

С.М. Коваль, І.О. Снігурська

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, лікування.

Значна поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) в Україні та інших країнах світу потребує пошуку та розроблення нових ефективних підходів до лікування хворих. Його ефективність повністю залежить від глибокого розуміння патогенетичних механізмів розвитку захворювання [3, 5—7, 18].

Останнім часом все більше уваги приділяють проблемі інсулінорезистентності (ІР) і її взаємозв'язку з АГ та іншими серцево-судинними захворюваннями. Це пов'язано з тим, що у 51 — 74 % хворих на АГ, за даними різних авторів, виявляють ІР. Простежується доволі чітка асоціація між ступенем ІР і вираженням абдомінального ожиріння, атерогенним характером змін ліпідного спектра крові, активацією вазопресорних систем, підсиленням продукції низьки чинників системи коагуляції, вираженням ремоделювання серця та судин і в осіб без цукрового діабету (ЦД), і у хворих на ЦД 2 типу [9, 19, 39].

ІР — це зниження чутливості інсулінзалежних тканин до дії інсуліну. Цей стан супроводжується порушенням біологічної відповіді клітин і тканин на екзогенний та ендогенний інсулін за його достатньої концентрації у крові.

ІР є однією з важливих патогенетичних ланок такого асоційованого клінічного стану, як метаболічний синдром (МС), а АГ — одна з його складових. МС характеризується вірогідно вищою серцево-судинною захворюваністю та смертністю, зростанням ризику розвитку ЦД у 3—6 разів, а також більшим ризиком вперше виявленої АГ. У пацієнтів з МС часто виявляють субклінічні ураження органів-мішеней, зокрема мікроальбумінурію та зниження рівня гломерулярної фільтрації, підвищену жорсткість артерій, гіпертрофію лівого шлуночка, діастолічну дисфункцію, збільшення лівого передсердя та, за даними деяких досліджень, потовщення стінки сонної артерії [11—13, 21, 22, 35].

У статті ми розглянемо два найважливі з практичної точки зору питання — своєчасної та надійної діагностики ІР і адекватної та ефективної її корекції у хворих на АГ.

ДІАГНОСТИКА ІР

Описано доволі багато методів, які дають змогу діагностувати ІР. Найточнішим є еуглікемічний інсуліновий клемп-тест (hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp technique- HEGCT), який визнано золотим стандартом оцінки ІР, що розробили і запропонували для використання DeFronzo, Adres та співавтори ще в 1979 році [26]. Однак ця методика, хоча й вважається високоінформативною, не дістала широкого впровадження у клінічній практиці через значну трудомісткість та високі матеріальні витрати.

Найперспективнішими для використання в науково-клінічній практиці можна вважати методи оцінки чутливості тканин до інсуліну, що ґрунтуються на визначенні співвідношення концентрації інсуліну і глюкози плазми натще та/або після навантаження глюкозою з розрахунком розроблених індексів.

Одним із таких методів є гомеостатична модель оцінення ІР (homeostasis model assessment — HOMA). Індекс чутливості до інсуліну (ІЧІ) за методом HOMA, розробленим D. Matthews [31], визначають за формулою:

$$ІЧІ = \text{Глюкоза натще (мкОг/мл)} \cdot \text{Інсулін натще (ммоль/л)} / 22,5.$$

Що більший індекс HOMA, то нижча чутливість до інсуліну, отже, і вища ІР. Цей метод успішно використовують у наукових дослідженнях, зокрема й проспективних, і може бути широко застосований у клінічній практиці.

У нормі ІЧІ, визначений методом HOMA, за даними різних авторів, становить 2,27—2,77 [11, 21].

Інший метод кількісної оцінки ІР — індекс Саго [25]. J.F. Саго пропонує обчислювати співвідношення глюкози до інсуліну за такою формулою:

$$ІЧІ \text{ (ум. ог.)} = \text{Глюкоза натще (мг/мл)} / \text{Інсулін натще (мкОг/мл)}.$$

Критерієм ІР за цією методикою є рівень ІЧІ < 6 (якщо концентрацію глюкози крові визначено в мг/дл, рівень інсуліну — в мкОд/мл) або < 0,33 (якщо концентрація глюкози — в ммоль/л).

Стаття надійшла до редакції 6 лютого 2009 р.

На підставі результатів аналізу чутливості й специфічності методів, можливості їхнього впровадження у практику охорони здоров'я найдоцільнішим на сьогодні можна вважати використання як критеріїв ІР саме індексів чутливості до інсуліну, визначених за вказаними методами НОМА або Caro.

КОРЕКЦІЯ ІР У ХВОРИХ НА АГ

Оскільки ІР при АГ має важливу патогенетичну та клінічну значущість, проблему лікування АГ з урахуванням наявності ІР та її корекції обґрунтовано вважають дуже актуальною.

