Т.Е. Морозова, д.м.н., профессор, Е.М. Шилов, д.м.н., профессор, Т.Б. Андрущишина, к.м.н., А.В. Белобородова, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Россия

# Метаболический синдром и поражение почек: рациональный выбор фармакотерапии

настоящее время несомненна высокая актуальность проблемы метаболического синдрома (МС), что обусловлено его большой распространенностью, многообразием клинических проявлений и негативным влиянием на сердечно-сосудистый риск.

Распространенность МС достигает 24% у женщин и 23% у мужчин, о чем свидетельствуют результаты крупного проспективного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) с участием 15 792 белых и чернокожих мужчин и женщин без сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта в анамнезе. Наличие МС в значительной степени повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, в частности риск развития ишемического инсульта увеличивается в 2 раза (риск составил 1,9 у мужчин и 1,52 у женщин). Кроме того, доказано, что МС негативно влияет не только на глобальный сердечно-сосудистый риск, но и на функцию почек. Так, встречаемость хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с МС в 1,64 раза выше, чем у пациентов без МС, при этом МС является значимым фактором риска развития ХБП для пациентов моложе 60 лет и данное взаимоотношение носит линейный характер. В исследовании В. Isomaa и соавт. было отмечено трехкратное увеличение риска развития ИБС и/или инсульта у пациентов с МС (p<0,001), причем наибольший вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний вносила микроальбуминурия (МАУ) (соотношение рисков 2,80; p < 0.002).

# Критерии метаболического синдрома

Для диагностики МС многими медицинскими сообществами и организациями предлагаются различные критерии — Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2001), американского руководства NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2001), Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF, 2005), а также Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009).

В клинической практике в настоящее время обычно используются критерии МС, разработанные IDF, и критерии ВНОК, в соответствии с которыми основным признаком МС считают абдоминальное ожирение (окружность талии для мужчин ≥94 см, для женщин ≥80 см).

Необходимо также наличие двух из следующих критериев:

- повышение уровня триглицеридов (ТГ) ≥1,7 ммоль/л (≥150 мг/дл) или нормальный уровень ТГ при приеме соответствующей терапии;
- снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1,03 ммоль/л (<40 мг/дл) для мужчин и <1,29 ммоль/л (<50 мг/дл) для женщин или нормальный уровень ХС ЛПВП при применении соответствующей терапии;
- артериальное давление (АД)  $\geq 130/85\,$  мм рт. ст. или проводимая антигипертензивная терапия по поводу ранее выявленной артериальной гипертензии (АГ);
- повышение уровня глюкозы плазмы крови  $\geq$ 5,6 ммоль/л ( $\geq$ 100 мг/дл) или наличие ранее диагностированного СД 2 типа.

Эксперты ВНОК предлагают в качестве дополнительного критерия рассматривать повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) >3,0 ммоль/л, а также нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л).

Сам по себе МС в целом и инсулинорезистентность в частности оказывают негативное влияние не только на сердечнососудистую систему, но и на функционирование других органов и систем, в том числе на желудочно-кишечный тракт, обмен мочевой кислоты, воспалительный статус, С-реактивный белок и т. д. Поражения желудочно-кишечного тракта, как правило, представлены классической «метаболической триадой» — заболеваниями пищевода в 72% случаев (эндоскопически негативная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с частыми внепищеводными проявлениями, недостаточность кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), заболеваниями печени и билиарного тракта в 64% случаев (неалкогольная жировая болезнь печени. холестероз желчного пузыря, желчекаменная болезнь), заболеваниями толстой кишки в 68% случаев (дивертикулез толстой кишки, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки). Также в рамках МС могут развиваться, с одной стороны, нарушения дыхания во время сна; с другой стороны, синдром обструктивного апноэ сна сам может стать причиной метаболических нарушений, таких как гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, и способствовать развитию МС.

