

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ

Н. А. Ибрагимова, О. Е. Гальченко, А. А. Тарасов, А. Р. Бабаева

Кафедра факультетской терапии ВолгГМУ

Метаболический синдром (МС) в последние годы привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Это обусловлено в первую очередь широким распространением данного симптомокомплекса в популяции – до 40 % [1]. Выделение метаболического синдрома имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т. е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой – оно предшествует возникновению таких болезней, как сахарный диабет (СД) типа 2 и атеросклероз, являющихся в настоящее время основными причинами высокой смертности. МС – это комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, включающих инсулинорезистентность (ИР), висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, нарушение углеводного обмена и атерогенную дислипидемию [1].

В настоящее время результаты многих экспериментальных, генетических, клинических и эпидемиологических исследований позволили прояснить вопросы **этиологии и патогенеза МС**. Однако до сих пор нет единого мнения о первопрочине метаболических нарушений в патогенезе метаболического синдрома.

Выделяют две группы факторов: генетические и средовые. Уже не вызывает сомнений тот факт, что формирование МС генетически детерминировано. Известен ген к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-й хромосоме, и описано более 50 его мутаций [1].

Результаты многочисленных исследований семей, обширных родословных и близнецов, родственники которых страдали СД типа 2, позволили прийти к твердому убеждению, что ИР может быть генетически обусловлена. Гиперинсулинемия (ГИ) и ИР выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД типа 2.

Помимо этого выявлено, что снижение физической активности и употребление жирной пищи являются главными причинами того, что заболеваемость МС приобретает характер почти пандемии (МС страдает около 20–40 % населения западных стран [3]). Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы: 1 г жира содержит 9 ккал, белков и углеводов – по 4 ккал. При гиподинамии происходит замедление липолиза, и утилизация триглицеридов в мышечной и жировой ткани, и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР. Получены доказательства метаболических связей между ИР и развитием ожирения абдоминального типа. В условиях ГИ глюкоза метаболизируется в жирные кислоты (ЖК) с последующим синтезом жиров и отложением их в жировой ткани. ЖК в повышенной концентрации снижают активность липопротеидлипазы и других ферментов в тканях и усиливают их резистентность к инсулину. Используя ЖК как энергосубстрат, печень начинает синтезировать большое

количество триглицеридов (ТГ). Снижается уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) из-за ускорения их распада и замедления синтеза в условиях нарушенной активности липопротеидлипазы. ГИ также способствует усилению синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). До настоящего времени окончательно не изучены все возможные причины и механизмы развития ИР при абдоминальном ожирении (АО), не все составляющие метаболического синдрома можно четко связать и объяснить инсулинорезистентностью [2, 3]. Недостаточно исследовались гормональные изменения, часто сопровождающие АО. Интенсивный липолиз при висцеральном ожирении приводит к повышенной продукции свободных жирных кислот (СЖК), которые в свою очередь подавляют активность ферментов при периферическом дейодировании гормонов щитовидной железы. В том случае развивается синдром эутиреоидной слабости [6].

Эссенциальная АГ включена в комплекс симптомов, составляющих метаболический синдром. С другой стороны, в ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. Длительная, нелеченная или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и к относительной ГИ и ИР. Основными механизмами, приводящими к повышению АД при метаболическом синдроме, являются гиперволемия, обусловленная повышенной реабсорбцией натрия в проксимальных канальцах почек и вызывающая повышение сердечного выброса; активация симпатической нервной системы, также вызывающая рост сердечного выброса и приводящая к спазму периферических сосудов и повышению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Под воздействием инсулина происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ – эндотелина, тромбксана А₂ и снижение секреции таких мощных вазодилататоров, как простациклин и оксид азота. Кроме того, в последнее время обсуждается еще одна теория патогенеза АГ при ожирении, согласно которой рост артериального давления (АД) обусловлен повышением уровня лептина у этих больных. Лептин является гормоном, синтезируемым адипоцитами

висцеральной жировой ткани, и его уровень тесно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ). Лептин регулирует чувство насыщения на уровне дугообразного ядра гипоталамуса, который тесно связан с паравентрикулярным ядром, стимуляция которого приводит к активации симпатической нервной системы. Кроме того, следует иметь в виду, что при дислипидемии, которая имеется у пациентов с метаболическим синдромом, могут возникать атеросклеротические изменения почечных артерий, приводящие к развитию реноваскулярной АГ.