Метою лікування хворих на АГ з ІР є насамперед зниження сумарного ризику серцево-судинної захворюваності й смертності завдяки проведенню адекватної антигіпертензивної терапії і суттєвому зменшенню та, що найдоцільніше, нормалізації артеріального тиску (АТ), ГЧІ, зниженню гіперінсулінемії та інших асоційованих з ІР метаболічних порушень (зменшення маси тіла і поліпшення показників ліпідного обміну) [14, 20].

Методи корекції ІР у хворих на АГ передусім залежать від головних механізмів її розвитку. Тому поряд з антигіпертензивними препаратами хворим призначають й інші засоби, здатні поліпшувати чутливість тканин до інсуліну. Так, при ожирінні одним із головних методів корекції ІР є зниження надлишкової маси тіла (НМТ). Зменшення НМТ і лікування ожиріння являє собою багатоступінчастий процес, що включає модифікацію способу життя, медикаментозну терапію і в деяких випадках хірургічне лікування. На першому місці при ожирінні залишається гіпокалорійна дієта в її різних модифікаціях та дозовані фізичні навантаження. Але ці немедикаментозні методи, на жаль, у багатьох хворих не дають бажаного результату в зниженні маси тіла. Тоді рекомендують медикаментозні методи корекції НМТ, і перевагу віддають препаратам, клінічну ефективність яких доведено в багатоцентрових дослідженнях.

Управління з контролю за продуктами харчування і ліками США (FDA) схвалило лише два препарати для тривалого використання: орлістат і сибутрамін. Орлістат — інгібітор шлунково-кишкових ліпаз, які беруть участь в гідролізі тригліцеридів і потрібні для всмоктування жирів у травному каналі. Орлістат зменшує всмоктування жирів, надходження енергії, що призводить до зниження маси тіла. Цей препарат рекомендований для тривалого використання (4 роки), безпечність добре підтверджена численними дослідженнями (XENDOS та інші). Сибутрамін — селективно гальмує захоплення серетоніну і норадреналіну із синаптичної щілини в нейронах головного мозку, підсилює відчуття насичення, знижує надходження енергії за рахунок редукції їжі, підвищує енерговитрати за рахунок підсилення термогенезу, що призводить до зменшення маси тіла. Сибутрамін рекомендують вживати тривалий час (є 2-річні спостереження).

Останнім часом продовжується дослідження принципово нового препарату для зниження маси

тіла римонабанту — блокатора рецепторів ендоканабіноїдної системи.

Ендоканабіноїдна система є загальною системою відновлення після стресу, зазвичай вона лишається в неактивному стані. Її рецептори містяться в різних структурах мозку (гіпокампі, базальних гангліях, кірковій речовині, мозочку, гіпоталамусі, лімбічних структурах, стовбурі мозку), в жировій тканині (адипоцитах), травному каналі, клітинах імунної системи. Однак за деяких патологічних станів (ожиріння, стимуляція нікотинном) система стає дуже активною. Її дії на рівні мозку призводять до збільшення споживання їжі, тютюну, а діючи на рівні адипоцитів, ендоканабіноїдна стимулює відкладення жиру [34].

Триває інтенсивне вивчення метаболічних і клінічних ефектів римонабанту в осіб з високим ризиком атеросклеротичних захворювань і діабету в великих рандомізованих випробуваннях [38]. Враховуючи здатність препарату знижувати АТ, позитивну дію на вуглеводний і ліпідний обмін, є перспектива успішного використання його у хворих на АГ з ІР (European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Diseases Prevention in Clinical Practice, 2007).

Однією з важливих груп препаратів, які застосовують для корекції порушення чутливості тканин до інсуліну, є антидіабетичні засоби — бігуаніди. Особливої уваги заслуговує метформін, дія якого спрямована на зменшення ІР тканини печінки, а також периферійних тканин.

Метформін рекомендований як препарат першого ряду при ЦД 2 типу та переддіабеті у пацієнтів з надлишковою масою тіла (Рекомендації Європейського кардіологічного товариства (ESC) і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), 2007) [20]. Але результати низки досліджень, зокрема і власних, вказують на те, що препарат можна ширше рекомендувати хворим на АГ з ІР навіть у разі незначної надлишкової маси тіла, зокрема пацієнтам з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ), хворим з гіпертригліцеридемією. Останніми роками серед антидіабетичних препаратів особливої уваги заслуговують тіазолідиніони (глітазони). Шляхом вони покращують чутливість тканин до інсуліну, знижують секрецію вільних жирних кислот, прозапальних цитокінів, підвищують утворення адипонектину, який має антиатерогенні та антидіабетогенні властивості. Показана здатність тіазолідиніонів знижувати артеріальний тиск, як систолічний, так і діастолічний [23, 24, 37].

