

Метаболический синдром и кардиоваскулярные

23-25 сентября во Дворце искусств «Украинский дом» (г. Киев) состоялся X Национальный конгресс интересных событий стало специальное научное заседание, посвященное подходам



Руководитель отдела дислипидемий Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Мигченко в своем докладе привела убедительные доказательства того, что основой лечения метаболического синдрома является воздействие на все модифицируемые факторы риска.

Идея создания концепции метаболического синдрома (МС) заключается в выделении популяции пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, у которых проведение профилактических мероприятий, включающих модификацию образа жизни и применение адекватных лекарственных средств, может существенно повлиять на основные показатели здоровья.

Выделение групп пациентов с МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, то есть при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, а с другой — оно предшествует возникновению таких патологий, как сахарный диабет (СД) 2 типа и атеросклероз, что неразрывно связано с повышением смертности в популяции.

МС в наибольшей степени затрагивает старшие возрастные группы лиц трудоспособного возраста, причем после 50-60 лет «лидерство» прочно закрепляется за женским контингентом. Эпидемиологи столкнулись с таким парадоксом: принято считать, что несбалансированность питания и рост избыточной массы тела свойственны жителям развивающихся стран; вместе с тем в одной из наиболее развитых стран мира — США — при сопоставлении статистических данных за 1994 и 2004 гг. отмечен параллельный рост ожирения и СД, носящий характер национальной эпидемии с печальной констатацией факта распространенности ее и в детском возрасте. Для американских кардиологов итогом данных статистических анализов стало обнаружение прогрессирующего с возрастом у пациентов с МС заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), кардиоваскулярной и общей смертности.

В соответствии с рекомендациями Национального института здоровья США (2001) диагноз МС устанавливается при обнаружении трех и более следующих критериев:

- окружность талии >102 см у мужчин, >88 см у женщин;
- триглицериды (ТГ) сыворотки >1,7 ммоль/л (150 мг/дл);
- холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин;
- артериальное давление (АД) >130/85 мм рт. ст.;
- глюкоза плазмы >6,1 ммоль/л (>110 мг/дл).

Результаты исследования EUROASPIRE III (2008) свидетельствуют о том, что у пациентов с ИБС часто диагностируют проявления МС: у 62% — висцеральное ожирение, у 71% — АГ, у 39% — СД, у 79% — гиперхолестеринемию. Таким образом, в клинической практике наиболее часто встречаются пациенты с сочетанием двух и более факторов кардиоваскулярного риска, что приводит к взаимному потенцированию негативного воздействия и значительно ухудшает прогноз. Как справедливо считают многие авторы, у таких пациентов следует обращать внимание не на уровень АД и концентрацию холестерина, а на абсолютный кардиоваскулярный риск и определяющие его факторы.

Лечение МС подразумевает выполнение пяти основных задач, как:

- нормализация массы тела;
- увеличение физической активности;
- антигипертензивная терапия;
- применение гиполипидемических препаратов;
- антитромбоцитарная терапия.

Первостепенными и патогенетически обоснованными являются мероприятия, направленные на снижение массы тела и нормализацию метаболических нарушений. Эффект от уменьшения массы тела на

уровень АД, глюкозы и липидов крови, а также на состояние здоровья в целом был продемонстрирован в многочисленных популяционных и клинических исследованиях.

Антигипертензивными препаратами выбора у пациентов с МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, поскольку в ряде масштабных исследований (UKPDS, ABCD, CAPPP, FACET) было убедительно доказано их метаболически нейтральное и органопротективное действие.

Важное место в лечении АГ у пациентов с МС занимают антагонисты кальция пролонгированного действия благодаря их нейтральному влиянию на углеводный и липидный обмен (амлодипин в исследовании ALLHAT), а также кардио- и нефропротективным эффектам.

β-Блокаторы с высокой селективностью, способные блокировать только β₁-адренорецепторы, такие как

бетаксалол, бисопролол, небиволол, могут успешно использоваться в лечении МС.

