

Терапевтические цели при лечении больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. Разбор клинического случая

Л.А. Мищенко

ГУ ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Статья посвящена проблеме лечения пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. На клиническом примере проиллюстрированы основные подходы к диагностике и лечению артериальной гипертензии у данной категории пациентов. Описаны мероприятия по модификации образа жизни, которые лежат в основе немедикаментозной терапии, и принципы выбора антигипертензивных препаратов, оказывающих позитивный эффект на компоненты метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, терапия.

Артериальная гипертензия ассоциирована с метаболическим синдромом в 50–60% случаев (L.M. Marchi-Alves, 2012; K.S. Lima, 2009). По результатам исследования, проведенного в отделении гипертонической болезни института, у 54% больных с гипертонической болезнью (ГБ) диагностирован метаболический синдром по критериям Международной диабетической федерации 2007 г. (таблица).

По сути, метаболический синдром представляет собой сочетание факторов сердечно-сосудистого риска, конечной точкой реализации которых являются сердечно-сосудистые катастрофы. Данные масштабного мета-анализа на основе 87 исследований, включивших 951 083 пациента, свидетельствуют об увеличении относительного риска сердечно-сосудистых событий в 2,3 раза, сердечно-сосудистой смертности в 2,4 раза и смерти от всех причин в 1,5 раза на фоне метаболического синдрома (S. Mottillo, 2010).

В настоящий момент признано, что патогенетическим механизмом формирования метаболического синдрома является инсулинорезистентность, то есть ухудшение чувствительности тканей к инсулину, приводящее к снижению утилизации глюкозы, преимущественно поперечно-полосатыми мышцами и печенью. Одной из ведущих причин развития инсулинорезистентности является абдоминальное, а точнее, висцеральное ожирение. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты, которые препятствуют связыванию инсулина с рецептором и нарушают передачу сигнала от рецептора в клетки, что приводит к развитию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Одним из последствий углеводного дисбаланса является повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в результате увеличения поглощения глюкозы в инсулинчувствительных клетках

вентромедиальных ядер гипоталамуса. Это способствует поддержанию как вазоконстрикции, так и гипергликемии за счет разрежения капиллярной сети и уменьшения количества медленно сокращающихся волокон скелетных мышц, которые являются основными потребителями глюкозы.

Одним из основополагающих критериев развития метаболического синдрома является абдоминальное ожирение. Висцеральная жировая ткань обладает как эндокринной, так и паракринной активностью. Адипоциты наряду с СЖК продуцируют провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли, тканевый фактор роста бета-1, интерлейкин-6, а также лептин, резистин, адипонектин, индуцибельную NO-синтазу и другие факторы, которые также влияют на чувствительность тканей к инсулину. В условиях абдоминального ожирения из висцеральной жировой клетчатки в кровоток в избыточном количестве поступают свободные жирные кислоты, на фоне чего нарушаются процессы их бета-окисления, происходит активация глюконеогенеза с образованием избыточного количества глюкозы. В то же время в гепатоцитах увеличивается синтез триглицеридов и их секреция в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) на фоне снижения антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что приводит к избыточному отложению липидов в тканях и снижению активности ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. Углеводный и метаболический дисбаланс влечет за собой нарушение функции эндотелия, что проявляется уменьшением продукции и биодоступности мощного вазодилататора оксида азота, сдвигом баланса системы гемостаза в сторону тромбообразования и активацией системного воспаления, что в комплексе является патофизиологической основой развития и прогрессирувания атеросклероза.

Именно поэтому пациенты с ГБ и метаболическим синдромом относятся к категории высокого дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений и требуют особого внимания.

Клинический случай

Пациент К., 43 года, обратился с жалобами на одышку и тахикардию при умеренной физической нагрузке (ускоренная ходьба или подъем по лестнице на второй этаж). Диагноз гипертонической болезни установлен в 2014 г., антигипертензивную терапию (фиксированная комбинация эналаприла с гидрохлоротиазидом) принимал в течение 1 мес и

Диагностические критерии метаболического синдрома

Показатель	Значения
Окружность талии	≥94 см для мужчин; ≥80 см для женщин
Артериальная гипертензия	АД >130/80 мм рт.ст. или прием АГ-препаратов
Глюкоза натощак (венозная кровь)	≥5,6 ммоль/л
Триглицериды	≥1,7 ммоль/л
ХС ЛПВП	<1,0 ммоль/л для мужчин; <1,3 ммоль/л для женщин