Однак останнім часом у літературі з'явилися дані метааналізу про те, що один з представників цього класу препаратів — розиглітазон підвищує ризик розвитку ускладнень серцево-судинної системи на 43 % і смертності — на 64 % порівняно з плацебо або іншими видами терапії [33]. Отримані дані роблять актуальним детальне вивчення ефектів цієї групи препаратів. З іншого боку, особливий інтерес викликає новий представник ті-

азолідиндіонів — піоглітазон, що не має такої побічної дії, як розиглітазон, і вже продемонстрував ефективність у плані профілактики ЦД при ПТГ та ІР.

Встановлено, зокрема і в наших дослідженнях, що ІР асоціюється з характерною атерогенною дисліпідемією з підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ), зниженим показником ЛПВЩ, нормальним або підвищеним рівнем ЛПНЩ, що потребує призначення гіполіпідемічних препаратів. Препаратами першого ряду при атерогенних порушеннях ліпідного обміну сьогодні вважають статини. Це стосується і пацієнтів з АГ та МС. Однак у випадках ізольованої або дуже високої гіпертригліцеридемії препаратами вибору мають бути фібрати. В дослідженнях DAIS та VA-HIT, FIELD продемонстровано позитивний вплив фібратів на серцево-судинний ризик при ЦД 2 типу [20].

У вигляді монотерапії фібрати призначають хворим з високим коронарним ризиком і МС з атерогенною дисліпідемією (показник загального ХС/ХС ЛПВЩ перевищує 4 ммоль/л), за помірно вираженої та вираженої гіпертригліцеридемії з нормальним або низьким рівнем ХС ЛПВЩ. Одним із ефективних і безпечних препаратів групи фібратів нині є фенофібрат («Трайкор»).

Перспективним в плані корекції атерогенних порушень ліпідного обміну є інгібітор абсорбції ХС — езетиміб, клінічні дослідження якого широко проводяться останнім часом.

Одним з найважливіших напрямків корекції ІР у хворих на АГ є підбір раціональної антигіпертензивної терапії з використанням препаратів, які покращують чутливість тканин до інсуліну або не погіршують її.

Лікування АГ у пацієнтів з ІР повинно відповідати загальним вимогам до антигіпертензивної терапії (Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology, 2007; Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes, 2007; European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Diseases Prevention in Clinical Practice, 2007) [29]. Ці вимоги такі:

- якомога ранній початок терапії (ще до розвитку клінічних виявів уражень серцево-судинної системи) з урахуванням сумарного серцево-судинного ризику і виходом на індивідуальну оптимальну підтримувальну дозу антигіпертензивних ліків з регулярною її корекцією протягом усього життя хворого; поняття «курсове лікування» до антигіпертензивної терапії неприйнятне;

- немедикаментозне лікування (або модифікація способу життя) — обов'язкове тло для медикаментозного лікування;

- використання препаратів пролонгованої дії з метою досягнення 24-годинного ефекту одноразовим прийомом, що забезпечить м'який і стабіль-

ний антигіпертензивний ефект, сприятиме органопroteкції, збільшить кількість хворих, які реально лікуються;

- обов'язкове досягнення цільових рівнів АТ: у загальній популяції хворих < 140/90 мм рт. ст.; у хворих на ЦД < 130/80 мм рт. ст.; при діабетичній нефропатії < 120/70 мм рт. ст.;

- своєчасне призначення комбінованої терапії у випадках, коли неможливо досягти цільових рівнів АТ за монотерапії;

- потреба лікування ізольованої систолічної гіпертензії так само, як і систолічно-діастолічної в осіб літнього віку.

У хворих на АГ з МС найчастіше виявляється високий та дуже високий сумарний серцево-судинний ризик, що потребує жорсткого контролю АТ, тобто зниження АТ до рівня нижчого, ніж високий нормальний. Хоча на сьогодні немає таких досліджень, які б визначили оптимальне значення АТ для цієї групи пацієнтів.

Розглядаючи перспективи використання різних груп антигіпертензивних препаратів при АГ з ІР, треба зауважити, що препаратами вибору в цьому разі можуть бути так звані антигіпертензивні препарати першої лінії (Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology, 2007; Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes, 2007), і насамперед ІАПФ, АРА-II та антагоністи кальцію [29].

Як демонструють численні дослідження та спостереження, найчастіше хворі на АГ з ІР потребують призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) [16]. Препаратами цієї групи властива не тільки виражена антигіпертензивна дія, а й здатність підвищувати чутливість тканин до інсуліну. Органопротекторні ефекти (істотне зниження гіпертрофії лівого шлуночка, гальмування ураження нирок, вазопротекторна дія: поліпшення ендотеліальної функції, антиатерогенні ефекти), нормалізувальний вплив ІАПФ на стан гемостазу, антиішемічна дія, антипроліферативні, антиоксидантні та протизапальні властивості препаратів доведено в багатьох дослідженнях (CAPPP; EUROPA; FACET; FOAM; PROGRESS; PRESERVE; SOLVD; TRACE; UKPDS). Але, призначаючи ІАПФ, слід враховувати їхні фармакокінетичні особливості. Оскільки АГ і ІР є компонентами МС, який своєю чергою часто асоціюється з жировим гепатозом, перевагу серед ІАПФ слід надавати тим препаратам, які виводяться нирками (лізиноприл, периндоприл) або мають подвійний шлях виведення (фозіноприл).

