

А.М. ШИЛОВ,
М.В. МЕЛЬНИК,
А.С. ГАЛАНОВА,
С.А. КНЯЗЕВА

Место статинов при лечении метаболического синдрома

Метаболический синдром – комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний.

Он включает: инсулинорезистентность (ИР); нарушение толерантности к глюкозе (НТГ); атерогенную дислипидемию (повышение триглицеридов – ТГ; липопротеидов низкой плотности – ЛПНП; снижение липопротеидов высокой плотности – ЛПВП); артериальную гипертензию (АГ), сочетающихся с абдоминальным ожирением (рисунок 1).

Признаки МС в настоящее время в экономически-развитых странах встречаются у 10-25% населения. Наличие МС в 2-4 раза увеличивает частоту внезапной смерти и развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а риск формирования СД 2 типа повышается в 5-9 раз. (1, 3, 5, 9, 11, 12, 15).

В клинической практике врачи различных специальностей довольно часто встречаются с МС, который представляет собой кластер гормональных и метаболических нарушений, объединенных общим патофизиологическим механизмом – инсулинорезистентностью (ИР). Определенное время считалось, что МС – это удел лиц пре-

имущественно среднего и пожилого возраста. Однако ряд проведенных исследований указывают, что за прошедшие два десятилетия МС демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодежи: частота встречаемости МС среди подростков за период с 1944 по 2000 гг возросла с 4,2 до 6,4%, а избыток массы тела среди детского населения в экономически развитых странах был зарегистрирован в 12-14% случаев (5, 6, 9, 10, 11, 16).

Ожирение часто сочетается с такими заболеваниями, как ИБС, АГ, инфаркты, инсульты, дислипидемия, СД 2 типа, подагра, бесплодие, и др. Представление о связи избытка жировой ткани с ССЗ было сформировано еще более 50 лет назад. Известный клиницист Е. М. Тареев в 1948 г писал: «Представление о гипертонике наиболее часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником, с возможным нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза – холестерином, мочевой кислотой...».

В 1988 г. G. Reaven описал симптомокомплекс, включающий ожирение, АГ, нарушение углеводного обмена (гиперинсулинемию – ГИ, нарушение толерантности к глюкозе – НТГ), изменения липидного состава крови (повышение общего холестерина – ОХС, его

фракции ХС ЛПНП и ТГ, низкий уровень ЛПВП), дав ему название «синдром X». G. Reaven впервые высказал предположение, что в основе всех этих изменений лежит снижение чувствительности тканей к инсулину – ИР. Частота и тяжесть сопряженных с ожирением нарушений и заболеваний зависят не только от степени ожирения (индекс массы тела – ИМТ = Вес (кг)/Поверхность тела (м²), но и особенностей локализации отложения жировой ткани в организме. Еще в 1947 году J. Vague описал два типа отложения жира – андронидный (мужской – «яблоковидный») и гиноидный (женский – «грушевидный»), – обратив внимание на то, что андронидное ожирение чаще, сочетается с СД, ИБС, подагрой. Одновременно с G. Reaven, в 1989 г. J. Kaplan уделил особое внимание *абдоминальному (висцеральному) ожирению*, сочетающегося с *гипертриглицеридемией, НТГ, АГ* и описал этот симптомокомплекс, как «смертельный квартет». В 90-х гг. появился термин «метаболический синдром», предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt. Наконец, некоторые авторы предлагали включать в синдром и такие проявления, как нарушения в свертывающей системе крови, гиперурикемию и ночное апноэ. Прямым следствием гипотезы G. Reaven является вывод о том, что АГ, атеросклероз, ИБС, инсулинонезависимый сахарный диабет (ИНСД) – заболевания, которые ранее рассматривались изолированно друг от друга, и даже в рамках разных медицинских специальностей – являются проявлениями одного заболевания – «*метаболического синдрома*».

Атерогенная дислипидемия, как компонент МС, чаще встречается при центральном (висцеральном) типе

Определенное время считалось, что МС – это удел лиц преимущественно среднего и пожилого возраста. Однако ряд проведенных исследований указывают, что за прошедшие два десятилетия МС демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодежи: частота встречаемости МС среди подростков за период с 1944 по 2000 гг возросла с 4,2 до 6,4%, а избыток массы тела среди детского населения в экономически развитых странах был зарегистрирован в 12-14% случаев.