С учетом вышеизложенного, можно сделать вывод, что МС – характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии.

Критерии диагностики МС согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр 2009 г) [1].

Основным признаком является центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

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

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него метаболического синдрома.

Эти показатели позволят наиболее точно и корректно судить о наличии у больного МС и определить тактику лечения.

ЛЕЧЕНИЕ МС

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС должны быть направлены на

основные звенья патогенеза данного синдрома.

Главными целями лечения больных ожирением следует считать:

- снижение массы тела;
- достижение хорошего метаболического контроля;
- достижение оптимального уровня АД,
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений

Основными звеньями патогенеза МС и его осложнений являются ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и АГ. При этом данный симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном итоге определяет приоритетные направления его терапии в том или ином случае. Лечение включает в себя как медикаментозные, так и немедикаментозные методы.

Немедикаментозное лечение МС включает диетические мероприятия и физические упражнения, результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. Снижение массы тела и, особенно, массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений. Во Фремингемском исследовании отмечено, что уменьшение массы тела на 2,3 кг сопровождается снижением риска сердечно-сосудистых осложнений на 40 % [2].

Медикаментозное лечение.

При неэффективности или недостаточности немедикаментозных методов лечения показано назначение фармакотерпии с учетом основных звеньев патогенеза МС.

Для **лечения ожирения** в настоящее время разрешено к применению два лекарственных препарата. Это препарат периферического действия – орлистат (Ксеникал 120мг) и центрального действия – сибутрамин (Меридиа 10–15 мг, Линдакса).

Орлистат тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз – ключевых ферментов, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Это приводит к тому, что около 30 % триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что

позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты.

Сибутрамин является мощным ингибитором обратного захвата норадреналина и серотонина на уровне центральной нервной системы. Таким образом, он оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса – поступление и расход энергии. С одной стороны, это приводит к быстрому наступлению чувства насыщения, продлению чувства сытости и, таким образом, к снижению аппетита. С другой стороны, сибутрамин увеличивает расход энергии на термогенез, что также способствует снижению веса. Сибутрамин имеет дозозависимое действие. Значительный вклад в подтверждение того, что сибутрамин не только можно, но и нужно использовать у больных АГ с ожирением, внесло исследование SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*) [3]. Опубликованные результаты 6-недельного вводного периода убедительно показали, что на терапии сибутрамином происходит не только снижение веса, но и АД. Чем выше был исходный уровень АД, тем более выраженным антигипертензивным эффектом обладал сибутрамин. Анализ публикаций последних лет показывает, что сибутрамин все чаще рассматривается как один из препаратов, играющих важную роль в замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. Препарат благоприятно влияет на проявления МС, обменные показатели у больных СД типа 2, массу миокарда левого желудочка у пациентов с АГ и функцию эндотелия при ИБС.

Лечение нарушений углеводного обмена. В случае преобладания изменений углеводного обмена, заключающихся в нарушении толерантности к углеводам, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия (бигуаниды, тиазолдиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидаз).

Показатели		Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
HbA1c, %		< 7,0	7,0–7,5	> 7,5
Глюкоза плазмы, ммоль/л (мг/дл)	Натощак / перед едой	6,5 (< 117)	6,5–7,5 (117–135)	> 7,5 (> 135)
	Через 2 ч после еды	< 8,0 (< 144)	8,0–10,0 (144–180)	> 10 (> 180)

Бигуаниды

Основными их свойствами: являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса – метформин (Сиафор, Глюкофаж 500–850–1000 мг), так как было доказано, что он обладает минимальным риском развития лактатацидоза. Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина. Он повышает чувствительность тканей к инсулину, тем самым уменьшает ГИ, способствует снижению массы тела, уровня АД и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и АГ.

Показатели контроля углеводного обмена (критерии компенсации) согласно Национальным алгоритмам по оказанию помощи больным сахарным диабетом (под редакцией Дедова И. И., Шестаковой М. В., 2009 г.)

