

Патофизиологические особенности артериальной гипертензии при ожирении: диагностика и принципы лечения

Ожирение и артериальная гипертензия (АГ) – интернациональная проблема современной медицины, обусловленная множеством ассоциированных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. У лиц с избыточной массой тела АГ встречается в 5–6 раз чаще, чем у лиц с нормальным весом; это объясняется тем, что метаболические изменения, имеющее место при ожирении, принимают активное участие в патогенетических механизмах, повышающих артериальное давление (АД).

Патогенетическая связь абдоминального ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями прослеживается достаточно четко: степень выраженности коронарного атеросклероза, частота инфарктов миокарда и инсультов у больных с избыточной массой тела значительно выше, чем у лиц с нормальным весом.

Эксперты ВОЗ на основе величины индекса массы тела (ИМТ), который определяется как отношение массы в кг к поверхности тела в м², предложили классификацию критериев ожирения как факторов кардиоваскулярного риска (табл. 1).

Характеристика массы тела	ИМТ, кг/м ²	Относительный риск заболеваний, обусловленных ожирением	
		Окружность талии	
		Мужчины <102 см Женщины <88 см	Мужчины >102 см Женщины >88 см
Избыточная	25,0–29,9	Повышенный	Высокий
Ожирение легкой степени	30,0–34,9	Высокий	Очень высокий
Ожирение средней степени	35,0–39,9	Очень высокий	Очень высокий
Ожирение тяжелой степени	≥40,0	Чрезвычайно высокий	Чрезвычайно высокий

В настоящее время показано, что у лиц, страдающих ожирением, активность симпатической нервной системы в кровеносных сосудах почек и скелетной мускулатуры увеличена, что подтверждает нейрогенный характер АГ при ожирении. Активация симпатoadrenalовой системы (САС) при избыточной массе тела в основном является следствием инсулинорезистентности (ИР) в результате уменьшения плотности инсулиновых рецепторов на увеличенных в размерах и количественно адипоцитах.

Активное участие в развитии АГ при ожирении принимает САС, которая имеет сложную систему организации, состоящую из центрального отдела (гипоталамус, ретикулярная формация ствола головного мозга), периферических симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Метаболические изменения, наблюдающиеся при ожирении (ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, селективная лептинорезистентность и гиперлептинемия), вызывают увеличение активности симпатической нервной системы, усиление сосудистого тонуса, повышение общего периферического сопротивления и АД.

У мужчин и женщин увеличение массы тела сопровождается повышением АД, активацией симпатического тонуса, ИР, нарушением уровней липидов плазмы

в сторону атерогенной дислипидемии. Эти изменения имеют тенденцию к прогрессированию при дефиците эстрогенов, гормонов щитовидной железы. Таким образом, ожирение – один из факторов в созвездии метаболических нарушений, которые приводят к развитию АГ. Исходя из вышеизложенного, коррекция ИР как ведущего фактора в симпатикотонии является важным компонентом в общей схеме лечения АГ, сочетающейся с ожирением.

Метформин® (метформин 500 мг, 850 мг, 1000 мг) – препарат группы бигуанидов, который стимулирует чувствительность клеточных рецепторов инсулинозависимых периферических тканей и органов (печень, скелетная мускулатура, жировая ткань) к эндогенному инсулину, не оказывая влияния на активность β-клеток поджелудочной железы. Первичный суммарный гипогликемический эффект метформина в дозе 1000–2000 мг/сут вызван снижением продукции глюкозы печенью и свободных жирных кислот через подавление окисления жира с усилением периферического захвата глюкозы.

Агонист I₁-имидазолиновых рецепторов Моксогамма® (моксонидин 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг) занимает особое место в терапии АГ, сочетающейся с ожирением, через подавление центральной гиперсимпатикотонии. Этот препарат за счет активации имидазолиновых рецепторов I типа в среднем мозге и пресинаптических β-адренорецепторов уменьшает центральную симпатическую импульсацию, способствует снижению гидролиза жиров, уменьшению СЖК, усилению метаболизма глюкозы и повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня тиреоглобулина, повышению липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижению уровня ингибитора активатора плазминогена-1.