Применение диуретиков показано пациентам с МС в связи с патогенетическим значением задержки натрия и гиперволемии. Однако не все диуретики являются безопасными и эффективными у больных с метаболическими нарушениями. В настоящее время широкое применение получили новые препараты — тиазидоподобные диуретики, например индапамид, существенно отличающиеся по своим свойствам от тиазидов.

Поскольку в развитии МС основную роль играют активация симпатической нервной системы, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, а также наличие выраженных метаболических нарушений, одним из рекомендуемых классов антигипертензивных препаратов являются препараты центрального действия, в частности активатор I₁-имидазолиновых рецепторов моксонидин (Физиотенз). Применение моксонидина приводит к нормализации уровня глюкозы крови, снижению инсулинорезистентности, улучшению показателей липидного обмена, обратному развитию гипертрофии левого желудочка. Экспериментальные и клинические исследования показали, что моксонидин действует на ключевые элементы МС. Преимуществами моксонидина являются простой режим применения; хорошая эффективность и переносимость как в монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами; улучшение метаболических показателей.

Важнейшее лечебное мероприятие по предупреждению тромботических осложнений МС — назначение ацетилсалициловой кислоты, достоверно снижающей риск развития основных сосудистых событий.

При МС возникает характерный тип дислипидемии, связанный с висцеральным ожирением: повышение концентрации холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ТГ, уменьшение концентрации холестерина ЛПВП и увеличение числа мелких плотных частиц холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Ожирение и инсулинорезистентность способствуют появлению нарушений липидного профиля, которые наряду с гипергликемией и АГ приводят к более раннему и быстрому развитию атеросклероза у пациентов с нарушениями углеводного обмена и висцеральным ожирением.

Пациентам с выраженной дислипидемией, не поддающейся коррекции диетотерапией, показано назначение гиполипидемических препаратов — статинов и фибратов. Несмотря на высокую частоту выявления гиперхолестеринемии у больных на первичном осмотре у кардиолога (рис. 1), показатель назначения статинов при наличии показаний к такому лечению в нашей стране находится на чрезвычайно низком уровне (рис. 2). Однако даже назначив пациенту препарат из группы статинов, мы оказываем влияние только на один фактор кардиоваскулярного риска. Это подтверждают результаты крупных клинических исследований с применением статинов, в которых удавалось предотвратить в лучшем случае только треть кардиоваскулярных событий (рис. 3). Так как у лиц с МС очень часто встречаются гипертриглицеридемия и пониженное содержание холестерина ЛПВП, у этой категории пациентов представляется оправданным назначение фибратов как в комбинации со статинами, так и в виде монотерапии. В отличие от статинов фибраты в большей степени снижают уровень ТГ и повышают содержание холестерина ЛПВП. Среди фибратов бесспорное преимущество имеет фенофибрат (Трайкор) благодаря наличию большой доказательной базы и отсутствию негативной информации по его применению. В клиническом исследовании FIELD с участием около 10 тыс. пациентов с СД 2 типа назначение фенофибрата позволило значительно снизить общее число кардиоваскулярных событий, прежде всего за счет нефатальных инфарктов миокарда и реваскуляризации (рис. 4).

Таким образом, главная цель лечения пациентов с МС состоит в максимальном снижении кардиоваскулярного риска и смертности. Полноценная реализация перечисленных терапевтических подходов может существенно улучшить качество жизни пациентов и предотвратить возникновение жизненно опасных кардиоваскулярных осложнений.

