

# Особенности патогенетической терапии больных с артериальной гипертензией и ожирением с позиций нефропротекции

**В.А. Гаврилюк**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Длительное стойкое повышение артериального давления считается важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, лидирующим среди причин смертности населения Украины. Среди лиц с избыточной массой тела артериальную гипертензию (АГ) диагностируют в 5–6 раз чаще, чем у лиц с нормальным весом.

При выборе антигипертензивных препаратов у больных с АГ и ожирением следует руководствоваться тем, что данные лекарственные средства должны обладать выраженными антигипертензивными, нефропротекторными и модулирующими нейроэндокринный статус эффектами и приводить к достижению целевого уровня артериального давления, снижению суточной альбуминурии, увеличению функционального почечного резерва.

Антигипертензивными препаратами выбора у больных с АГ и ожирением считают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, нефропатия, нефропротекторные эффекты, альбуминурия, функциональный почечный резерв, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

Проблема лечения больных с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ожирением находится в центре внимания медицины XXI века. Это связано с ранней инвалидизацией, преждевременной смертностью и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных в сравнении с общей популяцией [1]. По данным Фрамингемского исследования, при избытке массы тела, составляющем 4,5 кг, систолическое артериальное давление (САД) у мужчин повышается на 4,4 мм рт.ст., а у женщин – на 4,2 мм рт.ст., а сочетание АГ с ожирением ассоциируется с возрастанием риска развития ишемической болезни сердца в 2–3 раза, а мозговых инсультов – в 7 раз.

Первоочередными и патогенетически обоснованными у больных с АГ и ожирением являются мероприятия, направленные на снижение массы тела и нормализацию метаболических нарушений. Положительное влияние снижения массы тела на уровень артериального давления (АД) было продемонстрировано в ряде крупных многоцентровых исследований, таких, как TONP-1, ТАИМ, ТОМНС. Так, было установлено, что снижение веса в среднем на 4,5 кг после 4 лет наблюдения сопровождалось уменьшением САД на 9,1 мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) – на 8,6 мм рт.ст. Доказано, что уменьшение массы тела на 10% приводит к снижению общей смертности на 10% [2]. Снижение массы тела включает как немедикаментозные, так и медикаментозные мероприятия. К первым относят диету, ведение дневника питания, изменение пищевых привычек и физические упражнения. При расчете калорийности диеты стремятся к снижению массы тела на 5–10% в год с поддержанием его на достигнутом уровне. Больным реко-

мендуется гипокалорийная диета (до 2000 ккал в сутки), со снижением содержания жиров до 20–30% (не более 10% насыщенных жиров) и повышением удельного веса углеводов до 50–60%. Предпочтительными являются медленно расщепляющиеся углеводы с длинной цепью и низкокалорийные продукты, обеспечивающие чувство насыщения (нежирные сорта мяса, птицы), ощущение наполнения желудка (овощи), способные удовлетворить потребность в сладком (ягоды, сахарозаменители). В рацион питания следует включать продукты, обладающие липолитическими свойствами (огурец, ананас, лимон), увеличивающие термогенез (зеленый чай, морепродукты, негазированная минеральная вода). Больным необходимо разъяснять недопустимость голодания как неприемлемого способа борьбы с лишним весом. Важным аспектом в лечении ожирения признается необходимость научить больного изменить свое отношение к еде, пищевые привычки и образ жизни, в частности, с помощью ведения дневника питания, что дисциплинирует больного, ведет к нормализации рациона, формирует осознанное отношение к изменению режима и качества питания. Также дневник питания оказывает существенную помощь и врачу в оценке пищевых привычек и объема действительно съеданной больным пищи за сутки, что позволяет корректировать диету. Одним из важнейших условий снижения массы тела является повышение физической активности. Показаниями к применению лекарственных средств является индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> при недостаточности эффективности изменения образа жизни на протяжении 3 мес, а также ИМТ  $>27$  кг/м<sup>2</sup>, но при наличии у больного абдоминального ожирения, наследственной предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа (СД 2), таких факторов риска, как дислипидемия, АГ и СД2, если в течение 3 мес не наблюдают положительного влияния изменения образа жизни на массу тела пациентов. Существуют препараты центрального и периферического механизма действия для снижения массы тела [3].

Антигипертензивными препаратами выбора у больных с АГ и ожирением считают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II) [4–8].