## Понятие ХБП и почечного континуума

Одним из органов-мишеней при АГ, как известно, являются почки. В связи с широким использованием антигипертензивной терапии в последние годы наблюдается снижение таких тяжелых сердечно-сосудистых осложнений АГ, как мозговой инсульт и инфаркт миокарда, однако отмечается постоянный рост случаев терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН). В связи с этим американскими нефрологами была учреждена Инициатива качества лечения заболевания почек – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), разработавшая терминологию, классификацию, диагностику и подходы к терапии ХБП. В соответствии с этими рекомендациями под ХБП понимают любое поражение почек, которое может прогрессировать вплоть до терминальной ХПН.

Одним из ключевых маркеров, используемых для разграничения стадий ХБП, является величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл. 1). В соответствии с рекомендациями K/DOQI наличие ХБП следует устанавливать, основываясь на признаках поражения почек и уровне СКФ независимо от диагноза, приведшего к почечной патологии.

В настоящее время распространенность ХБП принимает характер эпидемии,

о чем можно судить по результатам таких крупных эпидемиологических исследований, как PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) и NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey).

Увеличение распространенности ХБП во многом обусловлено и большой распространенностью АГ, и ростом заболеваемости СД 2 типа, и ожирением, а также общим увеличением продолжительности жизни.

В настоящее время не вызывает сомнения не только существование почечного континуума, но и его одновременное и однонаправленное прогрессирование с сердечно-сосудистым континуумом. При этом многие факторы, ассоциирующиеся с дисфункцией почек, одновременно являются и традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, среди них — АГ, СД, дислипидемия, ожирение, которые являются компонентами

#### МС и ХБП

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что в настоящее время поражение почек может рассматриваться как одно из проявлений МС. Инсулинорезистентность, являясь неотъемлемым компонентом МС, взаимосвязана с почечной дисфункцией. D. Sit и соавт. провели исследование, целью которого было выявление распространенности инсулинорезистентности у пациентов с ХБП, не получающих диализную терапию, не страдающих СД и ожирением. В исследовании приняли участие 89 пациентов (мужчин 42 и женщин 47), контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев. Пациенты с СД и ожирением были исключены из исследования. Показатель HOMA-IR, т. е. распространенность инсулинорезистентности, определяемый по формуле: *HOMA-IR* = уровень инсулина натощак мк*ЕД/мл* × уровень глюкозы плазмы натощак (ммоль/л)/22,5, был значимо выше у пациентов с 4 стадией ХБП, чем у группы контроля (p<0,001); также было отмечено его увеличение по мере снижения СКФ. Кроме того, была выявлена корреляция между инсулинорезистентностью и такими параметрами, как возраст, индекс массы тела, соотношение кальций/фосфор, уровни С-реактивного белка, интактного паратиреоидного гормона (iPTH), альбумина, клиренса креатинина, гемоглобина и ХС ЛПВП.

Наличие МС увеличивает вероятность развития ХБП у пациентов старше 20 лет в 2,6 раза, причем эта вероятность увеличивается по мере увеличения числа компонентов МС. У пациентов с двумя, тремя, четырьмя и пятью критериями МС по сравнению с пациентами с отсутствием либо одним критерием МС вероятность развития ХБП составила 2,21; 3,38; 4,23 и 5,85 соответственно.

В связи с высокой распространенностью ХПН в популяции в настоящее время все большее внимание уделяется начальным стадиям поражения почек. Согласно современным данным, первой стадией поражения почек является гиперфильтрация, т. е. увеличение СКФ >110 мл/мин/1,73 м², связанная с нарастанием нагрузки давлением на клубочки почки и, как следствие, их гиперфункцией за счет нарушения ауторегуляции тонуса клубочковых артериол. В свою очередь гиперфильтрация ведет к развитию МАУ, в связи с чем является маркером метаболического риска.

Таким образом, очевидна необходимость раннего выявления факторов метаболического и сердечно-сосудистого риска в популяции и соответственно раннего начала медикаментозного лечения на этапах субклинического поражения почек, в т. ч. при гиперфильтрации, препаратами, способными снижать внутриклубочковую гипертензию даже при нормальных цифрах АД.

#### МАУ как маркер кардиоренальных взаимоотношений

Интегральным маркером кардиоренальных взаимоотношений является МАУ, наличие которой указывает на нарушенную функцию эндотелия. Эндотелиальная дисфункция, характерная уже для ранних стадий ХБП, — ключевой фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Это объясняет тот факт, что МАУ сочетается с другими ее проявлениями, например с ухудшением эндотелийзависимой вазодилатации.