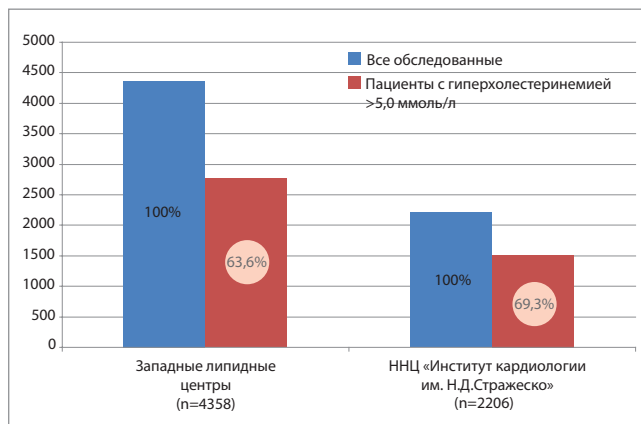


Рис. 1. Выявление гиперхолестеринемии у пациентов на первичном осмотре у кардиолога

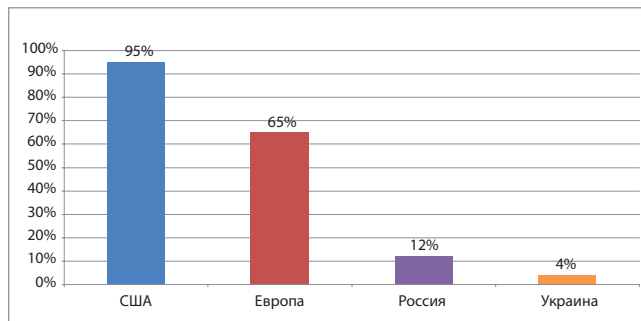


Рис. 2. Частота назначения статинов

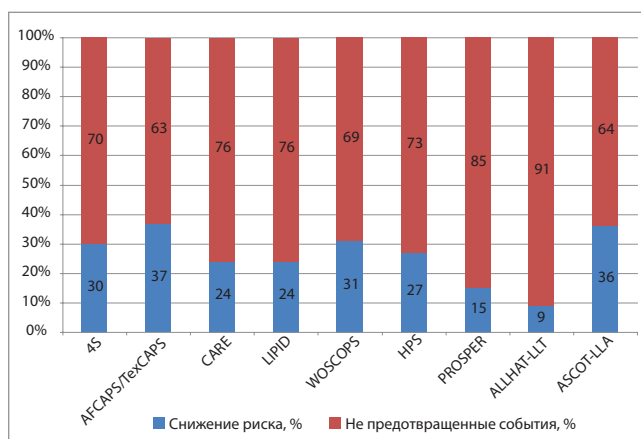


Рис. 3. Воздействия только на один фактор риска недостаточно: сердечно-сосудистый риск остается даже после лечения статинами

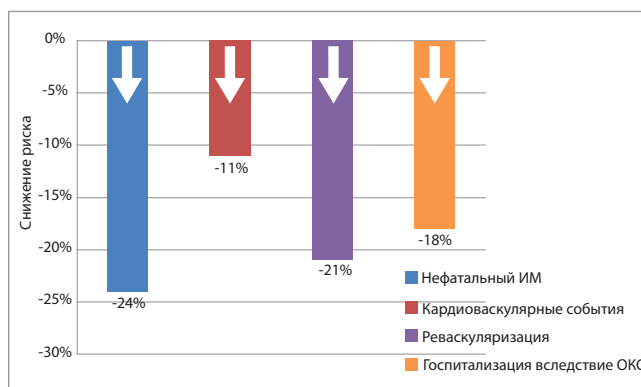


Рис. 4. Результаты исследования FIELD: фенофибрат обладает значительными клиническими преимуществами

заболевания: возможности фенофибрата

кардиологов Украины. По всеобщему признанию гостей мероприятия, одним из наиболее к снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с метаболическим синдромом.



Актуальные вопросы лечения дислипидемий у пациентов с МС стали темой выступления президента Чешского общества по проблемам атеросклероза, профессора Ричарда Ческа (Главная университетская клиника г. Праги).

— В целом дислипидемия у пациентов с МС характеризуется:

- повышением уровня свободных жирных кислот;

- гипертриглицеридемией;
- снижением холестерина ЛПВП;
- повышением холестерина ЛПНП;
- увеличением содержания мелких плотных частиц ЛПНП;
- повышением уровня аполипротеина В;
- увеличением соотношения холестерина ЛПНП/холестерин ЛПВП;
- выраженным постпрандиальным подъемом уровня липопротеидов, богатых триглицеридами.