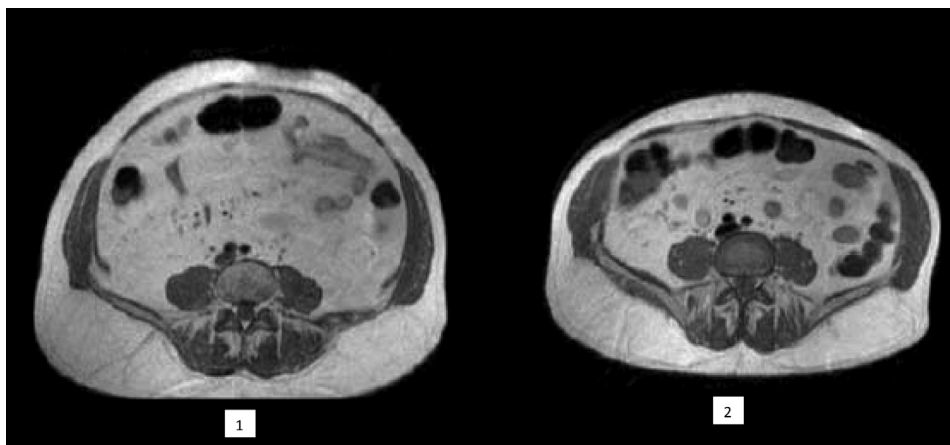


Рис. 1. Данные компьютерной томографии органов брюшной полости в исходе (1) и через 1 год (2) модификации образа жизни пациента с абдоминальным ожирением

ввиду неэффективности лечение прекратил. При домашнем измерении АД в пределах 150/95–160/105 мм рт.ст. на протяжении последних 2 нед.

Анамнез жизни: тонзилэктомия в детстве. Курит с 19 лет, алкоголь потребляет умеренно. Наследственность отягощена: у отца – ГБ, у матери – ГБ и сахарный диабет 2-го типа.

Объективно: АД офисное (среднее из 3 измерений) – 168/99 мм рт.ст.; ЧСС – 86 в 1 мин. Периферических отеков нет; со стороны внутренних органов и систем – без клинически значимых изменений. Рост – 179 см; масса тела – 99 кг; индекс массы тела (ИМТ) – 30,9 кг/м².

Показатель ИМТ свидетельствует о наличии у пациента ожирения I ст. Однако в качестве критерия метаболического синдрома используется другой, более доступный и простой в определении показатель – окружность талии (ОТ). Этот показатель является более точным в сравнении с ИМТ предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, вероятно, в силу того, что отражает тип распределения жировой ткани в организме. Доказано, что абдоминальное ожирение (андроидное, или по мужскому типу) ассоциировано с худшим прогнозом, нежели ожирение по женскому типу (гиноидное). Центральный тип ожирения характеризуется увеличением массы и гипертрофией висцеральной жировой ткани, активность которой, как описано выше, может способствовать развитию инсулинорезистентности и метаболического синдрома.

Измерение ОТ у пациента К. свидетельствовало о наличии у него абдоминального ожирения – ОТ=104 см при норме для мужчин до 94 см.

ЭКГ – без клинически значимых изменений и признаков гипертрофии левого желудочка.

Офтальмоскопия глазного дна: ангиопатия сетчатки.

Лабораторные данные: общий анализ крови и общий анализ мочи – в пределах нормы. Биохимия крови: калий – 4,5 ммоль/л; натрий – 144 ммоль/л; креатинин – 84 мкмоль/л; глюкоза – 5,5 ммоль/л; общий холестерин – 6,4 ммоль/л; триглицериды – 2,2 ммоль/л; мочевиная кислота – 447 мкмоль/л.

На основании оценки данных первичного осмотра и лабораторных показателей у пациента имеет место абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия, то есть комбинация 3 факторов – критериев метаболического синдрома. Наличие метаболического синдрома является основанием для стратификации у пациента высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, пациенту был установлен диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии (ангиопатия сетчатки), 2-

й степени, риск высокий. Ожирение I степени. Комбинированная дислипидемия. Метаболический синдром.

