

**КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ****АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ***Дощицин В.Л., Драпкина О.М.*

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране продолжает увеличиваться. Путь, который проходит конкретный больной, двигаясь к инфаркту миокарда, инсульту или сердечной недостаточности, довольно хорошо изучен. В начале этой драматической «дороги» стоят курение, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, малоподвижный образ жизни и ожирение. И если лет 100 тому назад тучные люди с брюшком и пышной грудью считались образцами успеха, благосостояния и «сытой жизни», то в конце XX, начале XXI века ситуация коренным образом изменилась: ожирение стало «болезнью цивилизации». Каждый третий житель Земли имеет избыточную массу тела, количество ассоциированных с ожирением заболеваний стремительно увеличивается, люди с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>, умирают преждевременно [11]. Человечество стало слаще есть, больше спать и меньше двигаться.

Для развития заболеваний большое значение имеет характер распределения жировой ткани. Наиболее опасным является абдоминальный тип ожирения с избыточной локализацией жировой ткани в области живота, отражающее висцеральное накопление жира. В сочетании с атерогенной дислипидемией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа (или нарушенной толерантностью к глюкозе), нарушением гемостаза, гиперурикемией абдоминальное ожирение составляет метаболический синдром, представляющий серьезную опасность в развитии различных заболеваний [6,9].

Течение артериальной гипертензии у больных с высоким ИМТ имеет ряд особенностей. Сочетаясь с абдоминальным ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью, АГ формирует метаболический синдром X. Еще в 1947 году J.Vague заметил, что андройдное ожирение часто сочетается с болями в области сердца, подагрой, сахарным диабетом. В течение более чем полувека данный патологический процесс называли различными терминами: синдром изобилия (Mehnert A., 1968), синдром X (Reaven G., 1988), «смертельный квартет» (Kaplan J., 1989), синдром инсулинорезистентности (Haffner S., 1992) и даже «синдром Макдоналдса» X [18].

Критерии диагностики метаболического синдрома представлены в табл. 1 [8].

Особенности пищевого поведения (преобладание жирной пищи) и гиподинамия приводят к накоплению массы жировых клеток в области живота и бедер и гипертриглицеридемии. Адипоциты выделяют большое количество свободных жирных кислот, лептина, адипонектина и других биологически активных веществ, что обуславливает инсулинорезистентность. В ответ на инсулинорезистентность формируется компенсаторная гиперинсулинемия, которая блокирует рецепторы к инсулину, с одной стороны, усугубляя инсулинорезистентность, а, с другой стороны, подавляя распад жиров и способствуя прогрессированию ожирения. Повышается активность симпатической нервной системы, полидипсия приводит к гиперволемии и уровень артериального давления у пациента возрастает [6].

Главными условиями адекватной антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме служат обеспечение эффективного контроля артериального давления в течение суток, отсутствие биотрансформации в печени и «метаболическая нейтральность» антигипертензивного препарата. Таким требованиям соответствует препарат из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — лизиноприл (даприл, ПРО.МЕД., Прага, Чешская республика). Лизиноприл — единственный пролонгированный ингибитор АПФ, который для проявления эффекта после всасывания не требует предварительной биоактивации в печени. Он поступает в организм в активной форме и не биотрансформируется в печени (выводится через почки в неизменном виде), поэтому возможно применение данного препарата у пациентов с нарушениями функции печени. Поскольку препарат практически не связывается с белками плазмы, его можно принимать независимо от приема пищи и сочетать с другими препаратами — например, с антиаритмическими средствами. Надежный контроль гемодинамики обеспечивается однократным приемом и сохраняется на протяжении 24 часов, что способствует высокой приверженности лечению. Данные преимущества даприла особенно привлекательны для его назначения больным с патологией печени, сахарным диабетом и гиперлипидемиями [5]. Почему же при лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом так важно учитывать сопутствующую патологию пе-

