

# Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями

Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

## Резюме

В 2013 г. экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) были подготовлены рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией (АГ) с метаболическими нарушениями. По сравнению с предыдущими рекомендациями РМОАГ были расширены главы, посвященные диагностике и коррекции отдельных метаболических нарушений, таких как ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена, гиперурикемия. Кроме того, была добавлена глава об особенностях ведения пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Алгоритмы диагностики и лечения метаболических расстройств метаболического синдрома и СД 2, представленные в настоящих рекомендациях, позволят своевременно выявлять и корригировать эти состояния, что в свою очередь приведет к снижению у больных АГ риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, артериальная гипертония, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, гиперлипидемия, антигипертензивная терапия, рекомендации.

## Recommendations on treatment strategies in hypertensive patients with metabolic disorders

Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova

## Summary

In 2013 experts of The Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH) had prepared recommendations about management of patients with arterial hypertension (AH) and metabolic disorders (such as obesity, carbohydrate and lipid metabolism, hyperuricemia) and which chapters about diagnosis and correction were expanded, compared to the previous RMSAH recommendations. We also added a chapter about management of patients with AH and type 2 diabetes (T2D). Treatment and diagnosis algorithms of metabolic syndrome (MS) and T2D, discussed in these recommendations, will help us early identify and correct these disorders and will reduce cardiovascular events in patients with AH, even mortality one.

**Key words:** metabolic syndrome, arterial hypertension, visceral adiposopathy, insulin resistance, hyperglycaemia, hyperlipidemia, antihypertensive drugs, recommendations.

## Сведения об авторах

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: jul001@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, директор ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: c34b@yandex.ru

Переоценить роль артериальной гипертонии (АГ) как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе фатальных, сложно. А сочетание АГ с ожирением, нарушениями углеводного и липидного обмена приводит к возрастанию этого риска в несколько раз. Так риск развития ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда у этих больных возрастает в 2–4 раза, острого нарушения мозгового кровообращения – в 4–6 раз и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – в 2,3 раза [1].

Данные исследования EUROASPIRE IV, которые были доложены на последнем кардиологическом конгрессе в Амстердаме в сентябре 2013 г., продемонстрировали, что распространенность метаболических нарушений у больных ССЗ, в частности ишемической болезни сердца, крайне высока и продолжает расти [2]. Из 8 тыс. больных, которые были включены в исследование, 38% имели ожирение разной степени выраженности, не избыточную массу тела, а именно ожирение, и это против 32% в исследовании EUROASPIRE I. А распространенность центральной формы ожирения выросла с 51 до 57%. Распространенность сахарного диабета типа 2 (СД 2) в этой популяции достигла рекордных 40% процентов, причем 15% этих больных не знали о наличии у них заболевания.

В связи с этим в 2013 г. Российское медицинское общество по АГ подготовило и выпустило рекомендации, посвященные ведению больных АГ с метаболическими нарушениями и СД 2. Это довольно объемный документ, в который вошли разделы, посвященные диагностике и лечению отдельных метаболических нарушений, таких как ожирение, нарушения углеводного, липидного обмена, гиперурикемии, а также особенностям ведения больных АГ с метаболическим синдромом (МС) и СД 2.

Наиболее часто выявляемыми метаболическими нарушениями у больных АГ являются ожирение, нарушения углеводного, липидного обмена и гиперурикемия. При сочетании у пациента абдоминального типа ожирения с 2 другими факторами риска (ФР), такими как нарушения

углеводного и/или липидного обмена и/или АГ, можно говорить о наличии у него МС.

Согласно настоящим рекомендациям **определение МС** остается прежним. Эксперты твердо стоят на позициях, что МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ.

Прежними остались и **диагностические критерии МС**. **Основной признак:** центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

**Дополнительные критерии:**

- АГ (артериальное давление – АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л);
- снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности – ЛПВП ( $< 1,0$  ммоль/л у мужчин;  $< 1,2$  ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $6,1$  ммоль/л и более);
- нарушение толерантности к глюкозе – НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах  $7,8$  ммоль/л и более и менее  $11,1$  ммоль/л).

**Методы диагностики АГ** у этой категории пациентов в общем соответствуют общепринятым, однако хочется обратить внимание, что независимо от того, какая методика измерения АД используется (офисное, домашнее, 24-часовое), необходимо применять манжету соответствующего размера (раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча). Манжета, которая является слишком короткой и не надлежащим образом охватывает плечо, может привести к завышенным показателям АД [3].