Стратегия лечения пациента высокого риска с метаболическим синдромом включает немедикаментозную и медикаментозную терапию. Модификация образа жизни в данном случае имеет принципиальное значение и может рассматриваться как этиологический подход к лечению. Ее ключевые принципы сформулированы Международной кафедрой по кардиометаболическому риску (International Chair on Cardiometabolic Risk): «Правильно питайтесь, правильно пейте и двигайтесь». В основе здорового питания лежит так называемая тарелка здорового питания: 50% рациона отводится на овощи (2/3) и фрукты (1/3), другие 50% в равных частях – на здоровые белки (рыба, птица, бобы, орехи) и злаковые (хлеб из муки грубого помола, макаронные изделия из твердых сортов пшеницы, нешлифованные крупы). В структуре здоровой гидратации рекомендовано преобладание воды, кофе и чая без сахара или с небольшим его содержанием; следует ограничить цельное молоко до 1–2 стаканов в день и фруктовые соки до 1 стакана в день; избегать употребления сладких безалкогольных напитков. Рекомендованы регулярные (минимум 5 раз в неделю) физические нагрузки аэробного характера (быстрая ходьба, плавание, езда на велосипеде и др.) длительностью 30 мин/день. Такой режим питания двигательной активности способствует не только снижению массы тела, но и уменьшению ОТ и снижению содержания висцерального жира, что было продемонстрировано с помощью визуализационных методик (рис. 1).

Принципиально важным является тот факт, что высокий уровень физической активности и соблюдение правильного режима питания ассоциируются с лучшим прогнозом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний независимо от снижения массы тела и других факторов риска (L.N. Broekhuizen, 2011; R. Estruch, 2013).

Медикаментозная терапия у пациентов высокого риска предполагает достижение целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) путем комбинированной антигипертензивной терапии. Для инициации лечения рекомендована комбинация 2 антигипертензивных препаратов. В соответствии с современными рекомендациями препаратами выбора при наличии метаболического синдрома являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и антагонисты кальция. Данный выбор обусловлен тем, что метаболический синдром, по сути, является предиабетом, и применяемые в этой ситуации антигипертензивные препараты должны улучшать чувствительность тканей к инсулину или хо-

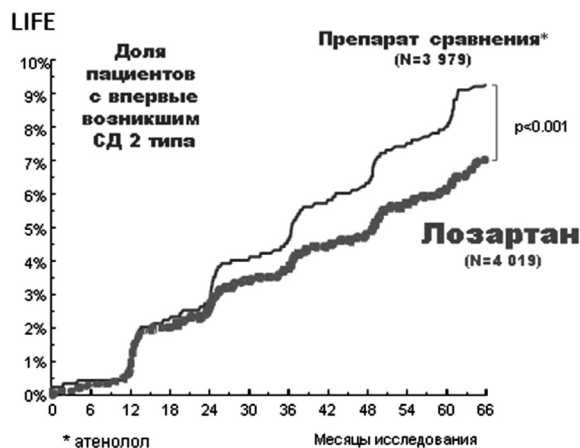


Рис. 2. Результаты исследования LIFE

тя бы не оказывать отрицательного влияния на углеводный метаболизм. Результаты масштабного мета-анализа (Eliot J., 2007) подтверждают, что наименьший риск развития сахарного диабета 2-го типа отмечают при применении блокаторов АТ₁-рецепторов ангиотензина II (БРА), затем следуют ингибиторы АПФ, далее – антагонисты кальция.

Пациенту была назначена комбинированная терапия в составе БРА лозартаном (Лозап) 100 мг/сут и антагонистом кальция бензотиазепинового ряда дилтиаземом SR (Диакордин ретард) 180 мг/сут. Благоприятный метаболический профиль лозартана был продемонстрирован в масштабном исследовании LIFE: в группе лозартана риск возникновения новых случаев сахарного диабета был на 25% ниже, чем в группе ателолола (B. Dahlöf, 2002) (рис. 2).

Лозартан способствует повышению чувствительности тканей к инсулину, о чем свидетельствуют результаты многочисленных клинических исследований, где зафиксировано уменьшение инсулинемии натощак и в условиях глюкозотолерантного теста. Кроме того, применение лозартана у пациентов с ГБ сопровождается улучшением функции эндотелия (B. Sosa-Canache, 2007) и снижением активности системного воспаления (Е.П. Свищенко, 2013), что актуально для пациентов с метаболическим синдромом.

