

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭНДОКРИНОЛОГА И КАРДИОЛОГА

В рамках XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 3-7 апреля 2006 г.) в день открытия, 3 апреля, состоялся научный симпозиум «Метаболический синдром с точки зрения эндокринолога и кардиолога», посвященный современным аспектам диагностики и лечения метаболического синдрома (МС). Этот симпозиум, организованный при поддержке компании «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ», был предназначен для кардиологов, эндокринологов и терапевтов.

Симпозиум проходил под председательством Чазовой И.Е. (доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела системных гипертензий Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ). Основные докладчики: Мычка В.Б. (доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ) — «Метаболический синдром: новая «эпидемия» XXI века»; Чазова И.Е. — «Современные подходы к лечению артериальной гипертензии при метаболическом синдроме»; Демидова И.Ю. (доктор медицинских наук, профессор, зав. каф. диabetологии и эндокринологии ФППО Российского государственного медицинского университета) — «Современные подходы к коррекции инсулинорезистентности при метаболическом синдроме».

В своем докладе Мычка Виктория Борисовна охарактеризовала проблему ожирения, «как неинфекционную эпидемию XXI века». По данным ВОЗ, 30% населения планеты страдает от избыточной массы тела, и ежегодно количество людей, пополняющих их ряды, увеличивается: на 16,8% среди женщин и на 19,9% среди мужчин. Исследователями прогнозируется рост числа больных ожирением каждые 10 лет на 10%. При наличии ожирения вероятность развития артериальной гипертензии (АГ) на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. На каждые лишние 4,5 кг систолическое артериальное давление повышается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. — у женщин.

Были особо отмечены результаты исследования ЭКО (открытое рандомизированное исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии иАПФ у больных ожирением и АГ, 2003). Исследование показало, что ожирение может являться причиной развития АГ и сахарного диабета (СД): АГ

в 70% случаев выявлялась у лиц с ожирением через 5 лет после увеличения массы тела; СД, в среднем, через 8 лет. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у этой группы пациентов наблюдали в 2-4 раза чаще, инфаркт миокарда (ИМ) — в 6-10 раз, а увеличение общей смертности у больных МС — выше в 2,5 раза.

Докладчик подробно остановилась на этиологии и патогенетических механизмах развития МС. В этиологии МС большое значение имеют:

- генетическая предрасположенность;
- чрезмерное употребление пищи;
- низкая физическая активность.

По данным исследования ЭКО, у больных МС родственники первой линии в 17% случаев страдали СД 2 типа, в 72% — ожирением и в 78% — АГ. Чрезмерное употребление пищи, особенно жирной (основного источника калорий), обычно приводит к абдоминальному, центральному типу ожирения, который ассоциируется с развитием СД 2 типа. Согласно результатам того же исследования, среди российских больных обнаружены следующие пищевые привычки, ведущие к нарушению обмена и способствующие развитию ожирения:

- 80% больных употребляли животные жиры, использовали сливочное масло для приготовления пищи;
- 60% — ели бутерброды со сливочным маслом;
- 57% — перекусывали;
- 57% — ели за компанию, даже если не хотели;
- лишь 29% из опрошенных больных обращают внимание на калорийность продуктов при их покупке.

В патогенезе МС в качестве первопричины дальнейшего развития заболевания рассматриваются инсулинорезистентность (ИР), ожирение и АГ.

ИР — это механизм, который был когда-то защитной реакцией, присущей человеческому организму, способствующей накоплению углеводов и жиров в период избытка пищи. В периоды голода эти запасы постепенно расходовались, что способствовало выживанию людей и препятствовало развитию ожирения. В современных условиях (переедания и гиподинамии), этот механизм утратил свою компенсаторную функцию и превратился в патологический.

В основе процесса ИР лежит снижение действия инсулина, но, когда он не выполняет свою непосредственную функцию утилизации глюкозы в крови, то

поджелудочная железа усиливает выработку инсулина, что, приводит к тому, что уровень гликемии повышается, развивается гиперинсулинемия (ГИ), а в дальнейшем — и абдоминальное ожирение.

В настоящий момент к критериям диагностики МС относят (диагноз выносится при наличии 2-х и более признаков):

- абдоминальное ожирение (окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин);
- артериальную гипертензию (АД >130/85 мм рт.ст.);
- гипергликемию (глюкоза > 6,1 ммоль/л);
- дислипидемию, повышение уровня ТГ >1,7 ммоль/л, снижение холестерина ЛПВП <1,2 ммоль/л у женщин и <1,0 ммоль/л у мужчин.

