

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в лечении метаболического синдрома

О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Контактная информация: Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна — д.м.н., профессор, заведующая отделением кардиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова).

Резюме

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) крайне высока, что связано с существенным вкладом МС в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Как известно, развитие артериальной гипертензии (АГ) при МС обусловлено активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В условиях инсулинорезистентности блокада РААС является патогенетически обоснованной и оправдывает применение антагонистов ангиотензиновых рецепторов первого типа (АТ1) для лечения АГ у больных МС. В статье рассматриваются патофизиологические механизмы формирования АГ у больных с МС, представлены данные клинических исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения антагонистов АТ1 рецепторов и их благотворном влиянии на предотвращение инсульта, сахарного диабета тип 2, регресс гипертрофии левого желудочка и нефропатии.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

Metabolic syndrome treatment: angiotensin II receptor antagonists

O.M. Drapkina, O.N. Korneeva

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1–1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia. E-mail: drapkina@bk.ru (Drapkina Oxana, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov Moscow Medical Academy).

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is an actual problem in cardiology due to its high contribution to cardiovascular diseases. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation is known to play an important role in hypertension development in MS. In insulin resistant patients RAAS blockade, in particular, angiotensin II receptor antagonists (ARA) can be beneficial. The paper addresses mechanisms of hypertension in MS, the data of clinical trials confirming benefits of ARA for stroke prevention, in diabetes mellitus type 2, left ventricular hypertrophy and nephropathy.

Key words: metabolic syndrome, hypertension, abdominal obesity, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin II receptor antagonists.

Статья поступила в редакцию: 29.07.09. и принята к печати: 01.08.09.

Научный интерес к проблеме метаболического синдрома (МС) не угасает, что связано с его неоспоримой ролью в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Практически все компоненты, составляющие МС, являются факторами риска ССЗ (табл.).

Артериальная гипертензия (АГ) — сильный независимый фактор риска для развития таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). При наличии МС риск развития ИБС и/или инсульта возрастает в 3 раза, а смертность от ССЗ возрастает в 2,5–4 раза [1]. Не случайно, согласно Рекомендациям Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 года по лечению артериальной гипертензии, лица с МС относятся к группе высокого и

очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [2].

Данная закономерность связана с основными патофизиологическими механизмами МС — гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Гиперинсулинемия является предиктором развития ССЗ. Так, исследование «The Helsinki Policemen Study», проведенное финскими учеными, наблюдавшими в течение 22 лет мужчин-полицейских без сахарного диабета (СД) в возрасте от 34 до 64 лет, показало, что риск развития ССЗ возрастает по мере увеличения уровня инсулина в крови [3].

Взаимосвязь АГ и инсулинорезистентности у пациентов с МС определяется наличием на поверхности клеток рецепторов и к инсулину, и к ангиотензину II (АТ II). Доказано, что развитие АГ при МС обусловлено,

**КРИТЕРИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
(МЕЖДУНАРОДНАЯ ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ, 2005)**

Абдоминальное ожирение	ОТ мужчины > 94 см, ОТ женщины > 80 см
Триглицериды	≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) (или указание на лечение дислипидемии)
ХС ЛПВП	Мужчины < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) Женщины < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) (или указание на лечение дислипидемии)
Артериальное давление	≥ 130/85 мм рт. ст. (или указание на антигипертензивное лечение)
Глюкоза натощак	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л)

Примечания: наличие метаболического синдрома устанавливается при выявлении абдоминального ожирения и двух из приведенных критериев; ОТ — окружность талии; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

в том числе, и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Увеличение аутокринной/паракринной активации АТ II блокирует активность инсулина и инсулинового фактора роста-1 (ИФР-1) через систему фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K). АТ II ингибирует PI3-K — фермент, необходимый для передачи внутриклеточного сигнала от инсулина к транспортеру глюкозы, и таким образом АТ II приводит к замедлению инсулиновых механизмов вазодилатации, синтез оксида азота (NO) и транспорта глюкозы в клетки. АТ II, воздействуя на рецептор к ангиотензину (АТ 1R), приводит к образованию избытка реактивных форм кислорода (РФК) и активации низкомолекулярного G-протеина и фосфолипазы А. РФК через сигнальную систему PI3-K замедляют работу эндотелиальной NO-синтазы, натриевой и кальциевой клеточных ионных помп, оказывают провоспалительное действие, что в итоге стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и вызывает вазоконстрикцию. С другой стороны, РФК нарушают