Наиболее частым вариантом дислипидемии при МС является липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня холестерина ЛПВП и повышения фракции мелких плотных частиц ЛПНП.

Одним из крупнейших проспективных исследований дислипидемии был проект MRFIT. У 361 662 обследованных мужчин 35-57 лет были определены основные факторы риска ИБС, включая липиды сыворотки крови. Впервые был определен пороговый уровень общего холестерина (5,2 ммоль/л), при превышении которого регистрируется значительный прирост кардиоваскулярной смертности. В более поздних исследованиях, таких как PROCAM, внимание ученых было сфокусировано на роли различных классов липопротеидов. Была доказана опасность ассоциации низкого уровня холестерина ЛПВП, гипертриглицеридемии и умеренно повышенных значений холестерина ЛПНП. В шведском проспективном исследовании AMORIS было установлено, что аполипротеин В является более чувствительным маркером риска, а размеры и плотность частиц ЛПНП — более сильными предикторами неблагоприятных кардиоваскулярных событий, чем общий холестерин и холестерин ЛПНП. Обратная взаимосвязь уровней холестерина ЛПВП с риском возникновения осложнений, ассоциированных с МС, прослеживалась во многих крупных проспективных исследованиях.

Метаанализ 4 эпидемиологических исследований (Фремингемское, MRFIT, CPPT, Lipid Research Clinic) показал, что повышение уровня холестерина ЛПВП на 1 мг/дл приводит к снижению кардиоваскулярного риска на 2-3%.

Начинать лечение пациента с МС и дислипидемией необходимо с мероприятий, направленных на изменение образа жизни: это нормализация массы тела с помощью рационального питания и регулярных физических нагрузок; отказ от курения и злоупотребления алкоголем; ежедневное употребление малых доз алкоголя. При неэффективности этих мер на протяжении нескольких месяцев, а у пациентов с выраженными нарушениями липидного профиля одновременно с модификацией образа жизни следует назначать гиполипидемические препараты.

Гиполипидемическими называют лекарственные средства, способные снижать уровень ТГ, общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПОНП. Полезным также является свойство повышать уровень холестерина ЛПВП.

Гиполипидемические препараты разных групп отличаются друг от друга не только по механизму действия

и химической структуре, но и по способности преимущественно влиять на разные компоненты липидного спектра (табл.).

Основными препаратами, которые применяются у пациентов с дислипидемией, являются статины. Однако в крупных исследованиях с использованием стандартных доз статинов было установлено, что лечение этими препаратами не способно предотвратить все значимые кардиоваскулярные события (рис. 5).

Cannon и соавт. провели метаанализ исследований TNT, IDEAL, A to Z и PROVE-IT, включивших более 27 тыс. пациентов (>100 тыс. пациенто-лет наблюдения), в котором сравнили режимы умеренной и интенсивной

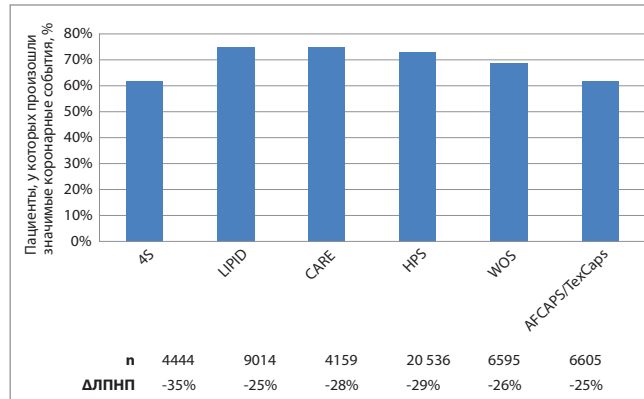


Рис. 5. Остаточный кардиоваскулярный риск в крупных исследованиях с применением стандартных доз статинов