Тиазолидиндионы (глитазоны)

Тиазолидиндионы – относительно новый класс препаратов, действие которых направлено на снижение ИР в тканях, главным образом, мышечной и жировой. Тиазолидиндионы являются высокоаффинными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPAR) типа гамма. Ядерные рецепторы семейства PPAR стимулируют транскрипцию значительного числа генов. PPAR-гамма играют важную роль в липидном метаболизме, процессах утилизации глюкозы, формировании инсулинорезистентности, образовании пенных клеток и атерогенезе, а также в развитии СД и ожирения. Агонисты PPAR-гамма – тиазолидиндионы – повышают чувствительность тканей к инсулину, что сопровождается снижением уровней глюкозы, липидов и инсулина в сыворотке крови. В настоящее время при МС рекомендовано для применения препараты группы тиазолидиндионов: пиоглитазон (Актос в дозе 15–30 мг/сут), розиглитазон (Авандия 4–8 мг/сут) и троглитазон (Резулин 200–400 мг/сут).

Гиполипидемическая терапия МС.

Преобладание в клинической картине МС дислипидемии может служить основанием для назначения гиполипидемической терапии. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью сердечно-сосудистого

риска и критическим уровнем основных показателей липидного обмена. Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обмена, является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, что снижает степень риска развития СД, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний и повышает продолжительность жизни больных МС.

Препаратами первого ряда в лечении дислипидемии у пациентов с метаболическим синдромом бесспорно являются *статины*, благодаря хорошей клинической эффективности (снижение ЛПНП на 25–61 %, снижение триглицеридов) и хорошей переносимости. Применяют Симвастатин (Вазилип, Закор 10–40 мг/сут), Аторвастатин (Липримар 10–80 мг/сут), Ловостатин (Мевакор), Розувастатин (Крестор 5–40 мг, Мертенил 5–40 мг/сут).

При изолированной гипертриглицеридемии или гипертриглицеридемии тяжелой степени препаратами выбора являются *фибраты* (*микронизированные фенофибраты Трайкор 145, ципрафибрат – Липанор, фенофибрат – Липантил М 200*), которые уступают статинам по влиянию на ЛПНП, хуже переносятся и взаимодействуют с большим числом лекарственных средств. Исследования DAIS и VA HIT также доказали положительное влияние фибратов на сердечно-сосудистый риск при СД 2т [4].

Антигипертензивная терапия

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку она может участвовать в формировании и прогрессировании данного синдрома. Одним из важных условий антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД (менее 140/90 мм рт. ст. (для больных СД – менее 130/80 мм рт. ст.)), так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений. У больных с АГ необходимо оценить степень сердечно-сосудистого риска, которая будет служить основанием для выбора тактики лечения. Согласно рекомендациям ВНОК (2009) по профилактике, диагностике и лечению АГ для оценки сердечно-сосудистого риска следует определить степень АГ и наличие факторов риска, ассоциированных клинических состояний и поражения органов-«мишеней». В Рекомендациях по АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ (2007), а также

в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК 2009) по АГ, МС внесен в систему стратификации сердечно-сосудистого (СС) риска наряду с СД. У больных с АГ и МС сердечно-сосудистый риск оценивается как высокий или очень высокий [1].

Ингибиторы АПФ

Препаратами выбора у больных с МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с доказанным метаболически нейтральным и органопротективным действием. Преимуществом ИАПФ является их нейтральное действие на углеводный и липидный обмен. Результаты крупных многоцентровых исследований ASCOT и HOPE установили снижение заболеваемости СД у больных, получавших ИАПФ [1, 2, 4].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)

Действие данного класса препаратов связано с подавлением активности РААС, также как и у ингибиторов АПФ, поэтому показания и противопоказания к их назначению одинаковы. БРА обладают выраженным нефропротективным эффектом. У больных СД типа 2 БРА улучшают функцию почек, снижая протеинурию и улучшая почечную гемодинамику. В отношении липидного обмена БРА нейтральны. Некоторые липофильные БРА обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен за счет агонизма к PPAR-гамма рецепторам. Самой высокой активностью взаимодействия с PPAR-гамма рецепторами обладает телмисартан (Микардис 40–80 мг), в результате чего достоверно повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшаются показатели углеводного и липидного обмена, а также снижается масса тела. В исследованиях LIFE, VALUE, SCHARM и других назначение БРА достоверно уменьшало риск развития СД типа 2.