Слід також пам'ятати, що ІАПФ належать до «проліків» (еналаприл, цилазаприл, периндоприл, хінаприл, беназеприл, моексиприл, раміприл, фозіноприл, спіраприл, трандалоприл), потребують активації в печінці. При жировому гепатозі їхній перехід до активного стану може сповільнитися, що зумовлює зниження ефективності препарату і

потребує підвищення дози. Крім того, ІАПФ, які мають ліпофільні властивості, можуть акумулюватися в жировій тканині, що, знову ж таки, знижує ефективність препарату в разі ожиріння, що також часто спостерігається у хворих з ІР.

Водночас ІАПФ (лізиноприл, лібензаприл, церонаприл), які належать до «ліків» і мають гідрофільні властивості, можуть бути найперспективнішими для призначення хворим на АГ з МС.

Другою групою препаратів, що блокують ренін-ангіотензинову систему, поряд з ІАПФ є антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА-II). У представників цієї групи препаратів вплив на чутливість тканин до інсуліну до кінця не вивчено. Більшість авторів констатують, що цей клас препаратів не впливає на ІР. АРА-II притаманні майже всі фармакодинамічні властивості ІАПФ, а також кардіо-, рено- і вазопротекторні ефекти, зокрема і у хворих на ЦД (ANDT; LIFE; PRIM; REGAAL; RENAAL). Тому ця група препаратів є перспективною для призначення хворим на АГ з ІР.

Виокремити в цій групі препаратів можна телмісартан. Препарат, як свідчать дослідження, здатний специфічно знижувати ІР за рахунок притаманного йому часткового агонізму PPAR- γ рецепторів. Такий ефект телмісартану щодо PPAR- γ рецепторів пояснюється схожістю його за хімічною структурою з молекулою піоглітазону, препарату з групи тiazолідиндіонів. Активація PPAR- γ рецепторів, як відомо, і призводить через зміну експресії генів до поліпшення чутливості тканин до інсуліну [28, 36].

Ще одна група антигіпертензивних препаратів першої лінії, яка набула широкого використання при АГ з виявами ІР, — це антагоністи кальцію (АК). Попри різноманітність всі вони метаболічно нейтральні.

АК володіють вираженою антигіпертензивною, антиоксидантною, протизапальною, антипроліферативною, антиагрегаційною діями, істотно поліпшують функцію ендотелію.

Доведено кардіо-, вазо- і ренопротекторні ефекти АК дигідропіридинового ряду третього покоління (амлодипіну), АК бензотіазепінового та фенілалкамінового ряду (ELSA; ELVERA; FOAM; PRESERVE).

В дослідженнях спостерігалось поліпшення чутливості тканин до інсуліну після терапії АК дигідропіридинового ряду пролонгованої дії.

Принципово важливо, зокрема в плані адекватного впливу на глюкозний метаболізм, використовувати для постійного вживання лише АК тривалої дії. Є дані, що одним із механізмів підвищення ризику серцево-судинних ускладнень під впливом дигідропіридинових АК короткої дії може бути активація симпатoadреналової системи з подальшим формуванням ІР, особливо в осіб похилого віку.

Для ефективного лікування хворих на АГ з ІР препаратами АК треба враховувати фармакокінетичні особливості різних підгруп цих засобів. Так, верапамілу та ділтіазему властива дія на синусовий та атріовентрикулярний вузли, що не дозволяє

використовувати їх у разі синдрому слабкості синусового вузла, при атріовентрикулярній блокаді чи вираженій брадикардії. Дигідропіридинові похідні, маючи більше виражений вазодилатувальний ефект, ніж фенілалкаміни та бензотіазепіни, можуть викликати тахікардію, прилив крові до голови, набряки на ногах. Найпотужнішими в плані антигіпертензивної активності з дигідропіридинових АК є лерканідипін, амлодипін, лацідипін та фелодипін (препарати розміщені в порядку зменшення їхньої гемодинамічної дії). Вказані препарати мають до того ж найбільшу тривалість дії серед дигідропіридинів. Слід враховувати, що АК, окрім вказаних, властива негативна інотропна дія, що є протипоказанням для призначення їх пацієнтам з АГ із серцевою недостатністю.