В результате исследований, в том числе выполненных в ИКК им. А.Л.Мясникова, было установлено, что МС спо-

сопутствует более тяжелому течению АГ, тяжесть которой определяется количеством компонентов МС [4]. У больных АГ с МС по данным суточного мониторирования АД выявляются более высокие средние значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), более выраженные нарушения суточного ритма АД, высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенная вариабельность АД [5]. Вместе с тем у пациентов с МС, особенно молодого возраста, часто выявляются нарушения суточного профиля АД на фоне высокого нормального уровня АД. Недостаточное снижение АД в ночные часы, которое является дополнительным самостоятельным фактором риска развития инсультов и острых инфарктов миокарда, может быть единственным признаком нарушения суточного ритма АД у этих больных или сохраняться на фоне нормализации АД днем в результате лечения [6, 7].

Кроме того, тяжесть АГ у больных с МС обусловлена ранним и выраженным поражением органов-мишеней. Было установлено, что у больных с МС по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений вероятность поражения сердца и мозга увеличивается почти в 5 раз, почек – в 3 раза и вероятность поражения сосудов – в 2 раза [5].

В связи с этим в настоящих рекомендациях была основана необходимость обязательного проведения суточного мониторирования АД у пациентов с МС даже при нормальных значениях клинического АД и необходимость оценки состояния органов-мишеней уже при 1-й степени АГ. В качестве обязательных диагностических процедур были рекомендованы: эхокардиография с определением индекса миокарда массы левого желудочка, исследование функции почек с определением микроальбуминурии и дуплексное сканирование экстракраниальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа.

**Основные принципы лечения** больных АГ с метаболическими нарушениями сохраняют свою актуальность:

- Снижение массы тела.
- Достижение хорошего метаболического контроля.
- Достижение оптимального уровня АД.
- Предупреждение острых и отдаленных ССО.

**Тактика ведения** больных АГ с метаболическими нарушениями согласно настоящим рекомендациям и в соответствии с рекомендациями Европейского общества по гипертензии – ESH и Европейского общества кардиологов – ESC (2013 г.) зависит от количества сопутствующих ФР и степени АГ. Так пациенты с АГ 1–2-й степени и с 1–2 ФР относятся к категории пациентов умеренного или среднего дополнительного риска. Тактика ведения таких пациентов заключается в изменении образа жизни с целью коррекции всех имеющихся модифицируемых ФР в течение нескольких недель. При отсутствии достаточного контроля АД (<140/90 мм рт. ст.) необходимо начать антигипертензивную терапию (АГТ).

Пациенты с 3 и более ФР, а также больные АГ с МС и СД 2, независимо от степени АГ, относятся к категории пациентов высокого и очень высокого дополнительного риска. У таких больных АГТ следует начать безотлагательно наряду с немедикаментозными методами лечения.

В настоящих рекомендациях в соответствии с последними рекомендациями по диагностике и лечению АГ ESH/ESC (2013 г.) согласованы уровни АД, при которых рекомендовано начинать АГТ у пациентов с метаболическими нарушениями. Исследования, проведенные на настоящий момент, не подтверждают целесообразность начала АГТ у пациентов этой категории при высоком нормальном уровне АД. В связи с этим АГТ у пациентов с МС предложено начинать при уровне АД >140/90 мм рт. ст. Целевыми значениями АД у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями являются уровень САД <140 и ДАД <90 мм рт. ст., у пациентов с СД – уровень САД <140, а ДАД <85 мм рт. ст.

Несмотря на изменения в системе стратификации больных АГ, которые были предложены ESH/ESC в 2013 г. (МС был вынесен за рамки стратификационной схемы), лица с МС и АГ относятся к категории пациентов с высоким или очень высоким суммарным сердечно-сосудистым риском, степень этого риска (высокий или очень высокий) определяется уровнем АД и наличием субклинического поражения органов-мишеней. При повышении АД >140 и 90 мм рт. ст. АГТ у этой категории пациентов необходимо начинать безотлагательно наряду с немедикаментозными методами лечения и коррекцией сопутствующих ФР [8].

Первоочередной задачей лечения пациентов с метаболическими нарушениями и АГ являются диагностика и лечение ожирения, нарушений углеводного и/или липидного обмена, гиперурикемии. Лечение АГ у этой категории пациентов без коррекции сопутствующих метаболических нарушений вряд ли приведет к успеху. В связи с этим в настоящих рекомендациях уделено много внимания отдельным метаболическим нарушениям.

