

ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

В настоящее время ожирение является одной из наиболее важных междисциплинарных медицинских проблем. Его рассматривают как одну из основных причин повышения АД. Так, по данным Фрамингемского исследования, артериальная гипертензия отмечается у 78% мужчин и 65% женщин с ожирением [10]. При этом сами жировые клетки играют важную роль в развитии артериальной гипертензии, т. к. продуцируют различные биологически активные субстанции, часть из которых обладает прессорными и провоспалительными эффектами. Особое значение имеет лептин, который посредством активации симпатической нервной системы и прямого действия на почки (усиление реабсорбции натрия) способствует повышению АД. Кроме этого, ожирение негативно влияет на структуру почечной ткани и повышает риск развития почечной недостаточности и прогрессирования артериальной гипертензии. Жировая ткань также является источником синтеза всех компонентов ренин-ангиотензиновой системы и может активно продуцировать ангиотензин.

Ключевые слова: ожирение, антигипертензивная терапия, ренин-ангиотензиновая система, периндоприл

Основными факторами развития артериальной гипертензии на фоне ожирения являются гиперинсулинемия, гиперлептинемия, гиперкортизолемиа, почечная дисфункция, измененная структура и функция сосудов, повышенная активность симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, снижение активности натрийуретического гормона [12].

Основные механизмы формирования артериальной гипертензии при ожирении:

- изменения почечной гемодинамики,
- структурные изменения в почках,
- активация симпато-адреналовой нервной системы,
- инсулинорезистентность,
- свободные жирные кислоты (СЖК),
- лептин.

Рассмотрим перечисленные механизмы подробнее.

Изменения почечной гемодинамики. Выявлена прямая связь между повышением массы тела и задержкой натрия. Основным механизмом задержки натрия и жидкости при артериальной гипертензии на фоне ожирения является активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), симпато-адреналовой системы (САС) и гиперинсулинемия [7]. На первоначальном этапе развивается компенсаторное снижение почечного сосудистого сопротивления, происходит повышение тока плазмы через почки, скорости почечной фильтрации, что частично препятствует усиленной реабсорбции натрия. Однако впоследствии на этом фоне усиливается продукция ангиотензина II и цитокинов в сочетании с активацией САС. У пациентов с ожирением отмечается неадекватно низкий натрийуретический ответ. Эти изменения усиливают «стресс»

стенок клубочков и на фоне других факторов риска (гиперлипидемия и гипергликемия) и достаточно быстро приводят к развитию гломерулосклероза, протеинурии, микроальбуминурии и функциональной недостаточности нефронов. Ранняя почечная гиперфильтрация при ожирении схожа с таковой при сахарном диабете 1-го типа.

Структурные изменения в почках. На фоне ожирения развивается особый вариант гломерулопатии с фокальным сегментарным гломерулосклерозом и увеличением самих клубочков (ретроспективное исследование с 6 800 биопсиями почек). Интересно, что на фоне такого фокального гломерулосклероза отмечается меньшая частота развития нефротического синдрома, менее выраженные проявления сегментарного склероза и больший размер клубочков. Считается, что эти изменения также обусловлены сопутствующей патологией (прежде всего артериальной гипертензией и дислипидемией). В исследовании German WHO MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) было показано, что повышение частоты микроальбуминурии было достоверно выше у лиц с большим соотношением объема талии/объем бедер. Повышение внутрипочечного давления играет важную роль в задержке натрия, в основном за счет замедления скорости тубулярного тока. Многочисленные исследования показали, что при ожирении увеличивается вес почек, что связано с пролиферацией эндотелиальных клеток, накоплением интрааренально липидов и отложением солей гиалуроновой кислоты в матриксе и мозговом слое почек. Эти отложения в плотно инкапсулированной почке приводят к механическому повышению внутрипочечного давления. Повышение давления и объема вызывают паренхиматозный пролапс и обструкцию при оттоке мочи, приводя к замедлению интрааренального тока и повышению почечной реабсорбции натрия. Особенно важно повышение реабсорбции

натрия в петле Генле, что приводит к компенсаторной вазодилатации в почках, повышению скорости клубочковой фильтрации и стимуляции РАС [8]. Однако увеличение объема жидкости лишь на недолгий период может обеспечить поддержание нормальной концентрации натрия в крови. В дальнейшем постоянная гломерулярная гиперфильтрация в комбинации с нарушением толерантности к глюкозе, гиперлипидемией и гипертензией быстро приводит к развитию гломерулосклероза и почечной недостаточности.