Окремо серед АК дигідропіридинового ряду третього покоління треба назвати лерканідипін, який відрізняється від інших препаратів цієї групи мембраноконтрольованою фармакокінетикою (його дія не залежить від концентрації в крові, препарат локалізується в мембрані клітини і діє постійно протягом доби), найбільшою антигіпертензивною активністю і найменшою частотою побічних ефектів. Останні дані свідчать про можливість препарату знижувати ІР, рівні глюкози натще та глікованого гемоглобіну у хворих на ЦД 2 типу [17, 30].

Наступне місце щодо впливу на ІР в лікуванні хворих з АГ серед препаратів першої лінії, займають селективні, і насамперед високоселективні β -адреноблокатори. Неселективні β -адреноблокатори викликають негативні метаболічні ефекти: можуть збільшувати масу тіла, рівень ліпідів крові та підвищувати ризик ЦД, посилювати гіпоглікемію (за рахунок β_2 -адреноблокади), сприяють периферійній вазоконстрикції, погіршують перебіг периферійної ангіопатії. Високоселективні β_1 -адреноблокатори (бетаксоллол, бісопролол, небіволол) не спричиняють вказаних негативних ефектів, пов'язаних із блокадою β_2 -рецепторів (BHAT; CIBIS; MERFIT -HF) [4, 32].

У низці досліджень продемонстровано, що селективні β -блокатори на тлі зниження АТ зменшують частоту ускладнень, пов'язаних із ЦД, у пацієнтів з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу (так, атенолол і каптоприл були однаково ефективні в цьому плані, що підтверджено в одному з найвідоміших великих проспективних досліджень (UKPDS)).

Серед препаратів групи β -блокаторів треба вказати препарати, які поєднують властивості α - і β -блокаторів. Препарати цієї підгрупи у зв'язку саме з α -блокувальною дією мають певні фармакокінетичні та клінічні особливості α - і β -блокаторів. Значний інтерес викликає β -блокатор з α -блокувальною дією карведілол (COPERNICUS). Саме цей препарат поряд із вираженою антигіпертензивною дією більш виражено зменшує загальний периферійний судинний опір (ЗПСО), позитивно впливає на ліпідний профіль, зменшує ІР, що має велике значення при ІР.

Особливе місце серед β -блокаторів займає унікальний представник цієї групи — небіволол —

висококардіоселективний β -блокатор, який має властивості активізувати синтез оксиду азоту (NO). Дані літератури, а також результати власних досліджень свідчать про здатність небівололу поліпшувати ліпідний спектр крові, знижувати рівень вільного інсуліну, індекс НОМА, тобто підвищувати чутливість периферійних тканин до інсуліну, тим самим знижуючи частоту нових випадків ЦД [1, 2].

Таким чином, з препаратів групи β -блокаторів при АГ в поєднанні з ІР, особливо при МС, найдоцільніше використовувати високоселективний β -блокатор та модулятор синтезу NO — небіволол і β -блокатор α -блокувальної дії — карведілол.

Патогенетично обґрунтоване при АГ з ожирінням, що часто асоціюється з ІР, застосування діуретиків. Відомо, що поєднання АГ з ожирінням часто асоціюється з гіперволемією, об'ємзалежним варіантом АГ. У цій ситуації діуретики можуть значно поліпшити гемодинамічну ситуацію і зумовити зниження АТ. Діуретики широко використовують при АГ. Доведено їхню ефективність у запобіганні розвитку серцево-судинних ускладнень, особливо мозкового інсульту [4, 10].

Але в оптимальних дозах тiazидові діуретики істотно знижують чутливість тканин до інсуліну і здатні спричинювати гіперглікемію, гіперліпідемію, гіперурикемію. Тому призначення їх пацієнтам з АГ зі зниженою чутливістю тканин до інсуліну має бути обмеженим конкретними клінічними показаннями. Водночас у низьких дозах діуретики в разі потреби можна використовувати і відносно тривалий період (наприклад, гідрохлортiazид 12,5 мг на добу з періодичними перервами).

Перевагу в групі діуретиків в плані використання їх при АГ з ІР, без сумніву, можна надати тiazидоподібному діуретику індапаміду. Препарат у дозі 2,5 мг не погіршує стану вуглеводного та ліпідного обмінів і має вазодилатаційну та антиатеросклеротичну дію завдяки зниженню притоку іонів кальцію до гладеньком'язових клітин судин, підвищенню утворення антиагрегантних і вазодилатаційних простагландинів та антиоксидантного ефекту [10, 15]. Важливим з точки зору органопroteкції є встановлені властивості індапаміду-ретарду знижувати гіпертрофію лівого шлуночка та мікроальбумінурію (LIVE).