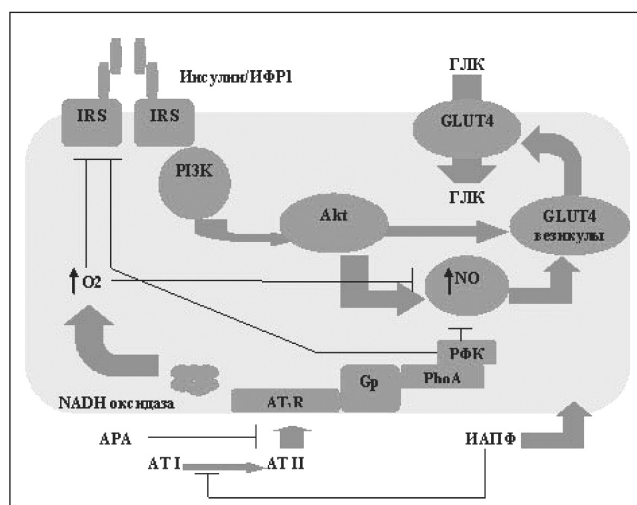
утилизацию глюкозы, усугубляют гипергликемию, блокируя вход глюкозы в клетки (рис.) [2, 4].

Гиперактивация РААС запускает «альдостероновый» механизм повышения АД. Секретирующийся в избыточном количестве альдостерон приводит к задержке соли и жидкости, усиливает влияние симпатической нервной системы (СНС), снижает эффекты парасимпатической нервной системы и уменьшает чувствительность барорецепторов. Помимо задержки соли, альдостерон обуславливает отложение внеклеточных депозитов около почечных клубочков, приводя к запуску «почечного» механизма развития АГ, гломерулосклерозу и усугублению течения АГ [2, 5].

Таким образом, в условиях инсулинорезистентности блокада РААС является патогенетически обоснованной и оправдывает применение антагонистов рецепторов к АТ II (АРА) при лечении АГ у больных МС. Предпочтение в выборе АРА при лечении МС определяется и последними рекомендациями Европейского общества кардиологов по лечению АГ (2007). Помимо имевшихся ранее показаний для назначения этих препаратов, появились новые, среди которых МС занимает лидирующую позицию. АРА не только улучшают контроль АД, но и обладают положительным влиянием на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), замедляют прогрессирование ХСН и почечной недостаточности.

Преимущество АРА над бета-блокаторами по влиянию на обратное развитие ГЛЖ продемонстрировало исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study). Было показано, что применение лозартана в сравнении с atenололом более значимо снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и приводит к регрессу ГЛЖ в большей степени, несмотря на равный антигипертензивный эффект. Влияние лозартана на обратное развитие ГЛЖ раскрывает новые показания для применения АРА у больных с МС. Ведь, как известно, ГЛЖ чаще регистрируется у тучных людей, чем у худых, независимо от наличия АГ, что подтверждает независимую роль ожирения в происхождении ГЛЖ, являющейся независимым фактором риска развития внезапной смерти и жизнеугрожающих аритмий. На фоне приема лозартана у больных с ГЛЖ уменьшалась частота развития фибрилляции предсердий, что объясняется замедлением ремоделирования миокарда ЛЖ, а также антифибротическим и антипролиферативным действием лозартана на кардиомиоциты предсердий [3, 6–7].

Рисунок. Нарушение транспорта глюкозы в условиях инсулинорезистентности под воздействием ангиотензина II и точки приложения антагонистов рецепторов к ангиотензину 1 типа и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (по Govindarajan G., Sowers J. с изменениями)



Примечания: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину; ИФР 1 — инсулиновый фактор роста-1; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; ГЛК — глюкоза; PhA — фосфолипаза А; Gp — гликопротеид; АТ I — ангиотензин I; АТ II — ангиотензин II; АТ 1R — рецептор к ангиотензину; IRS — субстрат инсулинового рецептора.