Лечение пациентов с МС должно быть комплексным, включая обязательное снижение массы тела немедикаментозными методами — низкокалорийная диета, повышение физической активности. При наличии ожирения, без явных признаков нарушения углеводного и липидного обменов и АГ среднего риска в течение 3-6 мес можно обойтись без антигипертензивной терапии — необходимо лечить ожирение и корректировать метаболические нарушения. Немедикаментозные мероприятия могут привести не только к снижению веса и улучшению метаболических показателей, но и к снижению уровня АД (доказано в исследованиях ЭКО, МИНОТАВР, АПРЕЛЬ).

Показания к началу медикаментозной терапии:

- Индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м²;
- ИМТ <27 кг/м², но при наличии сочетания абдоминального ожирения и наследственной предрасположенности к СД, АГ.

В медикаментозной терапии у больных МС желательно отдавать предпочтение препаратам, повышающим чувствительность к инсулину. К данной группе относятся метформин и тиазолидиндионы. Для терапии АГ при МС могут использоваться препараты и разных групп антигипертензивных средств. В настоящее время предпочтение отдается иАПФ и блокаторам АТ-рецепторов (т.к. в патогенезе МС большое значение имеет повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы, иАПФ улучшают углеводный и липидный обмен, функцию эндотелия сосудов, микроциркуляцию в головном мозге, а также уменьшают гипертрофию миокарда, снижают микроальбуминурию); бета-адреноблокаторам (ББ), которые являются препаратами первой линии у больных МС и СД, так как у этой категории пациентов отмечается повышенная активность симпатической нервной системы. Назначение ББ с низкой кардиоселективностью всегда было проблемой из-за их негативного влияния на углеводно-липидный обмен, поэтому ББ должны быть метаболически нейтральными и обладать кардиопротективными свойствами (как препа-

рат Небилет (небиволол), компании «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ»). Диуретики также показаны при АГ у больных МС и СД при задержке натрия и жидкости в патогенезе заболевания. Необходимо отметить, что все препараты этой группы негативно влияют на углеводно-липидный обмен. Применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у лиц молодого возраста без СД и даже без МС через 5-6 лет может привести к развитию СД, у пожилых пациентов уже через 1-2 года на фоне применения этих лекарственных средств может развиваться СД. В случае назначения диуретиков больным с СД отмечается ухудшение контроля гликемии через несколько дней после начала приема. Единственными метаболически нейтральными диуретиками признаны индапамид и индапамид-ретард. Препараты центрального действия также показаны больным с МС, они положительно влияют на повышенную активность СНС, липидный обмен и функцию эндотелия, повышают чувствительность тканей к инсулину. Антагонисты кальция (АК) как дигидропиридинового, так и недигидропиридинового ряда, активно используются в терапии АГ при МС. Особенно метаболически нейтрален препарат дилтиазем (компания «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ» выпускает его пролонгированную лекарственную форму — Алтиазем РР).

В качестве препарата, корректирующего основное звено патогенеза МС — инсулинорезистентность, назначается Сиофор (метформин), компания «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ». Действие препарата направлено на увеличение чувствительности к эндогенному инсулину, но не путем его гиперсекреции, а за счет периферических механизмов — повышения утилизации глюкозы, увеличения количества молекул-переносчиков глюкозы, снижения глюконеогенеза в печени, благодаря чему понижается уровень инсулина. Этот процесс, в конечном счете, приводит не только к восстановлению углеводного обмена, но и к снижению массы тела, кроме того повышается выработка NO, улучшается функция эндотелия сосудов, возникают вазодилатация и снижение уровня АД.

В РКНПК проводились исследования по влиянию метформина на уровни АД, включающие больных с мягкой и умеренной АГ, где у 100% больных была достигнута нормализация цифр АД. В экспериментальных исследованиях были получены данные, что метформин влияет на симпатические ядра, тем самым снижая тонус СНС и, таким образом, уровень АД.

Еще в детском возрасте, когда выявляется наследственная предрасположенность, но еще нет ожирения, уже нужно нацелить родителей ребенка на лечение инсулинорезистентности для профилактики риска возможных последствий этого состояния. В случае развития ожирения необходимо мотивировать паци-

ента на активные действия для снижения массы тела. На этой стадии МС нужно активно лечить больного, применяя все немедикаментозные, а, при необходимости, и медикаментозные мероприятия для предотвращения развития в дальнейшем СД и сердечно-сосудистых осложнений.