### Ожирение

С МС ассоциируется абдоминальное, центральное или висцеральное ожирение, когда основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (мужской или андронидный тип ожирения), именно при этом типе ожирения значительно чаще, чем при глутеофеморальном, когда жир располагается на бедрах и ягодицах, наблюдаются ССО и развивается СД.

При окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин можно предположить наличие у пациента абдоминального типа ожирения.

Несмотря на большое число исследований, посвященных проблеме лечения ожирения, задача эта остается крайне трудной и требует больших усилий как со стороны врача, так и больного. На настоящий момент установлено: единственное, что действительно приводит к уменьшению массы жира, – это энергетический дефицит, т.е. преобладание расхода энергии над ее поступлением.

Наиболее простой, понятный, а главное, воспроизводимый способ создания энергетического дефицита – это гипокалорийная диета. Расчет калорий производится индивидуально по формуле.

Вместе с тем считается установленным фактом, что в ходе соблюдения гипокалорийной диеты наблюдается уменьшение всех видов расхода энергии, в том числе и основного обмена, что является мерой адаптации организма к снижению поступающей энергии и уменьшает ее эффективность. Для того чтобы это предотвратить, возможно чередование изо- и гипокалорийного режима. Во-первых, это позволяет пациентам «отдохнуть» от ограничений, свойственных разгрузочному режиму, во-вторых, при возвращении к обычному изокалорийному питанию (но с ограничением жиров) организм может восстанавливать обычный расход энергии. При таком комбинированном режиме диетотерапии, в связи с более легкой его переносимостью, наблюдается гораздо меньшее число отказов от лечения при сохранении его эффективности.

Необходимо помнить, что ожирение – хроническое, склонное к рецидивированию заболевание. Исходя из этого необходимо ориентировать пациентов одновременно и на посильное снижение массы тела (5–10% от исходного является достаточным для снижения риска ССО и смерти от них), и на поддержание достигнутого на данный момент результата. Вместе с тем врач, принимаясь за лечение больного с ожирением и назначая ему диетотерапию, должен также учитывать, что при ошибках в тактике лечения могут появляться нежелательные побочные эффекты, связанные с недостатком тех или иных компонентов пищи, в частности белка, минералов, витаминов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон. Это те факторы пищи, которые мы на-

зывается незаменимыми. Понятно, что диета, направленная на лечение ожирения, должна содержать физиологическую норму данных веществ.

Физические нагрузки являются важным компонентом рекомендаций по изменению образа жизни. На этапе снижения массы тела они дополняют редуцированную по калорийности диету и позволяют создать отрицательный энергетический баланс. Под влиянием нагрузок умеренной интенсивности улучшается чувствительность к действию инсулина, снижается уровень триглицеридов и возрастает ХС ЛПВП, повышаются функциональные резервы сердечно-сосудистой и дыхательной системы. На этапе поддержания результатов физическая активность приобретает еще большее значение, являясь одним из главных прогностических факторов сохранения желаемой массы тела.

Для снижения массы тела показаны аэробные упражнения. Самые распространенные разновидности аэробных нагрузок – так называемые циклические виды спорта: ходьба, плавание, бег, коньки, лыжи, велосипед, теннис, баскетбол, танцы и фитнес. Предпочтительны ежедневные, но не менее 3 раз в неделю физические нагрузки общей продолжительностью не менее 150 мин в неделю [8].

При индексе массы тела более 30, наличии других ФР и неэффективности мероприятий по изменению образа жизни можно рассмотреть возможности медикаментозной терапии. В настоящее время единственным разрешенным препаратом для снижения массы тела у больных ССЗ является кишечный ингибитор липаз орлистат (120 мг 3 раза в день) в течение 6–12 мес. В настоящих рекомендациях препараты на основе сибутрамина исключены из списка рекомендованных у пациентов с ожирением и ССЗ.

У пациентов с АГ и морбидным ожирением следует рассмотреть возможности бариатрической хирургии.

**Нарушения углеводного обмена** или предиабет включают нарушение гликемии натощак (НГН) и НТГ.

НТГ определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте – ПГТТ  $\geq 7,8$  и менее 11,1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л.

НГН определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы натощак 6,1 и более и менее 7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л.