МАУ часто ассоциируется с поражением других органов-мишеней при АГ. Так, частота развития гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных с МАУ может достигать 55%, а частота ретинопатии — 69%. При этом гипертрофия ЛЖ формируется при низких (<30 мг/сут) значениях МАУ, частота ее возникновения возрастает параллельно увеличению уровня МАУ.

Наличие МАУ, которая рассматривается как фактор, влияющий на прогноз, вносит свой негативный вклад в величину глобального сердечно-сосудистого

Таблица 1. Скорость клубочковой инфильтрации при различных стадиях ХБП	
Стадия	Описание
Стадия 1	Признаки поражения почек, в том числе изменения мочи и/или данные методов визуализации, при нормальной (90-110 мл/мин/1,73 м²) или повышенной СКФ ≥110 мл/мин/1,73 м²)
Стадия 2	Признаки поражения почек при СКФ, составляющей 60-89 мл/мин/1,73 м²
Стадия 3	СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Стадия 4	СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²
Стадия 5	Терминальная почечная недостаточность — СКФ <15 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup>

Nº 8 (237) • Квітень 2010 р

риска. В исследовании R. Відаzzі и соавт. было отмечено развитие сердечно-сосудистых осложнений у 21,3% пациентов с MAУ и только у 2,3% пациентов без MAУ (n=141, длительность наблюдения -7 лет; p<0,0002).

Таким образом, МАУ является предиктором вероятности сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, в связи с чем ее определение обоснованно при эссенциальной АГ, распространенном атеросклерозе, ИБС, (в т. ч. остром инфаркте миокарда в качестве предиктора госпитальной смертности), хронической сердечной недостаточности и различных обменных нарушениях (в т. ч. при МС).

#### Возможности фармакотерапии

Возможности предотвращения прогрессирования ХБП у больных с МС и повышенным АД во многом зависят от своевременного начала антигипертензивной терапии и поддержания целевого уровня АД.

При выборе антигипертензивной терапии следует помнить, что существует несколько механизмов осуществления нефропротективного эффекта:

- адекватное снижение АД;
- предотвращение развития и/или уменьшение клубочковой гипертензии;
- подавление гипертрофических и пролиферативных процессов в клубочке;
- улучшение эндотелиальной дисфункции;
- уменьшение протеинурии как независимого фактора прогрессирования нефропатии.

Однако неуклонный рост ХПН в мире у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями свидетельствует о недостаточной эффективности нефропротекции, что может быть связано с поздним (уже после формирования необратимых структурных изменений в почках) началом антигипертензивной терапии; неадекватным контролем АГ; относительным ростом удельного веса почечных осложнений АГ на фоне снижения смертности от инсульта и инфаркта миокарда; наличием различных метаболических нарушений, включающих гиперлипидемию, инсулинорезистентность и гиперурикемию; недооценкой роли генетической предрасположенности к развитию нефропатий; нарушениями в свертывающей системе крови; наличием сопутствующего атеросклеротического поражения почечных артерий.

При выборе класса антигипертензивных препаратов при МС следует учитывать потенциальные метаболические эффекты, присущие различным лекарственным средствам (табл. 2). Так, диуретикам и β-адреноблокаторам свойственно ухудшение липидного профиля и усугубление инсулинорезистентности, что может в долгосрочной перспективе повысить риск развития СД и снизить эффективность терапии в предупреждении развития сердечно-сосудистых осложнений.

# Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)

Одним из крупных исследований, посвященных возможностям нефропротекции при МС, было исследование PREVEND. Частью его было исследование PREVEND IT, в котором принимали участие 864 пациента с МАУ – мужчины и женщины в возрасте от 28 до 75 лет (средний возраст 50,7 года), рандомизированные в группы, принимающие в течение 4 лет фозиноприл 20 мг/сут или плацебо, правастатин 40 мг/сут или плацебо. Одним из критериев исключения являлся клиренс креатинина <60% от нормальных значений. Статистически достоверное уменьшение экскреции альбумина с мочой в группе пациентов, принимавших фозиноприл, по сравнению с контрольной группой было отмечено уже через 3 мес после начала лечения и составило 29,5%. Данная тенденция регистрировалась в группе фозиноприла на протяжении всех 4 лет и к окончанию исследования составила 31,4% (р<0,05) по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. Значительных изменений экскреции альбумина с мочой в группе пациентов, принимавших правастатин и плацебо, выявлено не было.