Аналізуючи групу антигіпертензивних засобів, треба зауважити, що на сьогодні існує одна підгрупа цих препаратів, які вірогідно знижують ІР. Це агоністи I_1 -імідазолінових рецепторів (рилменідин, моксонідин). В Україні зареєстровано єдиний препарат — моксонідин («Фізотенз»), хоча його і не віднесено до препаратів першої лінії (в Російській Федерації на II Всеросійському конгресі кардіологів в 2001 році агоністи I_1 -імідазолінових рецепторів рекомендовано до застосування у групу антигіпертензивних препаратів першої лінії).

Особливістю дії препарату є активація імідазолінових рецепторів першого типу в середньому мозку. Головний фармакодинамічний ефект — пригнічення активності симпатичної нервової системи [27]. Препарат має виражену антигіпертензивну

дію, порівнювану з такою у симпатолітиків першого та другого покоління. Встановлено кардіопротекторну дію моксонідину. При АГ з МС препарат зменшує резистентність тканин до інсуліну, насамперед за рахунок зниження інсуліну в плазмі крові, знижує рівень глюкози крові (дослідження ALMAZ), активність процесів перекисного окиснення ліпідів, позитивно впливає на стан ліпідного обміну (знижує гідроліз жирів, рівні жирних кислот, тригліцеридів, підвищує вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності) [8]. У дослідженнях клінічної ефективності моксонідину в пацієнтів з АГ і МС ми простежували позитивний вплив цього препарату на рівень у крові одного з ключових гормонів жирової тканини — лептину (виявлено вірогідне зниження рівня лептину крові в динаміці 12-тижневої терапії в дозі 0,4—0,6 мг на добу).

Для тривалого застосування препарату і досягнення найбільшої ефективності від лікування моксонідин рекомендовано комбінувати з такими антигіпертензивними препаратами, як антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду, тiazидові діуретики в малих дозах (найдоцільніше з індапамідом), а також з антигіпертензивними препаратами першої лінії інших груп (найменше з β -блокаторами).

Препаратами, що не входять до переліку першої лінії, але які можна застосовувати при АГ з ІР, є α_1 -адреноблокатори. Вони мають виражену антигіпертензивну активність і сприятливі метаболічні ефекти: знижують ІР, позитивно впливають на ліпідний спектр крові. Однак з урахуванням того, що α_1 -адреноблокатори переведено до другої лінії у зв'язку з імовірністю підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (за даними дослідження ALLHAT), треба виважено підходити до застосування їх. Безсумнівне показання до призначення препаратів цієї групи при АГ — аденома передміхурової залози (поряд зі зниженням АТ α_1 -адреноблокатори зменшують ступінь обструкції сечовивідних шляхів, поліпшуючи тим самим стан хворих).

Аналізуючи можливості і перспективи антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ та ІР, потрібно зазначити, що в більшості випадків клінічна ситуація потребує комбінованого лікування. За даними класичного дослідження HOT (1998) комбінована антигіпертензивна терапія значно підвищує вірогідність досягнення цільових показників АТ порівняно з монотерапією. З 2003 року таке лікування визнано в сучасних узгоджених рекомендаціях пріоритетним напрямком при АГ.

Вдале призначення другого препарату дає змогу коригувати активацію контррегуляторних механізмів, яка нерідко спостерігається на тлі тривалої монотерапії та спричинює послаблення або втрату антигіпертензивного ефекту. При цьому розширюється коло пацієнтів, у яких досягається цільовий рівень АТ. Водночас окремі компоненти комбінованої терапії нерідко застосовують у дозах, менших за середньотерапевтичні, що допомагає істотно зменшити ризик виникнення побічних ефектів і підвищити прихильність хворих до лікування.

Вибір комбінації антигіпертензивних препаратів визначається їхнім впливом на головні патогенетичні ланки підвищення АТ та рівнем доказовості прогностичного ефекту.

У рекомендаціях (Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology, 2007) застосування фіксованих комбінацій вперше допускається від самого початку антигіпертензивної терапії, коли ймовірність ефекту монотерапії недостатня, насамперед у пацієнтів з АГ II ст. (АТ > 160/100 мм рт. ст.).

У комбінованій терапії застосовують препарати переважно першої лінії. У більшості фіксованих комбінацій діуретик поєднують з нейрогуморальними модуляторами. Мало того, антигіпертензивну терапію можна вважати неефективною, лише якщо до її складу входить діуретик.

З найадекватніших комбінацій антигіпертензивних ліків, що застосовують при АГ з порушенням чутливості тканин до інсуліну, можна рекомендувати такі:

- ІАПФ (АРА II) + АК (амлодипін, лерканідипін);
- селективний β -блокатор з NO-модулювальною активністю (небіволол) + АК (амлодипін, лерканідипін);
- агоніст I_1 -імідазолінових рецепторів (моксонідин) + АК (амлодипін, лерканідипін);
- агоніст I_1 -імідазолінових рецепторів (моксонідин) + ІАПФ (АРА II);
- ІАПФ (АРА II) + індапамід-ретард;
- селективний β -блокатор з NO-модулювальною активністю (небіволол) + індапамід-ретард;
- карведілол + індапамід-ретард;
- агоніст I_1 -імідазолінових рецепторів (моксонідин) + індапамід-ретард.