Активация симпато-адреналовой нервной системы.

Следствием гиперактивации САС является целый ряд нарушений, которые носят разноплановый характер – инсулинорезистентность, усиление афферентной иннервации почек с повышением внутривисцерального давления, что приводит к активации почечных механорецепторов, повышение уровня свободных жирных кислот, ангиотензина II, лептина, потенцирование чувствительности центральных хеморецепторов и нарушение барорефлекторной регуляции [5]. Активация САС в мышцах и почках при ожирении подтверждена микро-нейрографическим методом. Интересно, что препараты, подавляющие центральную симпатическую активность, вызывают большее снижение АД у пациентов с ожирением, чем у пациентов без ожирения.

Инсулинорезистентность. В настоящее время гиперинсулинемия считается ключевым фактором в развитии артериальной гипертензии при ожирении. Известно, что при ожирении значительно повышается уровень инсулина, что обусловлено необходимостью поддержания метаболизма углеводов и жирных кислот на более высоком уровне, причем это происходит на фоне инсулинорезистентности периферических тканей [11]. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют говорить о том, что при инсулинорезистентности нарушается инсулин-опосредованная вазодилатация, что способствует повышению АД [9].

■ ГЛЖ является независимым фактором риска внезапной смерти и смерти в результате декомпенсации сердечных заболеваний, что может частично объяснить высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при ожирении

Свободные жирные кислоты (СЖК). Считается, что высокий уровень СЖК повышает АД за счет повышения симпатической активности, или вазоспастического эффекта, реализуемого через α -адренергические рецепторы. При висцеральном ожирении в печень поступает слишком много СЖК, что активирует печеночные афферентные пути, повышает активность САС и способствует развитию инсулинорезистентности. При ожирении уровень СЖК примерно в 2 раза выше, чем у людей без ожирения.

Лептин – пептид, состоящий из 167 аминокислот. Он обладает различными механизмами прессорного воздействия [9], в связи с чем играет важную роль в патогенезе как

ожирения, так и артериальной гипертензии. Лептин секретируется белыми адипоцитами и его уровень прямо коррелирует с количеством жировой ткани и всегда повышен у людей с ожирением. У женщин уровень лептина выше, чем у мужчин. Лептин проходит через гематоэнцефалический барьер в ЦНС посредством эндоцитоза, где он связывается с рецепторами (Ob-R) в латеральной и медиальной областях гипоталамуса. Связывание лептина с рецепторами вызывает их активацию, которая обеспечивает регуляцию энергетического баланса через снижение аппетита и повышение энерготрата за счет стимуляции САС. Данные о том, что лептин снижает аппетит и регулирует массу тела, подтверждены как экспериментальными, так и клиническими данными. При нарушенной способности синтезировать лептин или имеющихся мутациях рецепторов к лептину всегда развивается тяжелое ожирение. Гипертензивный эффект лептина усиливается при эндотелиальной дисфункции, которая практически всегда имеет место при ожирении. Прессорный эффект лептина почти полностью исчезает на фоне α - и β -адренергической блокады [17].

Жировая ткань и активность ренин-ангиотензиновой системы

При ожирении происходит активация РАС на фоне увеличения объема жидкости и задержки натрия. Отличительной особенностью является значительное повышение уровня альдостерона [15], что может быть связано с выделением специфического печеночного фактора (возможно, жирной кислоты), оказывающего стимулирующее влияние на его синтез. Также имеется взаимосвязь между уровнем ангиотензина плазмы (Анг II), активностью ренина плазмы (АРП) и АПФ плазмы с ИМТ [6].

Известно, что жировая ткань обладает собственной РАС, которая играет важную роль в функционировании жировой ткани. Адипоциты способны синтезировать все компоненты РАС. Они также стимулируют рецепторы Анг II, повышая их аффинность к паракринному Анг II. Не исключено, что локальный Анг может быть фактором роста жировых клеток. Было показано, что при повышенном уровне 11 β -гидроксистероидной дегидрогеназы, участвующей в процессе образования кортизола, развивается артериальная гипертензия со всеми признаками метаболического синдрома. У женщин с ожирением выявлена гиперэкспрессия гена, кодирующего ренин, АПФ и рецепторы к Анг II типа 1 подкожной абдоминальной жировой ткани. Важно отметить, что повышенный уровень Анг II возникает прежде всего из-за излишней массы жировой ткани, приводя к повышению АД.