Дифференцировать статус предиабетических нарушений углеводного обмена – наличие НГН, НТГ или их комбинации, можно только после проведения ПГТТ. Нарушения углеводного обмена являются самостоятельным ФР развития ССО и СД 2.

Медикаментозное лечение проводится в отсутствие достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий (диетотерапия и физические нагрузки) и высокой степени риска развития СД 2 и/или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен (бигуаниды, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз).

В настоящее время для медикаментозного лечения нарушений углеводного обмена применяются представители класса бигуанидов метформин и кишечный ингибитор глюкозидаз акарбоза (из списка рекомендованных для коррекции углеводного обмена у пациентов с ССЗ исключены тиазолидиндионы).

Основными свойствами метформина являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать инсулинорезистентность и улучшать секрецию инсулина. Метформин улучшает метаболизм липидов, увеличивает фибринолитическую активность крови, уменьшает активность симпатической нервной системы (СНС), снижает АД у больных с НТГ и СД (САД на 8 мм рт. ст. и ДАД на 4 мм рт. ст., массу тела на 6%).

Механизм действия акарбозы заключается в обратимой блокаде  $\alpha$ -глюкозидаз (глюкомилазы, сахаразы,

мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина. Однако прием акарбозы сопровождается большим количеством нежелательных явлений (метеоризм, нарушения стула и т.д.), поэтому его применение часто ограничено.

### Нарушения липидного обмена

В настоящих рекомендациях более подробно освещен раздел, касающийся лечения нарушений липидного обмена. Для больных с МС характерен особый тип дислипидемии: повышение уровня ЛПНП, триглицеридов и снижение ХС ЛПВП.

Немедикаментозное лечение липидных нарушений у больных АГ – первый и обязательный шаг как первичной, так и вторичной профилактики инфаркта миокарда и инсульта. Однако следует реально представлять возможности коррекции образа жизни в улучшении показателей липидного обмена. Так уменьшение потребления калорий сопровождается снижением уровня ЛПНП на 5–10%.

Статины являются основными лекарственными средствами для лечения больных АГ и дислипидемиями. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью сердечно-сосудистого риска и критическим уровнем основных показателей липидного обмена. В соответствии с Европейскими рекомендациями по дислипидемиям уровень ХС ЛПНП – основная цель для терапии [9].

Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обменов, является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, что снижает степень риска развития СД 2, атеросклероза и ССЗ и повышает продолжительность жизни больных с МС.

### Гиперурикемия

В настоящие рекомендации включен раздел, касающийся диагностики и лечения гиперурикемии. Высокий уровень мочевой кислоты определяется у 25–50% больных АГ и является независимым и значимым ФР развития АГ, коронарной болезни сердца, НТГ, дислипидемий и повышения общей смертности.

При определении уровня мочевой кислоты в крови необходимо соблюдать ряд важных правил. Забор крови должен проводиться натощак. Перед исследованием необходимо придерживаться стандартной диеты без избыточного употребления пищи, богатой белками и пуринами, употребления алкоголя. Важно избегать чрезмерную физическую нагрузку. Нормальным уровнем мочевой кислоты в возрасте до 14 лет считается 120–320 мкмоль/л, старше 14 лет – 150–350 мкмоль/л для лиц женского пола и 210–420 мкмоль – мужского пола. Отмечено, что при повышении ее уровня свыше 534 мкмоль/л резко возрастает риск развития нефролитиаза и подагры.

Основой ведения пациентов с гиперурикемией является низкопуриновая и низкокалорийная диета в сочетании с обильным щелочным питьем (до 2–3 л/сут при отсутствии у пациента сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности). Суточное потребление белков и жиров не должно превышать 1 г/кг соответственно (при наличии хронической почечной недостаточности норма потребления белка составляет 0,6–0,8 г/кг). Пурины пищи составляют примерно 30% выводимого урата. Назначение не содержащей пуринов диеты уменьшает концентрацию урата в плазме только на 10–20%, однако она способствует коррекции массы тела и уровня фосфатов крови, улучшает показатели липидного обмена и препятствует развитию метаболического ацидоза.

В качестве базовой терапии при гиперурикемии и подагре наиболее часто используются ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол), урикозурические средства (бензбромарон, сульфинпиразон, пробенецид), цитрат-

ные смеси (уралит, магурлит, блемарен) и в последнее время блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА (лосартан) и статины (аторвастатин).