Результаты исследований UKPDS, ABCD, CAPPP, FASSET доказали нейтральное действие ИАПФ на углеводный и липидный обмен и их несомненное преимущество перед  $\beta$ -блокаторами, антагонистами кальция и диуретиками, ярко выраженное кардиопротекторное (регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка, предотвращение процессов ремоделирования сердца, антиишемический и антиаритмический эффект), вазопротекторное (усиление эндотелийзависимой вазодилатации, торможение пролиферации гладкой мускулатуры артерий, цитопротекторный эффект), нефропротекторное действие (увеличение натрийуреза и уменьшение калийуреза, снижение внутривисочкового давления, торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов, уменьшение

синтеза компонентов мезангиума), а также положительное влияние на метаболизм (улучшение метаболизма глюкозы, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, антиатерогенные и противовоспалительные эффекты) [9–12]. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) способны устранять спазм эфферентных артериол и уменьшать степень выраженности гиперfiltrации и протеинурии. Нефропротективный эффект ИАПФ и АРА проявляется уже на ранних стадиях развития нефропатии, то есть в условиях микроальбуминурии, когда удается не только приостановить прогрессирование нефропатии, но и достигнуть ее обратного развития. Согласно данным исследования 2008 г., на фоне терапии блокаторами РААС у больных с АГ наблюдалось достоверное по сравнению с исходными значениями увеличение функционального почечного резерва (на 84,98%), снижение уровня суточной экскреции с мочой альбумина и бета-2-микроглобулина, уменьшение явлений гиперfiltrации [13].

В исследовании EUCLID (1997) впервые были описаны ренопротекторные свойства блокаторов РААС, доказано уменьшение экскреции альбумина с мочой под действием лизиноприла (по сравнению с плацебо). В исследовании REIN (1999) была доказана способность рамиприла оказывать тормозящее влияние на скорость прогрессирования почечной недостаточности у больных с хроническими диффузными заболеваниями почек, что подтверждено наблюдениями Оганезовой Л.Г. (2012) [14]. Роль АРА II в нефротекции была продемонстрирована в исследовании MARVAL (2002), выявившем достоверное и существенное (почти в 2 раза) снижение показателей альбуминурии у больных с диабетической нефропатией на фоне приема валсартана (по сравнению с амлодипином). В исследовании RENAAL (2001) у пациентов с СД и нефропатией лосартан, по сравнению с плацебо, способствовал снижению протеинурии на 35%, уменьшению вероятности удвоения уровня креатинина – на 25%, риска развития терминальной почечной недостаточности – на 28%, а также влиял на уменьшение риска развития инфаркта миокарда на 30% и сердечной недостаточности – на 25%.

Показательными являются результаты исследования PRIME, IRMA-2 и IDNT, в которых были продемонстрированы нефропротекторные эффекты ирбесартана у больных с АГ и СД на ранней и поздней стадиях диабетической нефропатии. В исследовании IDNT было доказано, что ирбесартан оказывает благоприятное влияние на работу почек при выраженной нефропатии: препарат уменьшал рост уровня креатинина в сыворотке крови на 33% по сравнению с плацебо и на 37% – по сравнению с амлодипином; снижал риск прогрессирования поражения почек или смерти по сравнению с амлодипином и плацебо соответственно на 23% и 20%. В исследовании IRMA-2 продемонстрировано, что нефропротекторный эффект ирбесартана можно видеть и на ранних стадиях нефропатии (отмечается снижение микроальбуминурии), при этом эффект является дозозависимым (в суточной дозе 300 мг указанный препарат способствовал достижению нормоальбуминурии у 34% больных, а при приеме 150 мг препарата – лишь у 24%). Выраженные нефропротекторные эффекты у больных с АГ описаны у телмисартана. Телмисартан способен оказывать положительное влияние на PPAR $\gamma$ -рецепторы, что проявляется в виде дополнительных метаболических эффектов: снижения уровня сахара в крови, повышения чувствительности тканей к инсулину и улучшения параметров липидограммы. В многоцентровом исследовании DETAIL (2004) показано, что телмисартан способен оказывать выраженные дозозависимые ренопротекторные эффекты и уменьшать прогрессирование нефропатии у больных с АГ и СД 2-го типа, проявляя свои свойства не менее, чем ингибитор АПФ эналаприл. Многочисленные исследования позволили сделать заключение о том, что АРА II об-

ладают АД-независимым нефропротекторным эффектом. Нефропротективные эффекты ингибиторов РААС существенно влияют на общий сердечно-сосудистый риск, снижая частоту кардиоваскулярных событий и смертность [15,16,17]. Так, по данным исследования LIFE, на фоне лечения лосартаном наблюдали уменьшение соотношения альбумин/креатинин у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), что было ассоциировано с уменьшением частоты первичной конечной точки (кардиоваскулярная смерть, нефатальные инсульт и инфаркт миокарда). Доказанной признают противовоспалительную активность АРА в виде снижения у больных с АГ концентрации в плазме крови С-реактивного белка, цитокинов, молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 [18,19,20]. Также известны антипролиферативные и антисклеротические эффекты ингибиторов РААС [21–24].