ожирения. Вот почему ожирение в области живота (мужской, абдоминальный, центральный или яблоковидный тип) является ведущим признаком МС. Именно этот тип ожирения обычно связан с высоким уровнем ТГ. В результате активации липолиза образуется большое количество неэстерифицированных свободных жирных кислот (НЭСЖК) в крови, которые в избытке поступают из жировых клеток в портальную циркуляцию и печень. В условиях гипергликемии и гиперинсулинемии печень, использующая в качестве энергосубстрата ЖК, начинает синтезировать из глюкозы большое количество ТГ, что сопровождается повышением концентрации в крови ЛПОНП и ЛПНП, которые несут холестерин к клеткам, и снижением ЛПВП – транспортеры холестерина из клеток к печени. Поступление ЛПНП в клетки в нормальных условиях происходит в результате захвата их специализированными рецепторами, которые синтезируются в клетке аппаратом Гольджи, и находятся в специальных углублениях, получивших название «окаймленная ямка». Избыток внутриклеточного холестерина выводится ЛПВП. Процесс взаимодействия ЛП с рецепторами характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. Развивающаяся дислипидемия имеет атерогенный характер, поскольку дефицит ЛПВП снижает способность организма к удалению избытка ХС из клеток стенок сосудистого русла, посредством обратного транспорта ХС в печень. (рисунок 2).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МС

Принимая во внимание комплексный характер метаболического синдрома, становится понятным, почему до настоящего времени нет единых диагностических критериев обсуждаемой патологии. Существуют две основные группы диагностических критериев МС, предложенных ВОЗ в 1999 г. и Национальной образовательной программой США по холестерину в 2001 г. В США было проведено исследование по выявлению частоты встречаемости МС согласно двум предложенным группам критериев (NCEP ATP III и ВОЗ). Так согласно критериям

NCEP ATP III метаболический синдром встречался у 23,9% обследуемых, соответственно же критериям ВОЗ он был выявлен у 25,1% лиц, включенных в исследование, что является сопоставимым. Следовательно, существенной разницы в предложенных двух группах диагностических критериев нет.

Международная федерация диабетологов (IDF) предложила в 2005 г. свой комплекс диагностических критериев с целью выработки единого подхода к выявлению частоты встречаемости данной патологии. IDF выделяет следующие **6 компонентов метаболического синдрома**:

- **абдоминальное ожирение**, которое тесно ассоциируется с МС и характеризуется увеличением окружности талии;
- **атерогенная дислипидемия** – повышение уровня ТГ и снижение концентрации ХС ЛПВП, с увеличением уровня аполипопротеина В, появлением мелких частиц ЛПНП;
- **артериальная гипертензия**, которая часто развивается при ожирении и ИР, хотя имеет многофакторное происхождение; ➡



Рисунок 1. Схема метаболического синдрома

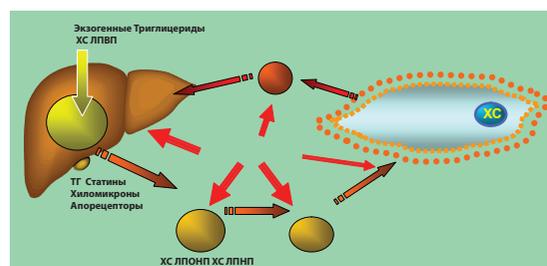


Рисунок 2. Схема транспорта холестерина к клеткам и место статинов

Эксперты ВОЗ предлагают следующий набор критериев МС:

нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак или сахарный диабет 2 типа плюс 2 любых нижеперечисленных критерия:

- индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$;
- отношение ОТ/ОБ $> 0,9$;
- гиперлипидемия
- уровень триглицеридов $> 1,69 \text{ ммоль/л}$;
- уровень холестерина ЛПВП $< 0,9 \text{ ммоль/л}$;
- артериальное давление $> 140/90 \text{ мм рт ст}$ или антигипертензивная терапия;
- экскреция альбуминов с мочой $> 20 \text{ мг/мин}$;
- или отношение альбумин/креатинин мочи $> 30 \text{ мг/кг}$.

Эксперты Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III) из США выделяют несколько иное сочетание критериев МС, при этом диагноз может быть поставлен при наличии **3 или более перечисленных признаков**:

- уровень глюкозы в плазме крови $> 6,1 \text{ ммоль/л}$;
- гипертриглицеридемия
- уровень триглицеридов $> 1,7 \text{ ммоль/л}$;
- снижение холестерина ЛПВП
- у мужчин $< 1,0 \text{ ммоль/л}$
- у женщин $< 1,0 \text{ ммоль/л}$;
- артериальное давление $> 135/85 \text{ мм рт ст}$ или антигипертензивная терапия;
- центральное (абдоминальное, висцеральное) ожирение
- окружность живота (талии)
- у мужчин $> 102 \text{ см}$
- у женщин $> 88 \text{ см}$.