Естественно, что все описанные выше гуморальные нарушения при артериальной гипертензии и ожирении приводят к изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы:

- сосудистые изменения;
- изменения со стороны сердца;
- изменение микроциркуляции;
- маркеры воспаления.

Сосудистые изменения. При ожирении изменения происходят на клеточном и молекулярном уровнях, приводя к повышению сосудистого тонуса [18]. В норме инсулин обладает свойствами вазодилатора за счет способности подавлять потенциалозависимый поток ионов Ca^{2+} . Это приводит к стимуляции транспорта глюкозы и ее фосфорилирования с образованием глюкозо-6-фосфата, который потом активирует транскрипцию Са-АТФ-азы и в конечном итоге снижает уровень внутриклеточного кальция и сосудистое сопротивление. При ожирении на фоне инсулинорезистентности указанные механизмы нарушаются, и это приводит к повышению сосудистого сопротивления.

Выявлено снижение эластичности крупных сосудов по данным ядерно-магнитного резонанса, которое прямо коррелировало с повышением массы абдоминального висцерального жира. Важно отметить, что снижение массы тела при ожирении сопровождается выраженным уменьшением сосудистого сопротивления и среднего АД.

■ Повышенный риск тромбообразования может вносить существенный вклад в ухудшение прогноза при сердечно-сосудистой патологии на фоне избыточной массы тела

Изменения со стороны сердца. Артериальная гипертензия без ожирения чаще всего приводит к развитию концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), в то время как при сочетании артериальной гипертензии и ожирения преимущественно развивается эксцентрическая ГЛЖ. Известно, что при концентрической ГЛЖ дилатация сердца наступает поздно, в отличие от эксцентрической гипертрофии [13]. Сочетание повышения АД и ожирения также может приводить к смешанному типу кардиальной гипертрофии, вызванной повышением пред- (прямое следствие ожирения) и постнагрузки (последствие активации САС и повышения АД). После поправки и стандартизации пациентов по основным факторам риска становится очевидным, что на каждую единицу повышения ИМТ риск развития сердечной недостаточности повышается на 5% у мужчин и 7% у женщин. При выраженном ожирении риск развития хронической сердечной недостаточности повышен в 2 раза. Анализ данных аутопсий в Mayo Clinic показал, что средний вес сердца при ожирении и артериальной гипертензии составлял 467 г, по сравнению с 367 г у пациентов с ожирением, но без заболеваний сердца и 272 г у пациентов без ожирения. Так как ГЛЖ является независимым фактором риска внезапной смерти и смерти в результате декомпенсации сердечных заболеваний, это может частично объяснить высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при ожирении.

Инфильтрация мононуклеарными клетками в области синоатриального узла и отложение жировых клеток в проводящей системе являются еще одними типичными изменени-

ями в сердце при ожирении. Липоматозная гипертрофия в межпредсердной перегородке также очень часто выявляется при ожирении. Поэтому состояние миокарда при ожирении является «идеальным» фоном для развития аритмий и внезапной смерти.

Изменение микроциркуляции. Повышенный риск тромбообразования может вносить существенный вклад в ухудшение прогноза при сердечно-сосудистой патологии на фоне избыточной массы тела. При ожирении часто имеет место полицитемия. Эпидемиологические данные показывают, что гиперкоагуляция и нарушения фибринолиза прямо взаимосвязаны с повышением массы тела или отношения объем талии/объем бедер. При ожирении повышен уровень фактора VII, фибриногена, плазминогена, ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1) и ряда других факторов, повышающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений [18]. Продукция жировой тканью лептина или медиаторов воспаления также повышает риск тромбоза.

Маркеры воспаления. Адипоциты продуцируют воспалительные цитокины: фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ) и ИАП-1. Фактически ожирение можно рассматривать как состояние «хронического воспаления» [3]. Несомненно, что имеющаяся взаимосвязь между ожирением и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений в значительной мере предопределяется высоким уровнем медиаторов воспаления [4].

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

В настоящее время можно достаточно точно сформулировать требования [1] к антигипертензивной терапии при ожирении:

Стандартные цели:

- Достижение целевого АД.
- Улучшение прогноза.
- Замедление конверсии в СД.
- Органопротекция.

Специфические цели:

- Уменьшение инсулинорезистентности.
- Положительное влияние на адипоциты (лептин, грелин, резистин, адипонектин).
- Стабилизация /снижение массы тела.
- Коррекция метаболических нарушений.
- Снижение гиперактивации САС и РААС.
- Положительное влияние на протромбогенный статус и воспаление.
- Уменьшение гиперволемии.
- Снижение эпизодов СНОА.