Таким образом, имеется представительная доказательная база того, что прием ИАПФ или АРА II способствует замедлению прогрессирования хронических заболеваний почек, улучшает прогноз больных, отдалая наступление терминальной почечной недостаточности, а препараты указанных групп являются основой ренопротекторной терапии даже при отсутствии АГ [25–28]. Механизм гипотензивного действия блокаторов кальциевых каналов (БКК) связан с расширением артериол и снижением повышенного общего периферического сопротивления (ОПС) в результате торможения входа ионов Ca<sup>2+</sup> в клетку. Доказана также способность препаратов блокировать вазоконстрикторный эффект гормона эндотелия – эндотелина. Доказана способность БКК благоприятно влиять на функцию почек путем увеличения почечного кровотока и натрий-уреза. Мнение многих авторов о влиянии данной группы препаратов на скорость клубочковой фильтрации и внутривисочечную гипертензию неоднозначно. Имеются данные о том, что верапамил и дилтиазем снижают внутривисочечную гипертензию, в то время как нифедипин либо не влияет на нее, либо способствует росту внутривисочечного давления. Имеются данные о благоприятном влиянии на почки у больных с АГ комбинации рамиприла и фелодипина, обеспечивающей нефропротекторный эффект и контроль АД у пациентов с нарушенной функцией почек. Механизм антигипертензивного действия блокаторов  $\beta$ -адренергических рецепторов связан с уменьшением величины сердечного выброса и ОПС, торможением секреции ренина почками, уменьшением секреции норадреналина в окончаниях постганглионарных симпатических нервных волокон [29]. Терапия  $\beta$ -блокаторами не приводит к угнетению почечного кровоснабжения и снижению почечных функций. Еще одними из представителей препаратов для лечения АГ являются диуретики, механизм действия которых основан на выведении натрия и воды из организма путем блокады реабсорбции натрия и последовательном снижении реабсорбции воды при прохождении натрия через нефрон. Для лечения гипертонической нефропатии у больных с сохраненной функцией почек широкое применение получили мочегонные препараты, действующие в области дистальных канальцев, тиазидные (гидрохлортиазид) и тиазидоподобные (индапамид) диуретики [30, 31]. У больных с АГ и нарушенной функцией почек и при СД используют петлевые диуретики (торасемид, фуросемид и другие). Представители группы блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов значительно снижают ОПС, обладают выраженными антиатерогенными свойствами, не оказывают отрицательного воздействия на углеводный обмен, улучшают почечный кровоток, способствуют увеличению сниженной скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, убедительно доказанными в крупных клинических исследованиях эффектами нефропротекции обладают ИАПФ и АРА II. Усиление антигипертензивного эффекта препаратов этих групп достигается их комбинацией с БКК, а при необходимости возможны их сочетания с диуретиками.

**Особливості патогенетичної терапії хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням з позицій нефропротекції**  
**V.A. Gavriliuk**

Тривале стійке підвищення артеріального тиску вважається найважливішим фактором ризику серцево-судинних захворювань, які лідирують серед причин смертності населення України. Серед осіб з надлишковою масою тіла артеріальну гіпертензію (АГ) діагностують у 5–6 разів частіше, ніж у осіб з нормальною вагою.

При виборі антигіпертензивних препаратів у хворих на АГ з ожирінням слід керуватися тим, що дані лікарські засоби повинні володіти вираженими антигіпертензивними, нефропротекторними й модульовальними нейроендокринний статус ефектами та приводити до досягнення цільового рівня артеріального тиску, зниження добової альбумінурії, збільшення функціонального ниркового резерву. Антигіпертензивними препаратами вибору у хворих на АГ з ожирінням вважають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і антагоніст рецепторів ангіотензину II.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, нефропатія, нефропротекторні ефекти, альбумінурія, функціональний нирковий резерв, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, антагоніст рецепторів ангіотензину II.

**Сведения об авторе**

Гаврилук Виктория Анатольевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, 61176, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: vika.gavriliuk@yandex.ru