Таким чином, на підставі результатів власних досліджень, даних літератури ми вважаємо доцільним визначення у всіх хворих на АГ до початку лі-

кування за допомогою одного з описаних вище методів наявності чи відсутності ІР. При ІР і нормальній толерантності до глюкози як антигіпертензивні засоби рекомендовано препарати, які не впливають негативно на толерантність до глюкози і сприяють зниженню ІР або хоча б не призводять до її зростання. Насамперед це моксонідин (агоніст I_1 -імідазолінових рецепторів), телмісартан (антагоніст рецепторів ангіотензину II), інгібітори АПФ, інші препарати групи антагоністів рецепторів ангіотензину II, антагоністи кальцію пролонгованої дії, селективний β -блокатор з NO-модулювальною активністю (небіволол), високоселективні β_1 -адреноблокатори, β -блокатор α -блокувальної дії (карведілол), тiazидоподібний діуретик індапамід чи їхні комбінації.

У випадках вираженої ІР при АГ, неможливості досягнення нормалізації АТ, навіть за допомогою комбінованої антигіпертензивної терапії, доцільно використовувати медикаментозні препарати, що підвищують чутливість тканин до інсуліну, наприклад, глітазони (піоглітазон), а у хворих з порушенням толерантності до глюкози та надлишковою масою тіла — метформін. При АГ з ІР і порушенням толерантності до глюкози, особливо в разі надмірної маси тіла, препаратами вибору є бігуаніди, які мають не тільки антигіперглікемічний ефект, а й за рахунок анорексигенного ефекту зменшують масу тіла, сприяючи зниженню АТ.

Якщо у хворих на АГ з ІР виявлено дисліпідемію, потребу і спосіб її корекції (статири, фенофібрат) визначають після детального аналізу стану вуглеводно-ліпідного гомеостазу кожного конкретного хворого, оцінки його серцево-судинного ризику.

У пацієнтів з АГ та ожирінням у разі неефективності немедикаментозних методів корекції маси тіла призначають лікарські препарати, що її знижують (орлістат чи сибутрамін), тільки у складі комплексної програми лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бубнова М.Г. Плейотропные эффекты суперселективного β_1 -блокатора небивола при лечении артериальной гипертензии и ее осложнений // Consilium medicum.— 2007.— № 9.— С. 52—60.
2. Долженко М.Н. Метаболическая нейтральность небивола: Реальность подтвержденная Европейским обществом кардиологов (по данным руководства по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2007) // Внутренняя медицина.— 2007.— № 5.— С. 34—39.
3. Дядык А.И., Багрий А.Э. Артериальные гипертензии в современной клинической практике.— Донецк: Норд-Пресс, 2006.— 332 с.
4. Залюбовська О.І., Коваль С.М., Литвинова О.М. Клінічна фармакологія.— Харків: Видавничий дім «ІНЖЕК», 2003.— 688 с.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике.— М., 2004.— 506 с.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: новое в диагностике и лечении.— М., 2006.— 453 с.
7. Коваленко В.М., Корнацкий В.М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз.— Аналітично-статистичний посібник.— К., 2008.— 111 с.
8. Коваль С.М., Снігурська І.А., Милославський Д.К., Божко В.В. Дослідження ефективності моксонідину в пацієнтів з артеріальною гіпертензією з проявами метаболічного синдрому Х // Укр. мед. часопис.— 2005.— № 4.— С. 37—39.
9. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности // Рос. кардиол. журн.— 2006.— № 5.— С. 100—103.
10. Лікування артеріальної гіпертензії в особливих клінічних ситуаціях / За ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко та ін.— Кам'янець-Подільський: ПП М.І. Мошак, 2005.— 504 с.
11. Мітченко О.І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому // Нова медицина.— 2004.— № 4.— С. 20—24.
12. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов В.Г. Патогенетические основы метаболического синдрома как состоя-

ния высокого риска атеросклеротических заболеваний // Междунар. мед. журн.— 2001.— № 3.— С. 6—10.

13. *Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов В.Г.* Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // Кардиология.— 2001.— № 3.— С. 4—8.

14. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Вид. четверте, випр. і доп. / За ред. Є.П. Свіщенка, А.Е. Багрія, Л.М. Єни та ін.— К.: ПП ВМБ, 2008.— 80 с.

15. *Свищенко Е.П., Коваленко В.Н.* Артериальная гипертензия: Практ. руководство / Под ред. В.Н. Коваленко.— К.: Морион, 2001.— 528 с.