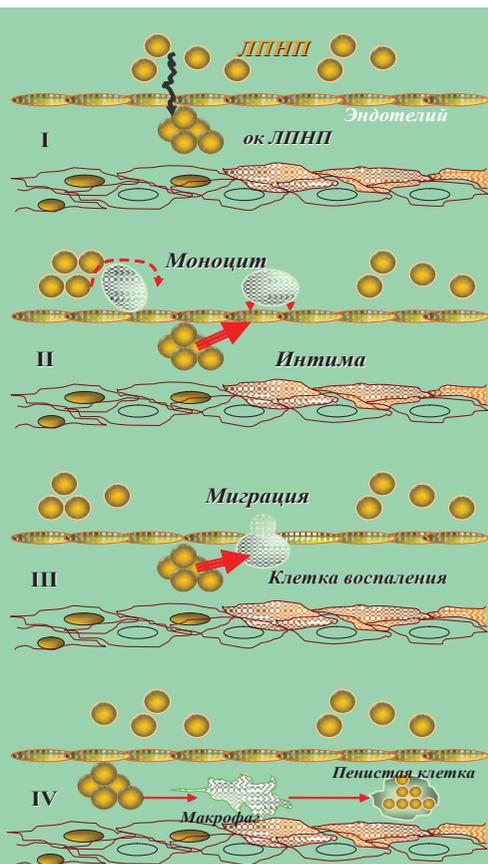


Рисунок 3. Схема этапов формирования атеросклеротической бляшки:
I – окислительная модификация ЛПНП при дислипидемии;
II – активация эндотелия (секреция селектина) под действием окисленных ЛПНП с адгезией клеток воспаления;
III – миграция клеток воспаления в интиму сосуда;
IV – поглощение макрофагами окисленных липопротеидов и трансформация его в пеннистую клетку.

- **инсулинорезистентность**, имеющаяся у большинства больных с МС, тесно ассоциирующаяся с другими метаболическими факторами риска и сама является фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний (стойкая ИР проявляется НТГ и в конечном итоге приводит к формированию СД 2 типа);
- **воспалительное состояние**, проявляющееся повышением уровня С-реактивного белка (СРБ); одной из возможных причин увеличения его уровня считают ожирение, которое сопровождается высвобождением воспалительных цитокинов из жировой ткани;

• **протромботическое состояние**, характеризующееся увеличением уровней ингибитора-1 активатора пламиногена (РАI-1) и фибриногена; склонность к тромбозу и воспалительное состояние могут быть метаболически взаимосвязаны.

Весной 2005 г IDF внесла некоторые более жесткие критерии в определение МС, представленные на I Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому в Берлине и на 75-м Конгрессе Европейского общества по атеросклерозу в Праге: **окружность талии для европеоидов ≥ 94 см – М, ≥ 88 см – Ж; глюкоза плазмы натощак $> 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный СД, абдоминальное ожирение – основной критерий диагностики МС.**

Практически все компоненты, составляющие МС, являются клинически значимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (1, 3, 5, 6, 13, 14, 15, 17).

Снижение чувствительности печени к действию инсулина сопровождается уменьшением синтеза гликогена (энергетический резерв клеток), усилением гликогенолиза и гликонеогенеза. Одновременно избыток СЖК оказывает прямое липотоксическое действие на секреторную функцию β -клеток поджелудочной железы и ингибирует инсулинозависимую утилизацию глюкозы мышечными клетками, развивается периферическая ИР.

Интенсификация свободнорадикального окисления (увеличение скорости генерирования активных форм кислорода), которая имеет место при МС, способствует прогрессированию атеросклероза через перекисное окисление липидов. В условиях ИР и ГИ формируется атерогенная дислипидемия: повышение содержания ТГ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП, снижение концентрации ХС ЛПВП. Помимо количественного изменения липидного состава плазмы имеют место и качественные сдвиги со стороны активности липидных молекул: при МС фрагменты ХС ЛПНП легко окисляются и мигрируют в субэндотелиальное пространство, способствуя более быстрому формированию бляшек. Атерогенные окисленные липиды (окси-ЛПНП) – лабильные соединения быстро подвергаются дальнейшей окислительной деструкции с образо-

ванием карбонильных соединений, которые захватываются моноцитами-макрофагами стенки сосудов. Последние трансформируются в пеннистые клетки и являются основой атеросклеротической бляшки (рисунок 3).