Бета-блокаторы

Неселективные β -блокаторы неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. Кроме того, многие селективные β_1 -блокаторы утрачивают свою селективность в больших дозах и их антагонизм проявляется и в отношении β_2 -адренорецепторов. Такие β -блокаторы способны удлинять гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии

и даже к гипергликемической коме, блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы и, таким образом, тормозя высвобождение инсулина. Неблагоотворно влияя на липидный обмен, неселективные β -блокаторы приводят к повышенной атерогенности. В последние годы были созданы высокоселективные β_1 -блокаторы, которые практически лишены тех неблагоприятных побочных эффектов, которые ограничивали широкое применение данного класса препаратов у пациентов с нарушением углеводного и липидного обмена. Такими препаратами в настоящее время являются Небиволол (Небилет 5–10 мг), Бисопролол (Конкор, Бидоп, Бипрол), Метопролола сукцинат (Беталок 25–100 мг) в форме замедленного действия и некоторые другие препараты.

Препараты центрального действия

Из группы препаратов центрального действия в настоящее время широко применяются недавно созданные активаторы I2-имидазолиновых рецепторов (моксонидин Физиотенз 0,2–0,4 мг/сут), которые не вызывают синдрома отмены и других побочных эффектов, свойственных их предшественникам. Больным с метаболическими нарушениями эта группа препаратов показана еще и в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен.

Агонисты имидазолиновых рецепторов (рилменидин Альбарел 1 мг/сут) – оптимальная группа препаратов при гипертензии и метаболическом синдроме за счет снижения симпатической гиперактивности и повышения чувствительности тканей к инсулину (снижает инсулинорезистентность за счет снижения тонуса периферических сосудов, увеличения регионального кровотока и, как следствие, увеличения утилизации глюкозы в мышцах).

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

При МС предпочтением пользуются недигидропиридиновые БКК (Верапамил, Дилтиазем) и дигидропиридиновые (Амлодипин 5–10 мг, Нифедипин 5–40 мг), не оказывающие влияние на активность СНС и автоматизм синусового узла. С гипотензивной целью широко используются БКК с пролонгированным действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значение адекватной фармакотерапии МС весьма велико, в связи с тем, что она направ-

лена на различные механизмы формирования этого синдрома и должна носить комплексный характер. Так, оказывая влияние хотя бы на один из компонентов МС, можно добиться заметного улучшения за счет компенсации изменений в других звеньях его патогенеза. Например, снижение веса вызовет снижение АД и нормализацию метаболических нарушений, а гипогликемическая терапия наряду с компенсацией углеводного обмена приведет к снижению АД и улучшению показателей липидного обмена. Гиполипидемическая терапия может способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению показателей углеводного обмена. Грамотно подобранная гипотензивная терапия, помимо основного действия, нередко улучшает показатели углевод-

ного, липидного обмена и повышает чувствительность тканей к инсулину. Эффективность лечения во многом зависит от глубокого понимания врачом природы МС и знания основных и дополнительных механизмов действия лекарственных препаратов, применяемых для его лечения. При правильном ведении пациента с использованием немедикаментозных и медикаментозных средств, направленных на патогенетические механизмы, можно избежать развития СД типа 2, АГ, атеросклероза и его фатальных последствий, улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность. Таким образом, профилактика и лечение МС рассматриваются как принципиальный подход к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и СД типа 2.

Литература

1. «Диагностика и лечение метаболического синдрома» ВНОК Российские рекомендации, второй пересмотр. – М. – 2009.
2. Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов при лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом // Системные гипертензии – № 1. – 2009 – В. Б.Мычка, И. Е.Чазова. ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, отдел системных гипертензий, Москва.
3. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // Diabetic medicine 2003; 20(9): 693–702.
4. Consilium Medicum. – Том 08. – № 9. – 2006. Осложнения сахарного диабета – артериальная гипертензия. Метаболический синдром: современные подходы к лечению. В. Б.Мычка, И. Е.Чазова. Институт клинической кардиологии им. А. Л.Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва.
5. Lakka H. M, Laaksonen D. E, Lakka T. A, Niskanen L. K, Kumpussalo E, Tuomilehto J, Salonen J. T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709–2716. OS.
6. Euthyroid Sick Syndrome. Low-T3 Syndrome Circulation. 2003;107:708.© 2003 American Heart Association, Inc. Clinical Investigation and Reports.