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Аметов А.С. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская // Тер. архив. – 2001. – № 8. – С. 69–72.
- Abdallah E. Adiponectin and cardiovascular outcomes among hemodialysis patients. / E. Abdallah, E. Waked, M. Nabil et al. / Kidney Blood Press Res. – 2012. – № 35. – Р. 247–253.
- Аметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века / А.С. Аметов // Тер. архив. – 2002. – № 10. – С. 5–7.
- Иванов В.П. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском в условиях поликлинической практики Украины / В.П. Иванов // Здоров'я України. – 2011. – № 13–14. – С. 23–25.
- Law M.R. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies / M.R. Law, J.K. Morris, N.J. Wald // BMJ. – 2009. – P. 338.
- Daniel Pella. Stratification of cardiovascular risk and evidence based medicine hypertension treatment FORTE. Suppl./ Daniel Pella // J Hypertens Abstract ESH. – 2010.
- Ваулин Н.А. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина: с чего начать лечить гипертензию? / Н.А. Ваулин // Consilium Medicum том 14. – 2012. – № 5. – С. 21–27.
- Maione Ausilia. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. / Ausilia Maione, D Sankar. Navaneethan, Giusi Graziano et al. // Nephrol Dial Transplant – 2011. – 26 (9) – P. 2827–2847.
- ESH-ESC Guidelines Committee. 2009 guidelines for the management of hypertension. - J. Hypertension. – 2009. – № 27. – P. 9.
- Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients/ B. Waeber // Blood pressure. – 2001. – № 10. – P. 62–73.
- Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Европейское общество по артериальной гипертензии / Европейское общество кардиологов // Артериальная гипертензия. – 2003. – Том 10. – № 2. – С. 65–90.
- Кириченко А.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: значимы ли имеющиеся различия? / А.А. Кириченко // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 50–54.
- Kwang Kon Koh. Role of renin-angiotensin system blockades in reciprocal relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction/ Kon Koh Kwang, I. Sakuma, M.J. Quon // Hypertension. – 2010. – Vol. 56. – P. 169.
- Качнов В.А. Влияние комбинированной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с применением Расилеза и эналаприла на уровень микроальбуминурии у больных гипертонической болезнью / В.А. Качнов, А.В. Кольцов, В.В. Тыренко и соавт. // Системные гипертензии. – 2010. – № 4. – С. 38–41.
- Jerums G. Lowering of proteinuria in response to antihypertensive therapy predicts improved renal function in late but not in early diabetic nephropathy: A pooled analysis. / G. Jerums, S. Panagiotopoulos, E. Premaratne et al. // Am J Nephrol. – 2008. – № 28. – P. 614–627.
- Оганезова Л.Г. Рамиприл в лечении артериальной гипертензии / Л.Г. Оганезова // PMЖ. – 2012. – № 5. – С. 232–235.
- Компаниец О.Г. Блокатор рецепторов к ангиотензину II в обеспечении артериальной нормотензии, адаптивности и комплаентности у пациентов с гипертонической болезнью / О.Г. Компаниец, В.М. Покровский // Системные гипертензии. – № 4. – 2010. – С. 9–14.
- Carey R.M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation/ R.M. Carey, H.M. Siragy // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24 (3). – P. 61–71.
- Law M. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy/ M. Law, N. Wald, J. Morris // Health Technol Assess. – 2003. – Vol. 7. – P. 1–94.
- Matchar D.B. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension/ D.B. Matchar, D.C. McCrory, L.A. Orlando et al. // Ann. Int. Med. – 2008. – Vol. 148. – P. 16–29.
- Щербакова Т.Г. Кардиоренальные взаимоотношения и качество жизни у пожилых больных с артериальной гипертонией при терапии лизиноприлом и индапамидом / Т.Г. Щербакова // Дис. канд. мед. наук. – Волгоград. – 2008. – С. 215.
- Mancia G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei et al. // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
- Keith Hopkins. Hypertension goals in advanced-stage kidney disease / K. Hopkins, L. George Bakris // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009 Dec. 4. – Suppl. 1. – P. 92–4.
- Stidley C.A. Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients / C.A. Stidley, W.C. Hunt, F. Tentori et al. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – 17. – P. 513–520.
- Недогода С.В. Монотерапия артериальной гипертензии: конец главы или продолжение следует? / С.В. Недогода // Cons. Med. – 2011. – 13 (1). – С. 3–11.
- Mancia G. New onset diabetes and anti-hypertensive drugs/ G. Mancia, G. Grassi, A. Zanchetti // J. of Hypertension. – 2006. – Vol. 24. – P. 3–10.
- Добровольский А.В. Применение рамиприла в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы: что необходимо знать практикующему интернисту? / А.В. Добровольский // PMЖ. – 2011. – № 31. – С. 2006–2010.
- Bilous R. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: Three randomized trials. / R. Bilous, N. Chaturvedi, A.K. Sjlilie et al. // Ann Intern Med. – 2009. – № 151. – P. 11–20.
- Куркина Т.В. Влияние антигипертензивных препаратов различного механизма действия на уровень артериального давления и показатели метаболических процессов у больных артериальной гипертензией / Т.В. Куркина // Дис. ... канд. мед. наук. – Саратов. – 2010. – С. 175.
- Elliot W.J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis / W.J. Elliot, P.M. Meyer // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 201–207.
- Jamerson K. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. / K. Jamerson, M.A. Weber, G.L. Bakris et al. // N Engl J Med. – December 4, 2008. – 359. – P. 2417–2428.

Статья поступила в редакцию 15.11.2013