроля адекватности терапевтических вмешательств. Бисопролол не только не имел негативных метаболических эффектов, но и продемонстрировал превентивное действие на провоспалительное состояние (снижение уровня фактора некроза опухоли α).

Остается открытым еще один вопрос: можно ли применять тиазидные диуретики в составе комбинированной терапии АГ при МС? Опыт крупных клинических исследований свидетельствует о том, что для достижения целевого уровня АД подавляющему большинству пациентов (ALLHAT – 62%, STOP-Hypertension – 66%, INVEST – 80%, LIFE – 92%) требуется назначение двух и более антигипертензивных препаратов. Следует учитывать, что результаты таких авторитетных исследований, как ASCOT, ACCOMPLISH, TRAVEND и STAR, не подтверждают преимуществ тиазидсодержащих комбинаций по сравнению с комбинациями, не содержащими тиазидных диуретиков, в отношении метаболической безопасности. Однако, во-первых, ни в одном из исследований не были исключены пациенты с исходной дислипидемией, ожирением, СД, во-вторых, в трех из них гидрохлортиазид использовался в “метаболически скомпрометированной” дозе 25 мг, и в-третьих, в исследовании ASCOT гидрохлортиазид сочетался с атенололом и сравнивался с комбинацией амлодипина и периндоприла, что заведомо предопределяло некорректный результат.

Переходя к вопросу метаболической безопасности гидрохлортиазида, часто используемого в антигипертензивной терапии, следует отметить, что в исследовании, в котором анализировалось влияние диуретиков на углеводный и минеральный

обмен в зависимости от дозы препарата, убедительно доказано: метаболически нейтральной в отношении уровня глюкозы крови является лишь доза гидрохлортиазида 6,25 мг. Малые дозы гидрохлортиазида и тиазидоподобных диуретиков не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Кроме того, уменьшение экскреции кальция на фоне длительного применения этих препаратов является положительным моментом в лечении женщин постменопаузального возраста, страдающих АГ.

Клиническая практика свидетельствует, что комбинированная тиазидсодержащая антигипертензивная терапия позволяет одновременно воздействовать на большее количество самых различных звеньев патогенеза АГ, в частности на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержку жидкости. Следствием этого является увеличение эффективности лечения на 20–30% по сравнению с монотерапией. При этом сокращается время подбора терапии, существенно повышается приверженность пациентов к лечению и снижается его стоимость. Использование метаболически нейтральной дозы тиазидных диуретиков делает целесообразным и обоснованным применение комбинации БАБ + диуретик в лечении пациентов с АГ (в том числе в начале терапии, а также у лиц с метаболическими нарушениями). Такой эффективной комбинацией является сочетание бисопролол (2,5; 5; 10 мг) + гидрохлортиазид (6,25 мг) – препарат Лодоз.

Очевидно, что такая маленькая доза гидрохлортиазида сама по себе не имеет собственной гипотензивной активности. Но ее

добавление к бисопрололу в зависимости от его дозы усиливало эффект БАБ в 2 раза и более. Показано, что бисопролол 2,5 мг в комбинации с дозой 6,25 мг гидрохлортиазида оказывает более выраженный антигипертензивный эффект, чем монотерапия бисопрололом в дозе 10 мг. Аддитивный эффект комбинации препаратов наблюдался при всех дозах бисопролола, сохранялся в течение 24-часового междозового интервала, был стабильным и не зависел от возраста, пола, расы пациентов и их статуса курения.

Таким образом, использование селективных БАБ, в частности бисопролола, не только не противопоказано у пациентов с АГ на фоне “смертельного квартета” (сочетание СД, ожирения, АГ и ишемической болезни сердца), но и имеет несомненное патогенетическое обоснование. Кроме того, адекватный контроль АД в течение суток при однократном приеме, удобная “линейка” доз, невысокая стоимость и, что, пожалуй, является самым важным, уменьшение частоты и выраженности побочных эффектов как за счет снижения дозы препаратов, так и за счет нивелирования нежелательных эффектов друг друга являются важнейшими преимуществами низкодозовой комбинации бисопролола и гидрохлортиазида. Лодоз можно использовать в качестве стартовой терапии и альтернативы монотерапии как у пациентов с изолированной систолической АГ, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью, так и у пациентов с МС, подагрой и СД.

Treating Arterial Hypertension in Patients with Metabolic Syndrome

I.V. Egorov

The article deals with the treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. The article focuses on indications and contraindications in the use of β -blockers, reducing adverse effects and improving clinical efficacy of modern selective β -blockers especially in combination with hydrochlorothiazide and metabolic safety.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, Concor, hypothiazide, Lodoz.