Таблица 1

## Критерии метаболического синдрома

NCEP ATP III	ВОЗ	Американская ассоциация клинических эндокринологов
<p>Абдоминальное ожирение – окружность талии: &gt;102 см у мужчин &gt;88 см у женщин Триглицериды &gt;150 мг/дл Холестерин ЛПВП: &lt; 40 мг/дл у мужчин &lt; 50 мг/дл у женщин АД &gt; 130/85 мм рт.ст. Гликемия натощак &gt; 110 мг/дл</p>	<p>Инсулинорезистентность (наличие 1 из следующих признаков): - сахарный диабет типа 2 - нарушенная гликемия натощак - нарушение толерантности к глюкозе + любые из 2 следующих критериев: антигипертензивная терапия или АД &gt; 140/90 мм рт.ст.; триглицериды &gt; 150 мг/дл Холестерин ЛПВП: &lt; 35 мг/дл у мужчин &lt; 39 мг/дл у женщин ИМТ &gt; 30 (кг/м<sup>2</sup>) и/или ОТ/ОБ &gt; 0,9 у мужчин и &gt; 0,85 у женщин Экскреция альбумина с мочой &gt; 20 мкг/мин или отношение альбумин/креатинин мочи &gt; 30 мг/г</p>	<p>Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ &gt; 25 кг/м<sup>2</sup>) Триглицериды &gt; 150 мг/дл Холестерин ЛПВП: &lt; 40 мг/дл у мужчин &lt; 50 мг/дл у женщин АД &gt; 130/85 мм рт.ст. Гликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой 110-126 мг/дл Другие факторы риска (семейный анамнез диабета 2 типа, артериальной гипертонии или сердечно-сосудистых заболеваний, поликистоз яичников, малоподвижный образ жизни, возраст, определенные этнические группы)</p>

чени? Дело в том, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), протекающая в двух основных формах – стеатоза печени (или жировой дистрофии печени) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) может служить одним из компонентов метаболического синдрома. Первое описание НАСГ принадлежит Ludwig и соавт. (1980 г.), которые изучали характер изменений печени у больных ожирением и сахарным диабетом II типа без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах.

В большинстве случаев НАЖБП ассоциируется с ожирением, сахарным диабетом II типа, гиперлипидемией (преимущественно за счёт гипертриглицеридемии) – основными компонентами метаболического синдрома. Стеатоз печени в 95-100% и в 20-47% НАСГ развивается у лиц с патологическим ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>). Сахарный диабет II типа или нарушение толерантности к глюкозе сочетается с НАЖБП в примерно 75% случаев, при этом у 60% больных верифицируется ЖД, у 15% – НАСГ. Гиперлипидемия выявляется у 20-80% больных НАСГ [1, 2, 14, 16].

Главным героем патогенеза НАЖБП также выступает инсулинорезистентность. Различные медиаторы (свободные жирные кислоты (СЖК), туморнекротизирующий фактор альфа (TNF- $\alpha$ ), фактор роста В1 (TGF В1), резистин, адипонектин, лептин, индуцибельная NO-синтаза активно секретируются из жировой ткани и регулируют чувствительность рецепторов к инсулину; m-PHK TNF- $\alpha$  экспрессируется в жировой ткани, и у лиц с ожирением повышена сывороточная концентрация TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  активирует ингибитор каппа-киназы бета (IKK $\beta$ ) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к нарушению связывания инсулина с рецептором. Воздействие TNF- $\alpha$  на инсулино-

вый рецептор 1 типа (IRS-1) проявляется в его фосфорилировании, в результате чего уменьшается его сродство к инсулину, снижается количество специализированного транспортного белка GLUT4, обеспечивающего вход глюкозы в клетку, что выражается в виде снижения захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастания гипергликемии и в финале – формирования сахарного диабета II типа [4, 7, 12, 15].

При метаболическом синдроме и НАЖБП развитие дислипидемии также закреплено на уровне печени и проявляется вследствие избытка СЖК чрезмерным образованием триглицеридов, возрастанием синтеза атерогенных ЛПОНП в гепатоцитах и снижением количества антиатерогенных ЛПВП.