16. *Сіренко Ю.М.* Артеріальна гіпертензія.— 2-е вид., випр. і доп.— К.: Моріон, 2002.— 204 с.

17. *Сіренко Ю.М.* Роль лерканідипіну — антагоніста кальцію третього покоління в лікуванні артеріальної гіпертензії // Ліки України.— 2004.— № 10.— С. 76—79.

18. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка.— К.: ТОВ «Бізнес Поліграф», 2007.— 128 с.

19. *Талалаева Т.В., Братусь В.В.* Механизмы развития и роль инсулинорезистентности в кардиальной патологии; возможности фармакологической коррекции // Укр. кардиол. журн.— 2006.— № 2.— С. 116—122.

20. Современные доказательные подходы к лечению пациентов с нарушением углеводного обмена и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. По материалам руководства по диагностике и лечению сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD).— К.: Морион, 2007.— 72 с.

21. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: Пособие для врачей / Под ред. Р.Г. Оганова, М.Н. Мамедова.— М.: Медицинская книга, 2007.— 64 с.

22. Adults Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation.— 2002.— N 106 (25).— P. 3143—3421.

23. *Beck-Nielsen H., Hanefeld M., Komajda M. et al.* Randomized controlled trial of the effect of rosiglitazone in combination therapy on ambulatory blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus followed for 12 months // Diabetologia.— 2005.— Vol. 48 (suppl. 1).— P. A279.

24. *Choi D., Kim S.K., Choi S.H. et al.* Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care.— 2004.— Vol. 27 — P. 2654—2660.

25. *Caro J.F.* Insulin resistance in obese and nonobese men // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 1991.— Vol. 73.— P. 691—695.

26. *De Fronzo R., Tobin J., Andres R.* Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // Am. J. Physiol.— 1979.— 237.— P. 214—223.

27. *Ernsberger P.* Pharmacology of moxonidine: an 11-imidazole receptor agonist // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 2000.— N 35 (suppl. 4).— S. 27—41.

28. *Fujimoto M., Masuzaki H., Tanaka T. et al.* An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes // FEBS Lett.— 2004. Vol. 576.— P. 492—497.

29. 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.— 2007.— N 25.— P. 1105—1187.

30. *Koval S.N., Mysnichenko O.V., Snegurskaja I.A.* Influence of lecanidipine on the daily structure of arterial pressure at patients with the arterial hypertension // International Congress «Hypertension — from Korotkov to present days»: Abstract book, Russia, Saint-Petersburg, September 15—17, 2005.— SPb, 2005.— P.63, Post A132.

31. *Matthews D., Hosker J., Rudenski A.* Homeostatis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // Diabetologia.— 1985.— N 28.— P. 412—419.

32. *Mysnichenko O.V., Snegurskaya I.A., Koval S.N. et al.* Antihypertensive efficacy of nebivolol in patients with essential hypertension with different 24-h blood pressure profile // J. Hypertens.: Abstracts book of 16-th European Meeting on Hypertension Madrid, June 12—15.— 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— S30.— P.51.

33. *Nissen S.E., Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // N. Engl. J. Med.— 2007. published online May 21. DOI:10.1056/NEJMoa072761.

34. *Pagotto U., Pasquali R.* Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors // Lancet.— 2005.— Vol. 365.— P. 1363—1364.

35. *Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L.* Mechanisms of disease: hypertension and associated metabolic abnormalities — The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system // New Engl. J. Med.— 1996.— Vol. 334.— P. 374—381.

36. *Schupp M., Clemenz M., Gineste R. et al.* Molecular characterization of new selective peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) γ modulators with angiotensin receptor blocking activity // Diabetes.— 2005.— N 54.— P. 3442—3452.

37. *Takagi T., Yamamuro A., Tamita K. et al.* Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study // Am. Heart. J.— 2003 — Vol. 146.— P. 366—372.

38. *Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J. et al.,* for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study // Lancet.— 2005.— Vol. 365.— P. 1389—1397.

39. *Van Zwieten P.A., Mancia.* The metabolic syndrome-therapeutic challenge.— Amsterdam and Monza / Milan, 2005.— 79 p.

С.Н. Коваль, И.А. Снегурская

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ**

Приведены основные подходы к лечению артериальной гипертензии у больных с инсулинорезистентностью. Основными направлениями лечения являются подбор рациональной антигипертензивной терапии с использованием препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину или хотя бы не ухудшающих ее, а также коррекция метаболических нарушений, ассоциированных с инсулинорезистентностью.

S.M. Koval, I.O. Snegurskaya

**THE MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF PATIENTS
WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND INSULIN RESISTANCE**

The article presents the basic approaches to the treatment of patients with arterial hypertension and insulin resistance. The main directions for treatment of these patients are choice of rational antihypertensive therapy with the use of agents improving or not aggravating the tissue sensitivity to insulin as well as correction of metabolic disorders, associated with insulin resistance.