### Сахарный диабет

В настоящие рекомендации также добавлен раздел, посвященный СД. К сожалению, на момент установления диагноза СД большинство пациентов уже имеют макрососудистые осложнения, приводящие к инфаркту миокарда, инсульту и т.д. В связи с этим основное внимание необходимо уделять пациентам на этапе формирования у них ФР, когда все изменения еще обратимы [10]. Вместе с тем развитие СД утяжеляет течение АГ и увеличивает риск развития ССО и смерти от них.

СД – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, развившейся вследствие нарушения секреции и/или действия инсулина. СД определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы натощак 7,0 ммоль/л и более и/или глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы в ходе ПГТТ  $\geq 11,1$  ммоль/л. Заболеваемость СД в последнее 10-летие прогрессивно возрастает, приобретая характер стремительно распространяющейся всемирной эпидемии. По данным IDF (International Data Corporation), распространенность СД в мире в 2011 г. составила 366 млн человек, или 8,3% общей численности населения, из них подавляющее большинство – от 85 до 95% – пациенты с СД 2. При этом примерно еще в 1/2 зарегистрированных случаев СД 2 остается не диагностированным. Еще одной характерной чертой является значительное «омоложение» заболевания – около 50% всех больных СД 2 в мире приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст 40–59 лет.

Традиционно диагностику СД осуществляют по уровню глюкозы плазмы натощак, или при случайном измерении, или по результатам ПГТТ. С 2010 г. Американская диабетическая ассоциация и с 2011 г. Всемирная организация здравоохранения приняли решение о возможности использования в качестве диагностического критерия СД уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) – интегрального показателя, отражающего средний уровень гликемии за предшествующие 90–120 дней (период жизни эритроцитов). Также с 2011 г. использование HbA<sub>1c</sub> для диагностики СД одобрено и в Российской Федерации.

### Лечение СД 2

Диетотерапия – необходимая составная часть лечения больных СД 2 при любом выборе медикаментозной сахароснижающей терапии.

1. Диетотерапия больных СД 2 с избыточной массой тела/ожирением, не получающих инсулина:

- Принципы гипокалорийного питания.
- Подсчитывать углеводы по системе хлебных единиц (ХЕ) нет необходимости.

2. Диетотерапия больных СД 2 с избыточной массой тела/ожирением, получающих инсулин:

- Принципы гипокалорийного питания.
- Необходим подсчет углеводов по системе ХЕ (как при СД типа 1), по крайней мере в случае использования инсулина короткого действия.

3. Диетотерапия больных СД 2 с близкой к нормальной массой тела, не получающих инсулин:

- Ограничение калорийности не показано, так как снижать массу тела не нужно.
- Подсчитывать углеводы по системе ХЕ нет необходимости. Строгое ограничение простых углеводов при высокой постпрандиальной гликемии.

4. Диетотерапия больных СД 2 с близкой к нормальной массой тела, получающих инсулин:

- Ограничение калорийности не показано, так как снижать массу тела не нужно.

- Необходим подсчет углеводов по системе ХЕ (как при СД типа 1), по крайней мере в случае использования инсулина короткого действия.

Выбор индивидуальных целей лечения и уровня гликемического контроля зависит от следующих факторов:

- возраста или ожидаемой продолжительности жизни;
- тяжести осложнений и сопутствующей патологии (особенно сердечно-сосудистой);
- риска развития тяжелой гипогликемии.

В настоящее время в России применяются 8 классов сахароснижающих препаратов. По своему механизму действия они подразделяются на 5 групп:

1) препараты, влияющие на инсулинорезистентность (бигуаниды и тиазолидиндионы);

2) средства, стимулирующие секрецию инсулина, – секретогоги (препараты сульфонилмочевины и глиниды);

3) препараты, блокирующие всасывание глюкозы (акарбоза);

4) новые классы препаратов, действие которых основано на инкретиновом эффекте, – агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4);

5) инсулины.

Стратификация лечебной тактики и выбор сахароснижающей терапии зависят от исходного уровня HbA<sub>1c</sub>:

- При исходном уровне HbA<sub>1c</sub> 6,5–7,5%, т.е. незначительно превышающем целевой, начинать лечение можно с монотерапии. Приоритет отдается средствам с минимальным риском гипогликемий. Препараты выбора: метформин, аГПП-1 и иДПП-4.