В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов» - первым ударом служит развитие жировой дистрофии, вторым - стеатогепатит. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень СЖК и развивается стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». В условиях инсулинорезистентности увеличивается липолиз в жировой ткани, избыток СЖК поступает в печень. В итоге количество жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов резко возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов. Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс – «второй удар» с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита [2, 7].

Подтверждением диагноза НАЖБП служит морфологическое исследование. Показатели биохимических печеночных тестов не имеют корреляции с выраженностью гистологических изменений в печени. Для НАСГ наиболее характерна жировая дистрофия (крупно- и мелкокапельная), воспалительная

Таблица 2

## План обследования больных с метаболическим синдромом

	Визит 1	Визит 2 (месяц 1)	Визит 3 (месяц 2)	Визит 4 (месяц 3)
Клиническое обследование (жалобы, анамнез, факторы риска)	+	+	+	+
Объективное исследование	+	+	+	+
Биохимический анализ крови (трансаминазы, холестерин и его фракции, билирубин и т.д.)	+		+	+
ЭКГ	+	+	+	+
ЭхоКГ	+			+
Мониторирование АД	+			+
Титрование дозы даприла	+	+	+	+
Оценка эффективности	+	+	+	+

инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), фиброз (преимущественно перивенулярный) и дополнительные признаки: тельца Мэллори, фокальные центрлобулярные некрозы, отложение железа; при электронной микроскопии определяется пролиферация пероксисом [3, 4, 17].

С целью оценки эффективности и безопасности применения даприла (лизиноприла) для лечения АГ у больных с метаболическим синдромом и соответственно с неалкогольной жировой дистрофией печени на базе военного госпиталя ФСБ проводили клиническое исследование.

В исследование было включено 20 пациентов с метаболическим синдромом согласно критериям ВОЗ. Обследование больных проводили по единому плану, который предусматривал тщательный анализ жалоб больного, анамнеза заболевания, оценку факторов риска развития ССЗ, объективное обследование, оценку основных биохимических показателей, ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование АД. План обследования больных представлен в табл. 2.

Начальная доза даприла составляла 10 мг. На каждом визите оценивали эффективность терапии, комплайнс, после чего титровали дозу препарата. Допускалось присоединение к проводимой антигипертензивной терапии даприлом и метаболически нейтрального индапамида (индапа).

Срок активного наблюдения - 3 месяца.

Полностью закончили исследование 9 пациентов с метаболическим синдромом, из них 5 женщин и 4 мужчины. Средний возраст составил 54,2 года. Исходное АД регистрировалось на уровне: систолическое — 165,0 мм рт.ст., диастолическое — 96,4 мм рт.ст. Средняя доза даприла составила  $18,00 \pm 1,11$  мг. Шести из 9 больных в качестве дополнительной антигипертензивной терапии назначали индапамид (индап). По данным биохимического анализа крови на фоне терапии отмечалось снижение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ, гамма-ГТ), уровень глюкозы не изменялся. Следует отметить, что антигипертензивная терапия даприлом

сочеталась с жестким выполнением диетических рекомендаций и соответственно со снижением веса. Переносимость препарата у всех 9 больных расценивалась как высокая. Целевого уровня АД удалось достичь у 100% больных. По данным суточного мониторирования АД, прием даприла обеспечивал адекватный контроль АД в течение суток, предотвращая его утренний подъем.

В результате исследования было показано:

1. Прием даприла в дозе от 5 мг до 20 мг в сутки обеспечивает адекватный гипотензивный эффект в течение суток у больных с метаболическим синдромом и стеатозом печени;
2. Прием даприла не влияет на уровень трансаминаз и билирубина у больных со стеатозом печени;
3. Исследование доказало хорошую переносимость даприла у больных с заболеваниями печени;
4. Приверженность к лечению даприлом (комплаинс) составил 100%.

При выборе терапии больному с метаболическим синдромом следует помнить, что в целом подход к лечению этого заболевания должен быть комплексным.