Исследование LIFE продемонстрировало как уменьшение частоты возникновения новых случаев СД тип 2, так и снижение выраженности инсулинорезистентности при лечении лозартаном, что укрепляет позиции АРА в лечении АГ при МС [6–7].

Необходимо напомнить, что наличие МС ассоциировано с повышенным риском развития инсульта. Проспективное когортное исследование N. Koren-Morag (2005) с участием 14 284 пациентов с ИБС, среди которых 26 % имели МС, но не страдали СД тип 2, показало более высокую частоту возникновения (в 1,49 раза) ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак (ТИА) у лиц с МС. Причем риску развития инсульта в большей степени были подвержены женщины, чем мужчины [8]. В упомянутом исследовании LIFE, где у пациентов с ГЛЖ и АГ распространенность МС была высока, лозартан доказал свою эффективность в отношении первичной профилактики инсульта, поскольку частота фатальных и нефатальных инсультов на фоне приема лозартана была на 25 % ниже, чем при применении ателолола.

Во вторичной профилактике инсульта роль АРА также может оказаться существенной. В исследовании SCOPE дополнительный анализ показал, что применение кандесартана у больных, перенесших мозговой инсульт, достоверно снижает вероятность повторного инсульта (по сравнению с плацебо) [9].

Важными свойствами АРА являются предотвращение микроальбуминурии и нефропротективное действие. Блокада АТ 1R приводит к уменьшению внутриклубочкового давления, повышение которого является одним из главных факторов прогрессирования дисфункции почек. Помимо этого, АРА тормозят развитие нефросклероза. Знаменитое исследование RENAAL (Reduction of the Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) выявило уменьшение числа новых случаев нефропатии у больных с СД тип 2 на 35 % и снижение частоты развития терминальной фазы хронической почечной недостаточности на 28 %. В дополнение к ренопротективным эффектам лозартан воздействовал и на факторы, определяющие прогноз у лиц с терминальной фазой заболевания почек, а именно уменьшение степени протеинурии, уровня креатинина, гипоальбуминемии и анемии [10].

Таким образом, благодаря своим разнообразным фармакологическим свойствам и хорошей переносимости, АРА могут рассматриваться как приоритетный класс антигипертензивных препаратов, показанных больным с МС. Обусловлено это их эффективным антигипертензивным действием, положительным влиянием на инсулиночувствительность, нефро-, кардио- и церебропротективными свойствами, способностью лучше других классов препаратов предотвращать поражение органов-мишеней у пациентов с МС и АГ, а также высокой приверженностью больных к лечению.

Литература

1. Cefalu W.T., Cannon C.P. Atlas of Cardiometabolic Risk // Informa Healthcare USA. — 2007. — С. 15–16.
2. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности // Рос. кардиологический журнал. — 2006. — Т. 61, № 5. — С. 100–103.
3. Krentz A.J., Wong N. D. Metabolic syndrome // Informa Healthcare USA. — 2007. — С. 25–29.
4. Govindarajan G., Sowers J. Hypertension and diabetes mellitus // Business Briefing US Cardiology. — 2006. — P. 47–50.
5. Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2007. — 161 с.
6. Драпкина О.М. Антагонисты ангиотензиновых рецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 5. — С. 22–24.
7. Напалков Д.А. Место блокаторов рецепторов к ангиотензину II в кардиологической практике заболеваний // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 6. — С. 19–22.
8. Koren-Morag N., Goldbourt U., Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease // Stroke. — 2005. — Vol. 36. — С. 1366–1371.
9. Марцевич С.Ю. Новые Европейские Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (2007): что нового в подходе к выбору лекарственного препарата? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — № 3. — С. 80–83.
10. Keane W.F. Renoprotective effect of angiotensin II receptor blockade in clinical practice: RENAAL study // Am. J. Kidney. — 2003. — Vol. 3 (Suppl. 1). — S22–S25.