Для больных МС характерна постпрандальная гиперлипидемия, характеризующаяся интенсивным нарастанием атерогенных липидов в этот период (3, 5, 7). Длительное повышение концентрации в крови ТГ в условиях ИР нарушает в постпрандальном периоде эндотелийзависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс, что способствует развитию раннего атеросклероза и ИБС. (2, 4, 6, 7, 9, 14).

Развитию эндотелиальной дисфункции при МС способствуют периваскулярные отложения жира, нарушения сосудистого тонуса и реактивности. Повышение в плазме крови концентрации ИАП-I (главный ингибитор активатора пламиногена и почечной урокиназы) приводит к угнетению фибринолиза, развитию эндотелиальной дисфункции, повышению риска тромбоза в коронарных артериях и является независимым предиктором инфаркта миокарда. Гиперинсулинемия стимулирует пролиферацию фибробластов, сосудистых гладкомышечных клеток, способствует синтезу коллагена, что суммарно вызывает увеличение ОПСС и формирование высоких цифр АД.

Коррекция ИР является важным компонентом в общей схеме лечения МС (рисунок 4).

Статины – ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) – группа препаратов с гиполипидемическим действием. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы тормозит синтез ХС в печени и кишечнике. Это приводит к компенсаторной экспрессии гепатоцитами повышенного числа рецепторов липопротеидов низкой плотности, что увеличивает клиренс ХС ЛПНП из плазмы. (рисунок 2). Убедительно доказанная прогностическая польза длительного приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы при атеросклерозе и сахарном диабете уверенно вывели эту группу препаратов на ведущее место в рекомендациях по современной медикаментозной терапии и профилактике ССЗ. Полезные свойства статинов, не зависящих

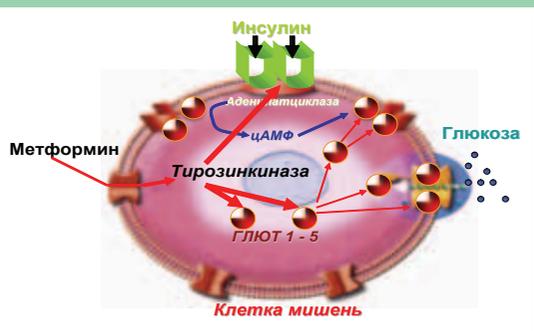


Рисунок 5 Схема действия Метформина

влияние высоких доз аторвастатина (80 мг\сутки) и правастатина (как средства с менее выраженным снижением ХС ЛПНП). В группе аторвастатина риск развития внезапной смерти, ИМ, ОКС, инсульта был на 25% ниже по сравнению с группой правастатина. Характеризуя безопасность высоких доз аторвастатина Cannon С., основной исследователь PROVE – IT, отметил: «Поразительно, что в TNT у 99% больных группы аторвастатина 80 мг не требовалось изменение дозы препарата. Если вспомнить о антигипертензивных средствах, ингибиторах ангиотензин превращающего фермента или блокаторах ангиотензиновых рецепторов, то их приходится титровать, увеличивая или уменьшая дозы. Здесь же (в TNT) только у 1% больных, сразу принимавших высокую дозу, потребовалась ее коррекция». (2).

Аналогичные результаты были получены в рандомизированном исследовании IDEAL, проведенном в США в 2004 г Национальной образовательной программы по холестерину среди 8888 пациентов, ранее перенесших ИМ. Лечение проводилось симвастатином (20 мг\сутки) и аторвастатином (80 мг\сутки) в течение 5 лет по методу случайной выборки пациентов. В среднем через 4,8 года в группе с сим-

востатином средний уровень ХС ЛПНП составил 2,69 ммоль\л, в тоже время в группе аторвастатина – 2,1 ммоль\л. Одновременно была зарегистрирована небольшая разница в уровнях ХС ЛПВП в пользу симвастатина. Однако за отчетный промежуток времени в группе пациентов с аторвастатином повторных ИМ на 17% было меньше. (2, 3, 5).

В 2004 г Node K. с соавторами представили результаты лечения 63 больных с дилатационной кардиомиопатией в течении 14 недель низкими дозами симвастатина (5-10 мг\сутки). После проведенного лечения ФВ увеличилась от 34 ± 4% до 41 ± 4%, достигнув достоверного различия с контролем (p<0,05).