Другим крупным исследованием, наглядно доказавшим нефропротективные свойства ИАПФ, было исследование HOPE (The Heart Outcomes and Prevention Evaluation), в котором участвовали 9287 мужчин и женщин старше 55 лет из 267 центров. Первичными конечными точками были случаи сердечно-сосудистой заболеваемости, инфаркта миокарда или инсульта; вторичными - общая смертность, случаи госпитализации в связи с сердечной недостаточностью и случаи реваскуляризации. ИАПФ рамиприл достоверно уменьшал частоту развития первичных и вторичных конечных точек как у пациентов с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови, так и у пациентов с почечной недостаточностью.

#### Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)

Другим классом антигипертензивных препаратов, влияющих на ренинангиотензин-альдостероновую систему (РААС), являются БРА. Осуществляя полную блокаду рецепторов к ангиотензину II, данный класс препаратов воздействует на РААС более специфично, чем ИАПФ. С целью оценки антипротеинурической эффективности БРА по сравнению с плацебо, ИАПФ и другими антигипертензивными препаратами был проведен метаанализ 49 рандомизированных клинических исслелований у пациентов с СД и другой почечной патологией, имевших МАУ и протеинурию. Результаты исследования показали, что монотерапия БРА привок уменьшению протеинурии по сравнению с плацебо и антагонистами кальшия, независимо от степени ее

Таблица 2. Потенциальные воздействия антигипертензивных препаратов на параметры функционирования почек Экскреция СКФ СПС ВКД альбумина  $\downarrow$ Диуретики (кроме индапамида)  $\rightarrow \downarrow$  $\rightarrow \downarrow$  $\rightarrow \downarrow$  $\rightarrow \uparrow$ Бета-адреноблокаторы Ś  $\rightarrow \uparrow$ ś Альфа-адреноблокаторы  $\rightarrow \downarrow$  $\rightarrow \downarrow$ Антагонисты кальция Ингибиторы АПФ

 $\mathsf{CK\Phi}$  – скорость клубочковой фильтрации; ЭПП – эффективный почечный плазмоток; ПК – почечный кровоток; СПС – сопротивление почечных сосудов; ВКД – внутриклубочковое давление;  $\uparrow$  – увеличение;  $\downarrow$  – уменьшение;  $\rightarrow$  – отсутствие эффекта;  $\hat{\mathsf{e}}$  – нет данных; АП $\Phi$  – ангиотензинпревращающий фермент.

выраженности и причин возникновения. Антипротеинурический эффект БРА сопоставим по силе с эффективностью ИАПФ. Однако единственным БРА с доказанным нефропротективным эффектом на всех этапах поражения почек — от МАУ до ХПН — является ирбесартан.

Таким образом, нефропротективные свойства БРА не вызывают сомнения, более того, по-видимому, назначение данной группы антигипертензивной терапии оправданно не только на ранних стадиях заболевания почек, но и на стадии терминальной ХПН.

#### Бета-адреноблокаторы (В-АБ)

До появления современных высокоселективных β-АБ высказывалось предположение о неправильности использования данной группы лекарственных средств в качестве препаратов первого ряда при лечении АГ, что было основано на неблагоприятных данных по заболеваемости и смертности, более высокой частоте выявления новых случаев СД на фоне их приема. Однако опыт применения высокоселективных β-АБ в крупных рандомизированных клинических исследованиях (бисопролола, карведилола, небиволола) доказал их метаболическую нейтральность. Тем не менее исследований, посвященных оценке нефропротективных свойств β-АБ, практически не проводилось. Опубликованы результаты только одного исследования, посвященного оценке влияния небиволола на МАУ у больных с АГ и СД 2 типа. В исследовании YESTONO участвовали 2915 пациентов, которым небиволол назначали в качестве дополнительной терапии или замены другого класса антигипертензивных лекарственных средств (при недостаточной антигипертензивной эффективности или возникновении нежелательных побочных явлений). По окончании исследования 62% больных достигли целевых цифр АД, при этом было отмечено достоверное снижение уровня MAУ с  $133\pm11,3$  до  $100\pm8,5$  мг/сут (p<0,001).

Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных об эффективности и безопасности назначения высокоселективных β-АБ пациентам с субклиническим поражением почек, однако понимание механизмов действия небиволола и данные, полученные в исследовании YESTONO, позволяют предполагать обоснованность его применения у таких больных.

# Антагонисты кальция (АК)

Назначение АК пациентам с ХБП обусловлено их вазодилатирующими свойствами и способностью благоприятно влиять на функцию эндотелия. Среди АК выделяют препараты дигидропиридинового ряда (нифедипин, фелодипин, амлодипин) и недигидропиридинового ряда (верапамил и дилтиазем).

Нефропротективные свойства верапамила в комбинации с трандолаприлом были доказаны в крупном рандомизированном клиническом исследовании BENEDICT (BErgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial) с участием 1204 пациентов с СД 2 типа, АГ и без МАУ. Применение комбинированной терапии верапамилом с трандолаприлом и монотерапии трандолаприлом замедляло развитие МАУ в 2,6 и 2,1 раза соответственно.

Нефропротективные свойства дигидропиридиновых АК доказаны в таких исследованиях, как ESPIRAL, NEPHROS, AASK. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании ESPIRAL оценивались

нефропротективные свойства пролонгированной формы дигидропиридинового АК нифедипина и ИАПФ фозиноприла у пациентов с ХБП; в исследовании NEPHROS - АК фелодипина и ИАПФ рамиприла. Исследования показали, что дигидропиридиновые АК, назначаемые в виде монотерапии, оказались недостаточно эффективными у больных с диабетической и недиабетической нефропатиями, однако их применение у больных с ХБП любой этиологии возможно в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, обладающими нефропротективными эффектами, например ИАПФ или БРА.

#### Дицретики

Необходимость использования диуретиков при лечении заболеваний почек связана с увеличением объема внеклеточной жидкости. Во многих исследованиях с использованием ИАПФ и БРА необходимость назначения диуретиков была обусловлена недостижением целевых уровней АД. Исследованием, продемонстрировавшим нефропротективные свойства индапамида стало международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование NESTOR (Natrilix SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with Microalbuminuria). Это исследование показало, что терапия, основанная на применении тиазидоподобного диуретика индапамида, с точки зрения нефропротективных свойств (снижения уровня МАУ) эквивалентна по эффективности терапии, основанной на назначении ИАПФ эналаприла у пациентов с АГ и СД 2 типа.

#### Фиксированные комбинации

Нефропротективные свойства фиксированных комбинаций в условиях рандомизированного клинического исследования доказаны только для комбинации ИАПФ периндоприл + тиазидоподобный диуретик индапамид. Это рандомизированное двойное слепое клиническое исследование PREMIER (Preterax in albuminuria regression).

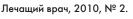
## Заключение

У больных с МС в условиях инсулинорезистентности, помимо традиционных симптомов, могут быть и нарушения функции почек, на ранних стадиях проявляющиеся изменением СКФ, МАУ и эндотелиальной дисфункцией. Препаратами выбора у больных МС при необходимости коррекции повышенного уровня АД с точки зрения нефропротективных эффектов являются ИАПФ и БРА, являющиеся метаболически нейтральными и обладающие органопротективными свойствами.

Нефропротективные свойства антигипертензивных препаратов доказаны для больных с уже клинически выраженными поражениями почек. Исследований по оценке их эффективности, безопасности и влиянию на почечную функцию у больных с начальными, доклинически ми проявлениями ее нарушений, в частности при гиперфильтрации, практически нет. Это делает актуальным более широкое изучение особенностей влияния различных групп антигипертензивных препаратов на патологические процессы, обусловливающие возникновение и прогрессирование нарушения почечной функции у больных МС и субклиническим поражением почек.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.





Блокаторы рецепторов ангиотензина II