В исследованиях Н. Lithell (1999) получены данные о влиянии моксонидина на уменьшение ИР. В пилотном исследовании В.А. Алмазова (2000) также

	Подгруппа А		Подгруппа Б	
	Моксогамма (моксонидин) 21 пациент, АГ + ожирение		Метформин (метформин) 26 пациентов, АГ + ожирение	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст, лет	37,8±2,7		36,9±3,2	
САД, мм рт. ст.	154,8±5,2	134,7±4,8**	155,7±4,7	137,1±3,1
ДАД, мм рт. ст.	96,8±3,8	83,1±2,9**	97,7±4,1	85,1±2,9
ИМТ, кг/м ²	32,3±0,9	31,9±1,4	32,1±1,7	31,3±1,1
Дофамин, пг/мл	58±3,4	59±3,1	57±3,3	56±4,3
Норадреналин, пг/мл	334±21	321±32	272±19	278±28
Адреналин, пг/мл	71±2,8	59±3,8	45±2,9	47±3,9
НЬА1с, %	6,87±0,3	6,71±0,21	7,42±0,3*	6,91±0,2*
ТГ, ммоль/л	1,95±0,3	1,65±0,2	2,1±0,25*	1,63±0,2*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,05±0,07	1,15±0,08	0,98±0,04*	1,12±0,05*
ИА	3,7±0,2*	3,2±0,3*	3,9±0,3**	3,3±0,15**
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,85±0,3	5,4±0,2	6,1±0,2	5,3±0,5
через 30 мин	8,6±0,25	8,1±0,3	10,9±0,3	8,6±0,4
через 60 мин	9,75±0,3	7,5±0,25	11,4±0,35	7,6±0,3
через 120 мин	8,9±0,2	5,5±0,2	10,3±0,3	5,4±0,2
ИРИ натощак, мкМЕ/мл	7,5±0,11**	4,1±0,12	13,5±1,7**	9,3±1,2
через 30 мин	40,7±2,7**	35,2±3,1	53,7±9,1**	46,4±3,3
через 60 мин	48,2±2,9**	34,2±2,1	65,3±11,2**	44,1±5,1
через 120 мин	36,2±3,3**	32,1±2,9	64,7±12,4**	38,2±3,1
С-пептид натощак, нг/мл	2,1±0,4*	3,4±0,3	4,14±0,35*	5,3±0,3
через 30 мин	9,57±1,1	8,1±0,9	10,4±1,2	7,8±0,8
через 60 мин	8,62±0,6*	7,9±0,7	10,8±0,9*	7,9±0,6
через 120 мин	10,65±0,9*	7,84±0,5	9,03±1,2*	7,3±0,7

* p<0,01; ** p<0,001.

подтверждено влияние моксонидина на ИР. Данные исследования определили способность моксонидина влиять на ИР у пациентов с избыточным весом и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ).

В сравнительном исследовании ALMAZ, в которое были включены результаты 4-месячного лечения 202 пациентов с ИР, рандомизированных на группы по 101 пациенту, было изучено влияние моксонидина 0,4 мг/сут и метформина 1000 мг/сут на метаболизм глюкозы у больных с АГ, ассоциированной с ожирением. Критериями включения пациентов в исследование были: возраст >40 лет, ИМТ >27 кг/м², глюкоза натощак >6,1 ммоль/л. Исследование ALMAZ показало, что моксонидин снижал уровень глюкозы натощак и 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 приема моксонидина уровень глюкозы натощак снижался менее выражено, чем на фоне

терапии метформином, но достоверно снижался уровень инсулина, в то время как метформин на таковой не влиял. ИМТ снижался равнозначно на фоне приема обоих препаратов.

Оба препарата статистически достоверно повышают чувствительность к инсулину после нагрузки глюкозой: моксонидин оказывает влияние на уровень инсулина в крови, метформин регулирует уровень глюкозы, что сопровождается снижением гликозилированного гемоглобина. Оба препарата статистически достоверно снижали массу тела, оставаясь метаболически нейтральными к липидам.

Материалы и методы

С целью оценки активности САС у больных с АГ и ожирением в клиническое исследование было включено 47 пациентов с АГ I–II ст. (21 мужчина, 26 женщин) в возрасте от 25 до 50 лет (средний возраст 37,4±3,5 года); у всех пациентов ИМТ ≥25 кг/м², в среднем – 32,2±1,8 кг/м².

Критериями включения пациентов в исследование являлись данные физического обследования и лабораторного исследования крови: АД ≥145/90 мм рт. ст.; окружность талии для мужчин >94 см, для женщин >80 см; уровень глюкозы в плазме >5,6 ммоль/л, ТГ >1,7 ммоль/л, ЛПВП <1,0 ммоль/л. Для оценки степени активности САС дополнительно к стандартному исследованию биохимических показателей крови (уровень гликемии, НЬА1с, липидный спектр крови) до и после лечения проводился двойной динамичный тест (ДДТ) на катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин). Суть ДДТ заключается в том, что анализ крови на гормоны стресса проводится в два этапа: до и после стресса, где в качестве кратковременного стрессорного воздействия использовалось 60–180-секундное пребывание в криосауне. По разнице уровней нейрогормонов