- При исходном уровне HbA<sub>1c</sub> 7,6–9,0% рекомендуется начинать лечение сразу с комбинации 2 сахароснижающих препаратов (ССП) с разным механизмом действия. К наиболее рациональным комбинациям относится сочетание препарата, влияющего на инсулинорезистентность (базовый препарат – метформин), и средства, стимулирующего секрецию инсулина (секретогога – сульфонилмочевины или глиниды, иДПП-4, аГПП-1).

- При исходном уровне HbA<sub>1c</sub>  $> 9,0\%$ , т.е. выраженной глюкозотоксичности, сразу требуется назначение инсулинотерапии или по крайней мере комбинации инсулина с пероральными ССП. В некоторых случаях при отсутствии клинических симптомов декомпенсации (полиурии, жажды, потери массы тела) возможно в качестве попытки начать лечение с комбинации из 2 или 3 ССП. При этом основой такой комбинации должны стать средства с максимальным инсулинсекреторным действием – препараты сульфонилмочевины.

### Антигипертензивная терапия

Современные рекомендации по лечению АГ исходят из принципа равенства всех групп антигипертензивных препаратов при условии адекватного снижения АД. Вместе с тем в лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями одно из основных мест принадлежит ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БРА ввиду их положительного влияния на ключевые звенья патогенеза заболевания. Представители данных групп лекарственных средств снижают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как в плазме, так и в тканях и уменьшают активность СНС.

Несомненное достоинство препаратов этой группы – отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Кроме того, имеются работы, в том числе выполненные в ИКК им. А.Л.Мясникова, указывающие на то, что ИАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину и улучшают углеводный обмен. В крупных многоцентровых исследованиях SOLVD, HOPE выявлено значимое снижение числа новых случаев СД среди больных, долгое время получавших ИАПФ. Длительное применение ИАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных.

Для лечения АГ у больных с МС, а также СД 2 применяют как недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем), так и дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) пролонгированного действия. Все АК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмены. Снижение числа новых случаев СД 2 при длительной терапии АК в сочетании с ИАПФ установлено в исследованиях ASCOT (амлодипин + периндоприл), INVEST (верапамил и трандолаприл). В плане предупреждения развития новых случаев СД 2 АК занимают промежуточное положение между ИАПФ (БРА) и селективными β-адреноблокаторами (β-АБ).

Применение β-АБ для лечения АГ у больных с МС патогенетически обосновано, так как эти препараты снижают повышенную активность СНС. По предотвращению риска развития ССО β-АБ не уступают ИАПФ и АК (Stop-Hypertension-2; UKPDS; MAPHY). Современные высокоселективные β<sub>1</sub>-АБ – небиволол, бисопролол, метопролола сукцинат и другие в отличие от неселективных представителей этой группы не оказывают выраженного негативного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмены, не вызывают прибавку массы тела и не усиливают инсулинорезистентность. β-АБ со свойствами вазодилаторов (карведилол, небиволол) способны снижать содержание в крови глюкозы и атерогенных фракций липидов, повышать чувствительность тканей к инсулину. Как показано в исследовании SENIOR, длительное лечение небивололом приводит к значимому уменьшению числа новых случаев СД 2.

Негативные эффекты диуретических препаратов у пациентов с АГ с метаболическими нарушениями хорошо известны. Для лечения АГ у больных с МС предпочтение должно отдаваться метаболически нейтральному тиазидоподобному диуретику – индапамиду и малым дозам гидрохлоротиазида – 12,5–25 мг. Они метаболически нейтральны и не приводят к росту числа новых случаев СД. Низкие дозы тиазидного диуретика (ТД), широко используются в составе комбинированной терапии с БРА или ИАПФ для усиления антигипертензивного эффекта и достижения целевого АД, в том числе у больных СД и МС.

Одной из перспективных групп антигипертензивных средств для лечения пациентов с МС являются агонисты I<sub>2</sub>-имидазолиновых рецепторов ввиду их хорошей антигипертензивной эффективности и способности положительно влиять на состояние углеводного обмена. Наиболее известным представителем данного класса препаратов как в нашей стране, так и за рубежом является моксонидин (Физиотенз). Моксонидин – единственный антигипертензивный препарат, в инструкции по применению которого указана его способность повышать чувствительность к инсулину и улучшать показатели углеводного и липидного обменов. Последнее обусловлено тем, что данный препарат уменьшает симпатическую активность. Это ведет к снижению гидролиза жиров, содержания жирных кислот, сокращению доли инсулинорезистентных (тип ПВ) волокон в скелетных мышцах, усилению переноса и метаболизма глюкозы. Все это приводит к повышению чувствительности к инсулину и улучшению липидного профиля.