Еще одним аргументом в пользу лозартана у пациентов с метаболическим синдромом является его уникальное свойство увеличивать экскрецию мочевой кислоты почками и тем самым снижать ее содержание в крови (Nishida K., 2013). Гиперурикемия также является одним из проявлений метаболического синдрома. Ее возникновение связывают, с одной стороны, с компенсаторной гиперинсулинемией, наличие которой замедляет экскрецию мочевой кислоты в почках, а с другой – с увеличением ее синтеза гепатоцитами в условиях их перегрузки свободными жирными кислотами. У пациента К. имеет место бессимптомная гиперурикемия (концентрация мочевой кислоты в сыворотке 447 мкмоль/л при норме до 420 мкмоль/л у мужчин). Таким образом, назначение лозартана пациенту К. с метаболическим синдромом является патогенетически обоснованным, так как оказывает позитивный эффект практически на все его звенья: улучшает чувствительность тканей к инсулину, функцию эндотелия, снижает активность системного воспаления на фоне эффективного контроля АД.

Аргументами в пользу выбора дилтиазема является целый ряд факторов. Прежде всего, комбинация БРА с антагонистом кальция рекомендована с точки зрения взаимно-

го усиления, так называемого синергизма, антигипертензивного действия. Кроме того, умеренно выраженные отрицательный ино- и хронотропный эффекты дилтиазема, которые проявятся замедлением частоты сердечных сокращений (Schulte K.L., 1986), будут способствовать улучшению переносимости физических нагрузок и самочувствия пациента. Следует отметить, что этот антагонист кальция не только метаболически нейтрален в отношении углеводного и липидного обменов, по данным Т. Pollare (1989), отмечено улучшение чувствительности тканей к инсулину под влиянием дилтиазема. С другой стороны, этот антагонист кальция обладает наилучшим профилем переносимости в отношении самого частого побочного эффекта данного класса препаратов – периферических отеков: частота их развития при использовании дилтиазема составляет всего 2,6% (UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals «What are the reported incidences of ankle oedema with different calcium channel blockers?», 11 July, 2013 (www.evidence.nhs.uk)).

Терапия лозартаном и дилтиаземом в течение 5 нед привела к достижению целевого АД. По данным офисных измерений АД составило 132/81 мм рт.ст., ЧСС замедлилась до 72 в 1 мин.

Однако остается еще один компонент метаболического синдрома, коррекция которого имеет принципиальное значение для прогноза пациента с ГБ высокого риска – дислипидемия. Унифицированный клинический протокол первичной, экстренной и вторичной (специализированной) медицинской помощи «Артериальная гипертензия», утвержденный приказом Министерства здравоохранения № 384 от 24.05.2012 г., гласит: «*Всем пациентам с гипертонической болезнью высокого риска сердечно-сосудистых осложнений обязательно проводить медикаментозную коррекцию дислипидемии – статины в стандартных дозах*». Приоритетным статином для применения у пациента с ГБ с точки зрения доказательной базы является аторвастатин. В 2003 г. были опубликованы результаты исследования ASCOT-LLA, которое было частью масштабного проекта ASCOT. В этом исследовании принимали участие 10 305 пациентов с ГБ высокого риска, которым к антигипертензивной терапии добавляли 10 мг аторвастатина или плацебо. Уже через 3,5 года было продемонстрировано явное прогностическое преимущество в группе аторвастатина – значимое снижение риска коронарных событий на 29%, мозгового инсульта – на 21%, всех сердечно-сосудистых событий – на 36% (Sever P.S., 2003).

Кроме того, назначая аторвастатин пациенту с комбинированной дислипидемией, мы вправе рассчитывать не только на снижение уровня атерогенного ХС ЛПНП, но и на уменьшение содержания триглицеридов на 14–33% в зависимости от дозы препарата. Пациенту К. в дополнение к антигипертензивной терапии был назначен аторвастатин (Торвакард) в дозе 20 мг/сут. Повторный осмотр через 5 нед терапии продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость принимаемой терапии.

Результаты анализа крови: глюкоза – 5,2 ммоль/л; АЛТ – 29 У/л; общий ХС – 4,3 ммоль/л; ХС ЛПНП – 2,4 ммоль/л; ХС ЛПВП – 1,1 ммоль/л; ХС ЛПОНП – 1,0 ммоль/л; триглицериды – 1,7 ммоль/л; мочевая кислота – 418 мкмоль/л.