Доклад профессора Чазовой Ирины Евгеньевны был посвящен современным подходам к лечению АГ при МС. Хотя АГ, по современным представлениям, не является основным патогенетическим механизмом развития МС, но в большой степени определяет подходы к терапии. АГ является следствием не одного патогенетического механизма, а нескольких. Это — гиперволемиа, повышение активности РААС и СНС, вазоконстрикция, что и определяет дальнейшее лечение больных с резистентной АГ и сопутствующим МС. Достижение оптимального уровня АД относится к основным целям терапии у больных с МС, наряду со снижением массы тела, достижением хорошего метаболического контроля.

Из рекомендованных экспертами ВНОК препаратов для лечения АГ практически все могут назначаться больным с МС, СД. Это и тиазидные диуретики, ББ, АК (дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда), иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, альфа-адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов. Конечно, не вызывает сомнений, что иАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II являются приоритетными и должны назначаться больным АГ при наличии метаболических осложнений, что же касается АК, то они также являются метаболически нейтральными. В ряде исследований было показано, что на фоне терапии АК снижается риск развития СД, хотя и не так заметно, как при назначении иАПФ. Тем не менее, назначение АК и иАПФ — это очень хорошая комбинация для лечения больных с МС. Бывают различные клинические ситуации, когда необходимо назначить ББ — больным с перенесенным ИМ, ИБС и тем, которые по тем или иным причинам не переносят или не могут получать иАПФ, а АК у них могут быть не эффективны. Как правило, ББ боятся назначать из-за их негативных эффектов: гипергликемии, нарушения толерантности к глюкозе, способности маскировать симптомы гипогликемии, удлинять гипогликемические состояния из-за того, что они ухудшают липидный обмен, повышают атерогенность. Эти эффекты ББ были характерны для неселективных или малоселективных ББ.

Современные препараты метаболически нейтральны, снижают риск микро— и макрососудистых осложнений и обладают кардиопротективными свойствами. Если говорить о классических ББ, то, конечно, небиволол — препарат с более высокой бета1-селективностью, поэтому он и привлекает внимание

при лечении АГ с сопутствующими метаболическими нарушениями. Кроме высокой бета1-селективности, препарат обладает рядом свойств, которые делают его приоритетным препаратом для лечения МС. В качестве монотерапии он эффективен у 70% больных. Нарушение циркадного ритма приводит к раннему поражению органов-мишеней, которые и так страдают у этой категории больных. Небиволол (Небилет) сохраняет циркадный ритм и способствует защите органов-мишеней. Этот препарат обладает пролонгированным действием, антигипертензивная эффективность не снижается даже при длительном применении, нет синдрома отмены, что очень важно. Так же не требуется титрования дозы, оптимальная дозировка — 5 мг/сутки, что очень удобно. Прием пищи не влияет на абсорбцию этого препарата.

При проводимом исследовании перфузии ГМ совместно с лабораторией изотопных исследований (РКНПК) методом однофотонной компьютерной томографии было выявлено нарушение перфузии ГМ у больных СД 2 типа и МС (32 и 33% соответственно). У больных АГ без метаболических нарушений изменения перфузии ГМ были достоверно менее выражены, составив всего 22%. В нарушении перфузии ГМ кроется причина раннего и частого возникновения инсультов у больных МС, СД 2 типа и у больных с ожирением. На фоне 6-месячного лечения небивололом улучшилась перфузионная картина ГМ, в среднем по группе с 75 до 80%, обусловленная, вероятно, вазодилатирующими свойствами Небилета.

Таким образом, использование современных высокоэффективных препаратов расширяет возможности лечения АГ у больных МС. Все перечисленные препараты (иАПФ, АК, диуретики, ББ) могут применяться у этой категории больных с учетом использования современных препаратов. Из ББ должны назначаться преимущественно высокоселективные, с дополнительными свойствами — такие, как препарат Небилет. И.Е. Чазова особенно подчеркнула, что не стоит забывать о комбинированной терапии — основе рациональной терапии больных АГ при наличии у них МС.

В своем докладе профессор Демидова Ирина Юрьевна обратила внимание на современные подходы к коррекции ИР при МС и привела эпидемиологические данные.

В 2005 году во всем мире зарегистрировано более 190 млн. больных СД 2 типа. По мнению экспертов, примерно такое же количество человек не подозревают о наличии у них СД. У 10% населения земли имеет место нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и ежегодно у 2-7% этих больных развивается СД 2 типа. Также увеличивается распространенность другого заболевания: у 60% лиц, страдающих ожирением, и у 90% — среди больных СД 2. У 25% взрослого населения в возрасте 40-60 лет отмечено наличие МС, а

также резкое увеличение заболеваемости СД 2 типа в молодом возрасте (у детей и подростков выявляется в 3,8–7,8% случаев).