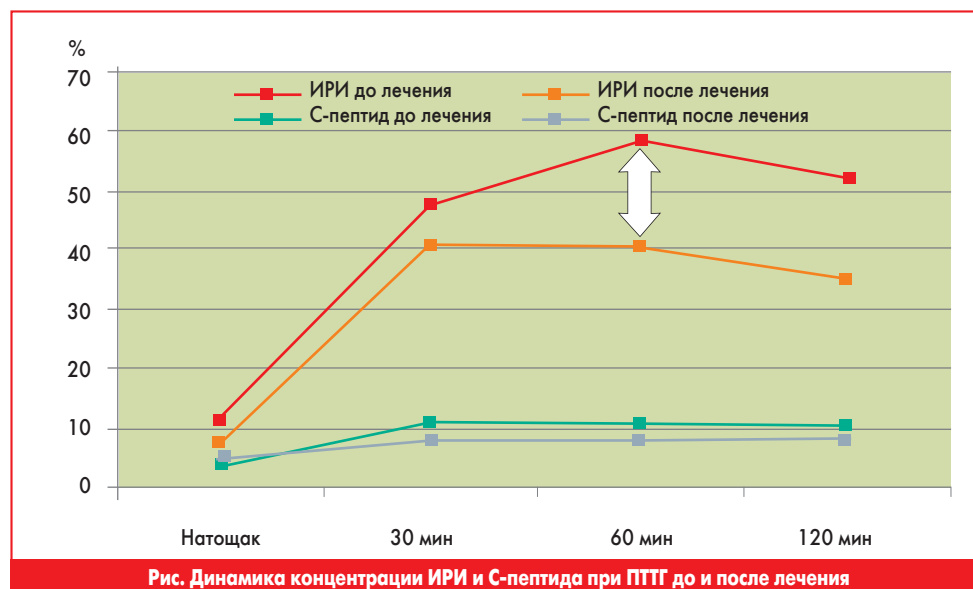


Рис. Динамика концентрации ИРИ и С-пептида при ПТТГ до и после лечения

стресса можно оценить неврологический статус пациента. Предположительно, увеличение содержания адреналина и норадреналина в крови говорит о повышенном уровне активности САС, снижение уровня дофамина является критерием депрессивного состояния.

Исходно и после амбулаторного лечения всем пациентам, включенным в программу исследования, проводился стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с одновременным определением уровней иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-пептида натощак, через 30, 60, 120 мин после ПТТГ. С-пептид является индикатором образования инсулина из проинсулина в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, выделяется в кровоток почти в равных с инсулином концентрациях. В норме натощак уровень С-пептида в сыворотке крови меньше 4 нг/мл, а после пероральной нагрузки глюкозой отмечается 5-6-кратное увеличение его концентрации.

В зависимости от программы лечения (8 нед) для повышения уровня чувствительности к инсулину и в зависимости от исходного уровня активности САС больные были распределены на две подгруппы: А – 21 больной, у которых в базисное лечение (кардиоселективные β -блокаторы, гепатопротекторы, дезинтоксикационная терапия) был добавлен гипотензивный препарат Моксогамма® 0,4-0,8 мг/сут; Б – 26 пациентов, у которых в программу лечения была включена Метфогама® 1000-2000 мг/сут.

Исследуемые подгруппы не различались по исходным клиническим и демографическим параметрам. Результаты межгруппового сравнения уровней катехоламинов, глюкозы натощак, HbA1c, липидного спектра крови (ТГ, общего холестерина, холестерина ЛПВП, индекса атерогенности – ИА), гликемического профиля, концентрации ИРИ и С-пептида после ПТТГ до и после лечения представлены в таблице 2.

В подгруппе А исходные средние показатели нейrogормонов (норадреналин, адреналин) были статистически достоверно выше, чем в подгруппе Б: соответственно на 18,6 и 36,6% ($p < 0,01$), но находились в пределах референтных значений нормы (дофамин – 10-100 пг/мл, норадреналин – 95-450 пг/мл, адреналин – 10-85 пг/мл). При проведении ДДТ до лечения в подгруппе А дофамин статистически достоверно увеличился на 8,6% ($p < 0,05$), в то время как в подгруппе Б аналогичный показатель увеличился статистически недостоверно только на 5,2% ($p > 0,05$); остальные показатели ДДТ статистически достоверно увеличивались в пределах референтных значений нормы. После проведенного лечения в подгруппе А (Моксогамма®) ДДТ указывает на снижение активности САС, что документировалось практическим отсутствием нарастания уровней нейrogормонов, в то время как в подгруппе Б этот природ сохранился.