Первым шагом является коррекция массы тела, что можно осуществить посредством модификации образа жизни, используя комбинацию низкокалорийной диеты и адекватной физической активности. При неэффективности возможно применение лекарственных средств для снижения массы тела.

При недостаточной эффективности перечисленных мер вторым шагом служит патогенетическое лечение. Лекарственные препараты, повышающие чувствительность к инсулину, приводят к улучшению течения НАЖБП. К таким препаратам относятся метформин (воздействует на инсулиновый рецептор, повышая активность АМФ-зависимой протеинкиназы) и тиазолидиндионы (глитазоны, инсулиновые сенситайзеры), селективно повышающие чувствительность тканей к инсулину (стимулируют PPAR?) [1, 17].

Нормализация уровня глюкозы при помощи пероральных сахароснижающих средств, лечение дислипидемии

пидемии (гиполипидемические препараты) и контроль артериального давления (антигипертензивная терапия) критически важны для минимизации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые в России занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности [6, 7, 19].

Кто же должен лечить больного с метаболическим синдромом? Эндокринолог, решая проблемы сахарного диабета? Кардиолог, пытаясь снизить АД и уменьшить проявления сердечной декомпенсации? Гастроэнтеролог, воздействуя на «жирную» печень,

или невролог, улучшая церебральный кровоток? Ответ напрашивается сам собою. Такие больные должны наблюдаться и лечиться у врача-интерниста, который с помощью комплексного подхода в сотрудничестве с пациентом и его родственниками должен добиться снижения веса, компенсировать проявления сахарного диабета, снизить артериальное давление, выбрав наименее гепатотоксичные антигипертензивные препараты. Лечение таких больных – сложная, кропотливая и длительная работа, которая требует терпения как от врача, так и от пациента.

### Литература

1. Богомолов П.О., Павлова Т.В., Цодиков Г.В., Никитин И.Г. Применение метформина при неалкогольном стеатогепатите//Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 6. 2004 с.11.
2. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия//Ж. Практикующий врач. 2002, №1, с. 3638.
3. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита//Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. № 3. с. 2-7.
4. Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение. Методическое пособие / Под ред В.Т. Ивашкина – М.:ООО Издат.Дом «М-Вести», 2004.-72с.
5. Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н., Тутнов Д.А., Ивашкин В.Т. Клиническое исследование эффективности и безопасности Даприла (Лизиноприла) у больных с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004г.- т. XII, №4.стр.30-33.
6. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., В.Т.Ивашкин. Ожирение в практике врача-кардиолога// Врач.- 2005 №1, стр. 45-48.
7. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. -2005, №4, стр. 21-25.
8. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит// Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии 2001, №3, с.12-15
9. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога// РМЖ.- 2001, т. 9, № 2: 82–87.
10. Метаболический синдром. Отчет национального института сердца, легких и крови/Американская ассоциация сердца,2004//Клиническая фармакология и терапия - 2004; № 4:66-68.
11. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром// Media medica, 2004.
12. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease// N. Engl. J. Med. 2002;346:1221-31.
13. Beteridge D.J. The interplay of cardiovascular risk factors in the metabolic syndrom and type 2 diabetes// Eur. Heart J. Suppl. (2004) 6 ( Supplement G), G3-G7.
14. Clark JM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States// Am J Gastroenterol. 2003;98(5):955-6.
15. Eriksson S., Eriksson K.F., Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition// Acta Med Scand 1986;220:83–8.
16. Jeffrey D. Browning, Lidia S. Szczepaniak, Robert Dobbins et al. Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity// Hepatology; December 2004; 40:6; pp. 1387-1395.
17. Neuschwander-Tetri BA, et al. Improved insulin sensitivity, aminotransferases and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis treated with the PPAR-? ligand rosiglitazone// Gastroenterology. 2002;122:DDW abstracts.
18. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease// Diabetes 1988; 37: 1595-607.
19. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO consultation on obesity. Geneva; 1997