Как можно предупредить эти нарушения? Прежде всего, через СМИ необходимо активно информировать население о возрастающей угрозе развития СД 2 типа, мотивировать людей на исследование гликемии и пропагандировать здоровый образ жизни и рациональное питание. Кроме того, необходим скрининг нарушений углеводного обмена (исследование венозной плазмы натощак) с целью раннего выявления НТГ и СД 2 типа. К группе риска нарушений углеводного обмена относятся лица:

- в возрасте ≤ 45 лет;
- имеющие больных СД 2 типа родственников первой степени родства;
- с избыточным весом ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$);
- имеющие в анамнезе гестационный СД или ребенка с весом $> 4 \text{ кг}$ при рождении
- с АГ;
- с дислипидемией.

К диагностическим критериям нарушенной гликемии натощак относятся:

- уровень глюкозы венозной плазмы натощак в пределах 6,1–7,0 ммоль/л; при нормальных значениях через 2 часа после нагрузки ($< 7,8 \text{ ммоль/л}$).

К диагностическим критериям нарушенной толерантности к глюкозе относятся:

- уровень глюкозы венозной плазмы натощак в пределах 6,1–7,0 ммоль/л;
- уровень глюкозы венозной плазмы через 2 часа после нагрузки 7,8–11,1 ммоль/л.

К диагностическим критериям СД относятся:

- уровень глюкозы венозной плазмы натощак $> 7,0 \text{ ммоль/л}$; и/или
- уровень глюкозы венозной плазмы через 2 часа после нагрузки $\leq 11,1 \text{ ммоль/л}$.

Причинами возникновения той или иной категории нарушения углеводного обмена являются ИР, повышенная продукция глюкозы печенью и нарушение секреции инсулина. Соответственно, основными задачами терапии больных с НТГ и СД 2 типа являются:

- снижение ИР;
- подавление хронической продукции глюкозы печенью;
- ликвидация постпрандиальных «пиков» гликемии.

Самый действенный метод борьбы с ИР — физическая нагрузка, например, дозированная ходьба (около — 5 км/сут через день). К сожалению, далеко не многие способны коренным образом изменить

стиль жизни. Возникает необходимость медикаментозной коррекции нарушений углеводного обмена. Каким лекарственным препаратам следует отдать предпочтение для нормализации гликемии у лиц с НТГ? Прежде всего, наиболее безопасным в плане возникновения гипогликемических состояний. К таким препаратам относится метформин и акарбоза.

Метформин (Сиофор) снижает ИР и подавляет продукцию глюкозы печенью, в основном снижая базальную гликемию (натощак и между приемами пищи). В виде монотерапии метформин безопасен с точки зрения риска развития гипогликемии — не стимулирует секрецию собственного инсулина. Препарат обладает дополнительными положительными эффектами, а именно — не способствует прибавке массы тела, снижает липиды крови, улучшает фибринолитическую активность крови. Среди побочных эффектов метформина следует отметить транзиторные неприятные явления со стороны ЖКТ в виде метеоризма, которые обычно самостоятельно ликвидируются в течение 10–14 дней от начала приема и являются причиной отказа от препарата лишь в 4% случаев.

У этого препарата очень мало побочных эффектов. Иногда отмечаются неприятные ощущения со стороны ЖКТ, как правило, не требующие отмены лечения. Метформин накапливается в верхнем отделе тонкого кишечника и, стимулируя там анаэробный гликолиз, способствует образованию лактата. Данное обстоятельство может создавать предпосылки для развития лактацидоза. Однако риск развития лактацидоза ничтожен (3–4 случая на 100000, что в 200 раз ниже риска возникновения гипогликемии на фоне приема производных сульфанилмочевины). Спонтанный лактацидоз (как при приеме фенформина или буформина) на фоне лечения метформином зафиксирован не был. Несмотря на ничтожный риск развития лактацидоза, назначение метформина требует соблюдения противопоказаний к его применению.

На фоне применения метформина конверсия НТГ в СД 2 типа снижается на 31%.

Таким образом, лицам с МС и НТГ показано назначение ингибиторов альфа-глюкозидаз для воздействия на постпрандиальные пики гликемии, а для снижения базальной гликемии (натощак, перед приемами пищи) необходимо назначение метформина в дозе 500–1000 мг/сут.

В заключение обзора докладов проведенного симпозиума, хочется отметить, что в настоящее время существуют современные эффективные и относительно безопасные препараты для комплексного лечения МС — Небилет и Сиофор.