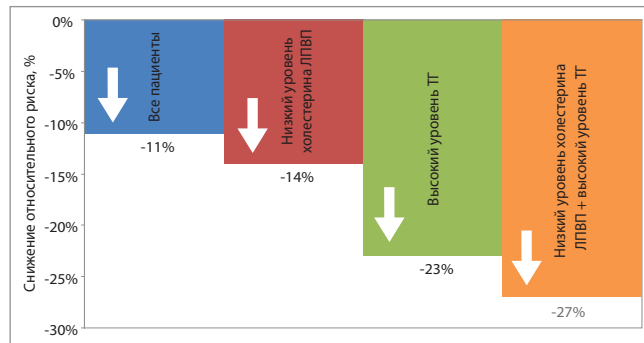


Рис. 6. Терапия фибратами снижает кардиоваскулярный риск у пациентов с высоким уровнем ТГ и низким холестерином ЛПВП

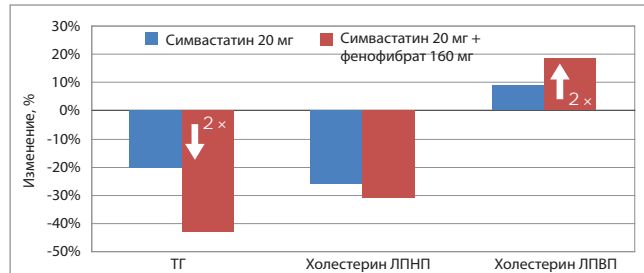


Рис. 7. Результаты исследования SAFARI

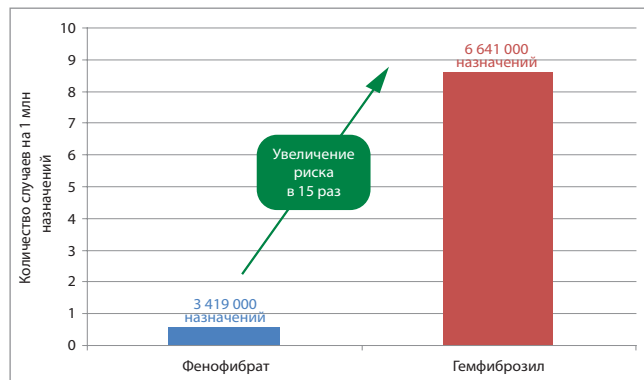


Рис. 8. Количество случаев рабдомиолиза на 1 млн назначений фибратов в комбинации со статинами (кроме церивастатина)

статиноterapiи. В результате было показано снижение частоты коронарной смерти и ИМ на 16% ($p < 0,00001$) в пользу более интенсивного лечения с тенденцией к снижению кардиоваскулярной смертности на 12% ($p = 0,054$).

Учитывая характерный профиль дислипидемии у пациентов с МС (высокий уровень ТГ и низкий — холестерина ЛПВП), таким больным показано назначение производных фиброевой кислоты (фибратов) как в монотерапии, так и в комбинации со статинами (рис. 6).

Фибраты являются агонистами рецепторов PPAR α , которые играют ключевую роль в метаболизме липидов. Активированные рецепторы PPAR α играют важную роль в регуляции факторов транскрипции липидного метаболизма и воспаления, что приводит к образованию гетерогимерных комплексов PPAR α ретиноидного рецептора X. Они связываются чувствительными элементами рецептора PPAR α и стимулируют рецепторы генов, что приводит к повышению уровня частиц ЛПВП и снижению уровня частиц, богатых ТГ, а также мелких плотных частиц ЛПНП.

Наряду с этим активация PPAR α стимулирует процессы выведения холестерина из клеток и запускает обратный транспорт холестерина — механизм, посредством которого избыток холестерина переносится в печень, а затем выводится из организма вместе с желчью. Эффекты активации PPAR α в совокупности приводят к уменьшению липидных нарушений, связанных с МС.