Исходные суммарные показатели гликемического, липидного профилей и ПТТГ по подгруппам (А и Б) практически (статистически недостоверно) не отличались. В подгруппе Б имело место статистически достоверное ($p < 0,001$) исходное повышение концентрации ИРИ и С-пептида по сравнению с аналогичными показателями подгруппы А – соответственно пятикратное (на 422%) и двукратное (на 150%), что косвенно свидетельствует о более выраженной ИР и компенсаторной гиперфункции поджелудочной железы у пациентов с относительно сниженной активностью САС.

После проведенного лечения (в конце исследования через 8 нед) в подгруппах А и Б отмечено снижение ИР,

что суммарно (в целом по группе) документировалось уменьшением площади под кривой ИРИ на 35% ($p < 0,001$), при проведении ПТТГ ($p < 0,01$) (рис.).

На фоне снижения ИР у больных АГ, сочетающейся с ожирением, отмечены положительные сдвиги в углеводном обмене, что сопровождалось снижением уровня HbA1c в подгруппе Б на 6,9% (с $7,42 \pm 0,3$ до $6,91 \pm 0,2\%$, $p < 0,05$), в то время как в подгруппе А аналогичный показатель статистически недостоверно уменьшился только на 2,3% (с $6,87 \pm 0,3$ до $6,71 \pm 0,21\%$, $p > 0,05$).

Положительные сдвиги после проведенного лечения со стороны эндокринного контроля гликемического профиля способствовали смещению липидного спектра крови в сторону антиатерогенности: ТГ и ИА снизились соответственно в подгруппе А на 15,4 и 13,5%,

в подгруппе Б – на 22,4 и 15,4 соответственно; холестерин ЛПВП соответственно увеличился на 9,5 и 14,3% (разница статистически достоверна, $p < 0,01$).

Суммарно снижение активности САС, нормализация ИР, гликемического и липидного спектров крови способствовали достижению целевого уровня давления со статистически достоверным ($p < 0,01$) снижением в целом по группе САД на 12,4% (с $155,3 \pm 4,1$ до $136,02 \pm 3,3$ мм рт. ст.) и ДАД на 13,5% (с $97,3 \pm 3,9$ до $84,2 \pm 2,9$ мм рт. ст.).

Таким образом, данные литературы и наши исследования указывают на выраженную гетерогенность патогенеза АГ у больных с ожирением. Формирование высоких цифр АД обусловлено не только увеличением объема циркулирующей крови адекватно увеличению массы тела, но и метаболическими сдвигами

со стороны гликемического и липидного спектров крови, имеющих место при ожирении, ведущих к развитию ИР и компенсаторной гиперинсулинемии с активацией САС. Включение препаратов, ингибирующих активность САС и повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов, в лечение АГ, ассоциированной с ожирением (Моксогамма®, Метфогама®), обеспечивает более эффективное снижение ИР, лежащей в основе метаболических нарушений, нормализацию гликемического, липидного профилей, что в целом способствует снижению АД, профилактике атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.
Лечащий врач, 2009, № 2.



Моксогамма®

моксонідин 0,2мг 0,3мг 0,4мг



ПОДВІЙНИЙ ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ



-  **Зниження рівня артеріального тиску та інсулінорезистентності^{1,2,3,4}**
-  **Безпечність при тривалому застосуванні^{3,4,5,6,7}**
-  **Варіабельність та зручність дозування**
-  **Найвигідніша ціна**



30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

Моксогамма®
Мохогамма®

активна речовина: моксонідин 0,4 мг

WORLDWIDE PHARMA

1. Kaan EC, Frohly P, Tulp M, SchKfer SG, Ziegler D. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism. Cardiovasc Risk Fact 1995; 5 (Suppl 1): 19-27.

2. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulinresistant hypertensives. J Hypertens 1999; 17 (Suppl 3): S29-S35.

3. Prichard BNC. Clinical experience with moxonidine. In: Van Zwieten PA, Hamilton CA, Julius S, Prichard BNC (eds). The I1-Imidazoline Receptor Agonist Moxonidine: A New Antihypertensive. 2nd ed. Royal Soc Medicine Press Ltd, London, UK, 1996; 49-77.

4. Busquet P., Feldman J. Drugs acting on imidazoline receptors. A review of their pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in cardioprotection. Drugs 1999; 58: 799-812.

5. Busquet P. Imidazoline receptors from basic concept to recent developments. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26 (Suppl 2): S1-S6.

6. Van Zwieten P. Central imidazoline (I1) receptors as targets of centrally acting antihypertensives. Moxonidine and rilmenidine. J Hypertens 1997; 15: 117-25.

7. Van Zwieten P., Peters L. Central I1-imidazoline receptors as a target of centrally acting antihypertensive drugs. Clinical pharmacology of moxonidine and rilmenidine. Ann N Y Acad Sci 1999; 881: 420-9.

Регістрація: Серія-во Моксогамма:
№ UA6103070101, UA6103070102, UA6103070103 от 19.03.07