В исследовании PRAISE (1153 пациента с ХСН и ФВ ≤ 30%) показано снижение риска смерти на 62% среди пациентов получавших статины. (2, 3, 5).

Каковы же механизмы влияния статинов (симвастатин, аторвастатин, правастатин и др) на функциональные и прогностические показатели при острой и хронической СН? По данным экспериментальных работ и клинических исследований, с учетом плейотропности статинов, установлены несколько эффектов оказывающие влияние на патогенез и течение СН: «противовоспалительные», иммуномоделирующие (через снижение в плазме интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α), увеличение мозгового натрийуретического гормона, усиление секреции NO эндотелием сосудов. (2, 3).

Метформин – препарат группы **бигуанидов**, стимулирующих чувствительность клеточных рецепторов печени и периферических тканей (скелетная мускулатура) к эндогенному инсулину, не оказывая влияние на активность β-клеток поджелудочной железы.

Первичный, суммарный антигипергликемический эффект метформина вызван снижением продукции глюкозы печенью (глюконеогенез) и СЖК, через подавление окисления жира, с усилением периферического захвата глюкозы.

Гипогликемическая реакция печени на метформин обусловлена в первую очередь подавлением процессов глюконеогенеза и в меньшей степени – гликогенолиза, что в конечном итоге манифестируется гликемией натощак. Подобный эффект метформина на уровне печени обусловлен ингибированием поступления в гепатоциты предшественников глюкозы (лактат, пируват, аминокислота) и ключевых ферментов глюконеогенеза (глюкоза-6-фосфат, фруктоза-1,6- биофосфатаза, пируваткарбоксилаза).

Восстановление чувствительности к инсулину периферической ткани под действием метформина реализуется через ряд клеточных механизмов: увеличивается количество аффинных к инсулину рецепторов, через стимуляцию тирозинкиназы повышается активность инсулиновых рецепторов, активизируются экспрессия и перемещения из внутриклеточного пула на клеточную мембрану транспортеров глюкозы (ГЛЮТ 1-5). (рисунок 5).

Другими механизмами действия метформина являются снижение гастроинтестинальной абсорбции глюкозы с повышением анаэробного гликолиза, что сопровождается снижением уровня глюкозы в крови, оттекающей от кишечника, с одновременным снижением содержания инсулина (тощаковая инсулинемия) в сыворотке крови, что суммарно приводит к снижению постпрандальной гликемии. С учетом указанных механизмов действия метформина правильнее говорить не о его гипогликемическом, а об антигипергликемическом влиянии (5, 14, 15).

Агонисты I1-имидазолиновых рецепторов (Физиотенз) занимают особое место в терапии МС при коррекции АГ через подавление центральной гиперсимпатикотонии. (рисунок 6). Эти препараты, за счет активации имидазолиновых рецепторов I типа в среднем мозге и пресинаптических α-адренорецепторов, уменьшают центральную симпатическую импульсацию, способствуют снижению гидроли-

Препарат	Патентованное название	Дозировка (мг в таблетке)
Симвастатин	Зокор	10, 20, 40
Аторвастатин	Липримар	10, 20, 40, 80
Правастатин	Липостат	10, 20
Ловастатин	Мевакор	10, 20, 40
Розувастатин	Крестор	10, 20, 40
Флувастатин	Лескол	5, 20

за жиров, уменьшению СЖК, усилению метаболизма глюкозы и повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня ТГ, повышению ЛПВП и снижению уровня ИАП-1. В исследованиях Н. Lithell (1999 г) получены данные о влиянии Физиотенза (моксонидина) на уменьшение ИР. В пилотном исследовании В.А. Алмазова (2000 г) также подтверждено влияние Моксонидина на ИР. Данные исследования определили способность Физиотенза (моксонидина) влиять на ИР у пациентов с избыточным весом и с НТГ.

Было проведено сравнительное исследование ALMAZ, в которое было включено 202 пациента (рандомизированные группы по 101 пациенту): лечение – Физиотенз (моксонидин – 0,4 мг в сутки) и Метформин (1000 мг в сутки) в течение 4-х месяцев. Критерии включения пациентов в исследование: возраст > 40 лет, ИМТ > 27 кг/м², глюкоза натощак > 6,1 ммоль/л.

Исследование ALMAZ показало, что Физиотенз (моксонидин) снижал уровень глюкозы натощак, снижал вес пациентов, повышал скорость утилизации глюкозы, снижал ИР. Была также проведена оценка влияния моксонидина и метформина на гликемический контроль у пациентов с избыточным весом, мягкой АГ, ИР и НТГ. На фоне Моксонидина уровень глюкозы натощак снижался менее выражено, чем на фоне Метформина, но достоверно снижался уровень инсулина, в то время как Метформин на него не влиял, а ИМТ снижался равнозначно на фоне обоих препаратов.