Антигипертензивная терапия пациента К., основанная на лозартане, позволила достичь целевых цифр АД, по данным офисных измерений, и нормализовать сывороточный уровень мочевой кислоты, а прием аторвастатина способствовал достижению целевых значений атерогенного ХС ЛПНП для пациентов высокого риска – менее 2,5 ммоль/л, а также нормализации уровня триглицеридов.

Выводы

Следует отметить, что целью лечения пациента с ГБ является максимальное снижение суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений, которое возможно только в условиях эффективного контроля АД и коррекции других факторов, что приобретает особую актуальность при увеличении количества факторов сердечно-

сосудистого риска у пациента. Именно поэтому для пациента с ГБ и метаболическим синдромом крайне важным является сочетание немедикаментозного (модификация образа жизни) и медикаментозного (антигипертензивная и статинотерапия) лечения, предпочтение отдает препаратам с благоприятными метаболическими эффектами.

Терапевтичні цілі при лікуванні хворих з метаболічним синдромом та артеріальною гіпертензією. Розбір клінічного випадку
Л.А. Мищенко

Стаття присвячена проблемі лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. На клінічному прикладі проілюстровано основні підходи до діагностики та лікування артеріальної гіпертензії у даної категорії пацієнтів. Описані заходи модифікації способу життя, що лежать в основі немедикаментозної терапії, і принципи вибору антигіпертензивних препаратів, що чинять позитивний вплив на компоненти метаболічного синдрому.

Ключові слова: метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, терапія.

The therapeutic goal in the treatment of patients metabolic syndrome and hypertension. Analysis of a clinical case
L.A. Mishchenko

Article discusses the treatment of patients with hypertension and metabolic syndrome. Clinical case illustrates the basic approaches to the diagnosis and treatment of hypertension in these patients. The methods of lifestyle modifications that are the basis of non-pharmacological treatment, and the principles of selection of antihypertensive drugs with a positive effect on the components of metabolic syndrome were described.

Key words: metabolic syndrome, hypertension, therapy.

Сведения об авторе

Мищенко Лариса Анатольевна – ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени Ак. Н.Д. Стражеско», 03151, г. Киев, ул. Народного Ополчения, 5; тел.: (044) 249-70-26

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Marchi-Alves L., Rigotti A., Nogueira M., et al. Metabolic syndrome components in arterial hypertension // Revista da Escola de Enfermagem da U S P. – 2012. – Vol. 46(6). – P:1348–1353.
2. Lima N., Abbasi F., Reaven M. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension // Am. J. Hypertens. – 2009. – Vol. 22. – P:106–111.
3. Mottillo S., Fillion K.B., Genest J., et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P:1113–1132.
4. Broekhuizen L., Boekholdt S., Arsenault B. et al. Physical activity, metabolic syndrome, and coronary risk: the EPIC-Norfolk prospective population study // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2011. – Vol. 18. – P:209–217.
5. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368. – P:1279–1290.
6. Elliott W.J., Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P:201–207.
7. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet. – 2002. – P:995–1003.
8. Sosa-Canache B., Hernández-Hernández R., Armas-Padilla M.C. Effect of losartan therapy on endothelial function in hypertensive patients // Am. J. Ther. – 2007. – Vol. 14. – P:166–171.
9. Мищенко Л.А., Свіщенко Є.П., Безродний В.Б. Вплив антигіпертензивних препаратів на прозапальні і метаболічні фактори серцево-судинного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 55–58.
10. Nishida Y., Takahashi Y., Susa N., et al. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers on serum uric acid in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective observational study // Cardiovasc. Diabet. – 2013. – Vol. 12. – P:159.
11. Schulte K.L., Meyer-Sabellek W.A., Haertenberger A., et al. Antihypertensive and metabolic effects of diltiazem and nifedipine // Hypertension. – 1986. – Vol. 8. – P:859–865.
12. Pollare T., Lithell H., Mörlin C., et al. Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups // J. Hypertens. – 1989. – Vol. 7. – P:551–559.
13. UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals «What are the reported incidences of ankle oedema with different calcium channel blockers?», 11 July 2013 (www.evidence.nhs.uk)
- Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R., et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P:1149–58.

Статья поступила в редакцию 21.12.2015