Положительные клинические эффекты фенофибрата при лечении пациентов с признаками МС и СД 2 были показаны в исследованиях FIELD и DAIS. В совокупности эти наблюдения свидетельствуют о благоприятном влиянии фенофибрата на макро- и микроциркуляторное русло, что клинически проявляется снижением уровня ТГ на 40-55%, повышением холестерина ЛПВП на 15%, уменьшением риска осложнений ИБС на 25% (кардиопротекция), прогрессированием коронарного атеросклероза — на 42%, прогрессированием альбуминурии — на 14% (нефропротекция), снижением потребности в лазерном лечении диабетической ретинопатии — на 31%.

В исследовании SAFARI были включены 618 пациентов с комбинированной дислипидемией (уровень ТГ 1,7-5,6 ммоль/л, холестерин ЛПНП >4 ммоль/л), которые получали монотерапию симвастатином 20 мг/сут или комбинацию симвастатина 20 мг/сут с фенофибратом 160 мг/сут. В группе комбинированной терапии уровень ТГ снизился на 43%, при монотерапии симвастатином — на 20%; уровень холестерина ЛПНП снизился на 31 и 26% соответственно. Еще более благоприятный эффект комбинированной терапии наблюдался в отношении холестерина ЛПВП, уровень которого увеличился в 2 раза больше у пациентов, получавших симвастатин и фенофибрат (рис. 7). Данная комбинация была не только эффективной, но и безопасной: серьезных побочных реакций в группах моно- и комбинированной терапии не отмечено. Ни у одного из 618 пациентов, включенных в исследование, симптомы миопатии и рабдомиолиза не наблюдались.

Основная проблема, связанная с применением комбинации статина и фибрата, заключается в увеличении риска развития миопатии и рабдомиолиза. Впервые этот эффект был выявлен, когда гемфиброзил применялся в комбинации с ловастатином, а затем подтвердился при назначении гемфиброзила вместе с церивастатином. Дальнейшие исследования показали, что назначение гемфиброзила увеличивает концентрацию большинства статинов в крови за счет частичного блокирования их метаболизма.

В отличие от гемфиброзила фенофибрат использует другой метаболический путь и поэтому практически не влияет на фармакокинетику статинов, делая одновременное их применение безопасным (рис. 8).

Таким образом, фенофибрат (Трайкор) рекомендован к применению у лиц с низким уровнем ЛПВП, высоким уровнем ТГ и нормальным/умеренно повышенным уровнем ЛПНП, то есть всем пациентам с СД 2 типа, инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением и другими проявлениями МС. Это препарат имеет широкий спектр благоприятных нелипидных эффектов, среди которых особый интерес представляют противовоспалительное, антиоксидантное, антикоагулянтное действие, влияние на функциональное состояние эндотелия сосудистого русла. Эти свойства фенофибрата (Трайкор) играют ключевую роль в снижении кардиоваскулярного риска и профилактике микрососудистых осложнений.

Подготовил Александр Кононенко

Таблица. Возможности препаратов для лечения дислипидемии				
Препарат	Изменение холестерина ЛПНП	Изменение холестерина ЛПВП	Изменение ТГ	Доказательства снижения кардиоваскулярного риска
Статины	↓ 18-55%	↑ 5-15%	↓ 7-30%	+++
Ниацин	↓ 5-25%	↑ 15-35%	↓ 20-50%	++
Фибраты	↓ 5-20%	↑ 10-35%	↓ 20-50%	++
Секвестранты желчных кислот	↓ 15-30%	↑ 3-5%	Отсутствие эффекта или ↑	++
Безрецептурные омега-3 ПНЖК	↑ 45%	↑ 9%	↓ 45%	+
Эзетимиб	↓ 18%	↑ 1%	↓ 8%	Нет*

* В исследовании с комбинацией эзетимиб + статин главные и дополнительные конечные точки достигнуты не были.