Оба препарата статистически достоверно повышают чувствительность к инсулину после нагрузки глюкозой: Физиотенз оказывает влияние на уровень инсулина в крови, Метформин регулирует уровень глюкозы, что сопровождалось снижением гликозилированного Нв. Оба препарата статистически достоверно снижают массу тела, оставаясь метаболически нейтральными к липидам.

Полученные результаты в комплексном, сравнительном исследовании ALMAZ позволили сделать практические выводы:

- подтверждена высокая роль активности СНС в формировании ИР при МС;
- Физиотенз в дозе 0,4 мг/сутки, первый гипотензивный препарат, ока-

зывает гликолитическую метаболическую активность, не уступающую группе бигуанидов (Метформин);

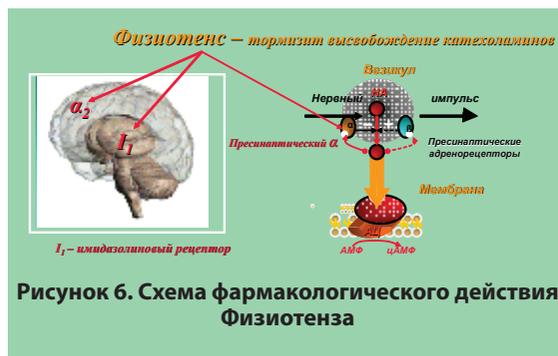
- Физиотенз снижает ИР, не уступая Метформину.

В последние годы привлекает новая группа препаратов, воздействующих на эндоканнабиноидную систему – блокаторов СВ1 эндоканнабиноидных рецепторов. Эндоканнабиноидная система у здорового человека обычно находится в «немом» состоянии, активируясь «по требованию» под воздействием стресса. Основные последствия активации этой системы состоят в невозможности расслабиться (усиление боли и тревоги), нарушении терморегуляции, образование гормонов, регулирование тонуса гладких мышц и АД, ингибирование моторного поведения и успокоения, защиты на клеточном и эмоциональном уровнях; стимулирование аппетита и никотиновой зависимости (индуцирование аппетита и получение удовольствия от приема пищи и курения) (рисунок 7).

Рецепторы к каннабиоидам были открыты во время поисков точек приложения действия основного производного конопли (Cannabis) – дельтатetraгидроканнабинола. К настоящему времени описаны два типа рецепторов СВ1 и СВ2. Рецепторы СВ1 обнаружены в головном мозге (гипокампе, базальных ганглиях, коре, мозжечке, гипоталамусе, лимбических структурах, стволе головного мозга). Рецепторы СВ2 локализуются на мембранах клеток иммунной системы.

Эндоканнабиноиды образуются из фосфолипидов-предшественников локализованных в мембранах клеток «по требованию». Они действуют локально и немедленно метаболизируются после того как реализовали свой эффект. Являясь системой «немедленного реагирования», у здоровых людей эндоканнабиноидная система очень быстро активируется и также быстро «засыпает», действуя на уровне мозга, она индуцирует избыточное потребление пищи и потребность в никотине; действуя на уровне адипоцитов – стимулирует накопление жира.

Блокаторы СВ1 рецепторов устраняют неблагоприятные эффекты гиперактивности эндоканнабиноидной системы. Представитель этого класса препаратов – **Римонабант** – уже применялся в нескольких многоцентровых рандоми-



зированных плацебо-контролируемых исследованиях у больных ожирением и продемонстрировал обнадеживающие результаты в отношении снижения массы тела, улучшения липидного профиля и контроля гликемии у пациентов с СД. Немаловажным фактором является то, что применение СВ1 – блокаторов способствует отказу от курения. Однако требуются ответы еще на многие вопросы, в том числе касающиеся безопасности, прежде чем этот класс препаратов войдет в широкую клиническую практику (8).

Таким образом, лечение МС носит комплексный характер: коррекция уровня АД, нормализация липидного и гликемического профилей крови, восстановление чувствительности клеток органов-мишеней к инсулину. Важным требованием к гипотензивным препаратом при МС является их метаболическая нейтральность. Коррекция дислипидемии при МС можно проводить как статинами, так и фибратами в зависимости от конкретной ситуации, до достижения оптимального липидного спектра крови.