В 2008 г. завершилось крупное многоцентровое международное исследование MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population), основной целью которого являлась оценка долгосрочной безопасности и эффективности моксонидина, назначаемого с целью снижения АД пациентам с АГ и МС (в общей группе и заранее определенной подгруппе пациенток в постменопаузе). В 2013 г. были опубликованы окончательные результаты исследования MERSY [11], которые были сопоставимы с предыдущим опытом использования моксонидина для лечения АГ [12–15], аналогичные результаты (по снижению САД и ДАД в абсолютных величинах) были получены в исследовании SAMUS [15]. Антигипертензивная эффективность моксонидина, показанная в исследовании MERSY, сопоставима с антигипертензивной активностью других классов препара-

тов, таких как мочегонные и др., являющихся лекарственными средствами первого выбора. Исследование также подтвердило способность моксонидина положительно влиять на основные метаболические параметры: тощаковую и постпрандиальную гликемию, ХС ЛПНП, триглицериды и альбумин мочи.

Течение АГ у больных с метаболическими нарушениями, а также СД 2 отличается рефрактерностью к проводимой терапии, поэтому достичь целевых значений АД у этих пациентов при монотерапии часто не представляется возможным. В этой связи у данных больных целесообразно начинать лечение с комбинированной терапии. Она воздействует на разные звенья патогенеза АГ и поэтому более эффективна, позволяет использовать меньшие дозы лекарственных средств для достижения целевого АД, уменьшает побочные эффекты некоторых препаратов.

К рациональным комбинациям препаратов у больных АГ с метаболическими нарушениями или СД 2 относят: комбинации ИАПФ или БРА с АК, ИАПФ или БРА с диуретиком, ИАПФ или БРА с агонистом I<sub>2</sub>-имидазолиновых рецепторов, ИАПФ или БРА с селективным β-АБ. Следует отметить, что у данных пациентов из всех перечисленных комбинаций наиболее предпочтительными являются комбинации ИАПФ или БРА с АК, так как они обладают наиболее выраженным положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обменов у данной категории больных. Однако многие пациенты требуют комбинации из 3 и более препаратов. В первую очередь к комбинации ИАПФ или БРА с АК необходимо добавление диуретического препарата, возможно антагониста альдостерона, а в последующем β-АБ, агониста I<sub>2</sub>-имидазолиновых рецепторов или α-адреноблокатора.

Следует избегать комбинации неселективных представителей группы β-АБ с ТД при лечении больных с МС или СД 2, так как оба препарата при длительном применении оказывают неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмены. Кроме того, противопоказана комбинация 2 блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, в том числе алискирена.

Таким образом, представленные в настоящих рекомендациях алгоритмы диагностики и лечения отдельных метаболических нарушений, МС и СД 2 позволяют оптимизировать тактику ведения пациентов, представляющих значительную часть общей популяции больных ССЗ, а грамотно подобранная АГТ может сопровождаться улучшением показателей углеводного, липидного обменов и повышать чувствительность тканей к инсулину.

#### Литература

- Motillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (14): 1113–32.
- Kotseva K. EUROASPIRE IV reveals success and challenges in secondary prevention of CVD across Europe. <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc13-amsterdam/Pages/euroaspire-iv-success-challenges-secondary-prevention-CVEurope.aspx>
- Jordan J, Yumuk V, Schalaich M et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (6): 1047–55.
- Жернакова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления, состояние углеводного, липидного обменов и выраженность ожирения у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012.
- Шаритова Г.М. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40–7.
- Nakano S, Fukuda M, Hotta F et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998; 47 (9): 1501–6.

8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
9. Zeljko Reiner, Alberico L. Catapano, Guy De Backer et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32, 1769–818.
10. Jose Luis Zamorano, Stephan Achenbach, Helmut Baumgartner et al. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehi108.
11. Chazova I, Schlaich MP. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. *Int J Hypertens* 2013; 2013: 1–9. doi:10.1155/2013/541689.
12. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 669–75.
13. Prichard BNC, Simmons R, Rooks J et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl. 4): S45–S49.
14. Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl. 4): S42–S44.
15. Trieb G, Jäger B, Hughes PR, Gardosch von Krosigk P-P. Long-term evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of the orally-acting imidazoline 11 receptor agonist moxonidine. *Eur J Clin Res* 1995; 7: 227–40.