Естественно, что для практического врача очень важно знать, какие классы антигипертензивных препаратов наиболее эффективны у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ожирением. Однако парадоксальность ситуации заключается в том, что ни в одних международных и национальных руководствах не даны рекомендации по выбору лечения в этой клинической ситуации (естественно, что

понятие метаболического синдрома не является синонимичным ожирению). Одним из объяснений этого пробела является очень небольшое количество исследований по антигипертензивной терапии при ожирении. Данные метаанализа (рис. 1) однозначно не идентифицируют антигипертензивный препарат выбора для обсуждаемой клинической ситуации. Правда, они анализировали не антигипертензивную эффективность, а влияние антигипертензивных препаратов на вес пациентов [16].

■ «Старые» бета-адреноблокаторы способствуют прибавке 1,2 кг/год за счет снижения энергозатрат в покое и уменьшения термогенеза. В то же время ИАПФ способны снижать массу пациента на 0,3–5,3 кг

Эти же авторы отметили существенную прибавку в весе пациентов при использовании пропранолола, атенолола и метопролола, что заставило говорить о возможном антилипидном эффекте «старых» бета-адреноблокаторов. Считается, что «старые» бета-адреноблокаторы способствуют прибавке 1,2 кг/год благодаря снижению энергозатрат в покое и уменьшению термогенеза (до 10% в некоторых РКИ). По данным этого же метаанализа, ИАПФ способны снижать вес пациента от 0,3 до 5,3 кг.

Последние европейские рекомендации 2013 г. по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) декларируют, что «поскольку метаболический синдром часто расценивается как «предиабетическое» состояние, то предпочтение отдается блокаторам ренин-ангиотензиновой системы и антагонистам кальция, поскольку они потенциально могут улучшать или, по крайней мере, не нарушают чувствительность к инсулину, в то время как бета-блокаторы (за исключением бета-блокаторов с вазодилатирующими свойствами) и диуретики должны рассматриваться как дополнительные препараты, использовать которые предпочтительно в низких дозах. В них в разделе «Препараты, которым отдается предпочтение в определенных ситуациях» также указывается на то, что ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты кальция являются препаратами выбора при метаболическом синдроме. Это важно и для выбора препарата при сочетании артериальной гипертензии и ожирения, поскольку последнее является обязательным компонентом метаболического синдрома [2].

Среди существующих исследований по антигипертензивной терапии при ожирении наиболее значимыми являются следующие:

Исследование «The Treatment in Obese Patients with Hypertension» (TROPHY). Сравнение эффективности лизиноприла и ГХТЗ на протяжении 12 нед. лечения у 232 пациентов с ожирением и артериальной гипертензией с ИМТ 28–40 кг/м² у мужчин и 27–40 кг/м² у женщин и ДАД 90–109 мм рт. ст. выявило, что в группе лизиноприла (10 мг/сут) было 57% респондеров, в то время как на низкой дозе ГХТЗ

(12,5 мг/сут) их было 29 и 46% респондеров на высокой дозе ГХТЗ (50 мг/сут). Естественно, что на последнем режиме терапии проявились негативные метаболические эффекты классического тиазидного диуретика.

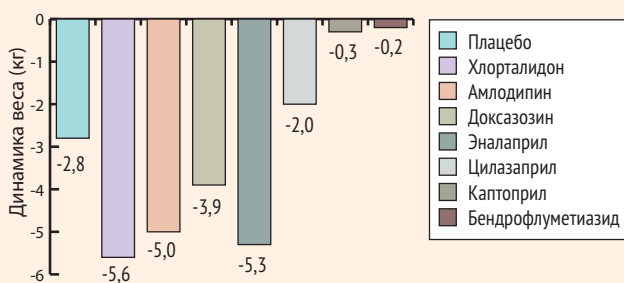
Исследование «Candesartan Role on Obesity and on Sympathetic System» (CROSS study). Сравнение эффективности кандесартана (8–16 мг) и ГХТЗ (25–50 мг) на протяжении 12 нед. лечения у 127 пациентов с ожирением и артериальной гипертензией (ИМТ >30 кг/м²) выявило одинаковый гипотензивный эффект в группах. Однако снижение мышечной нервной симпатической активности было достоверным только в группе кандесартана (20,7% (p < 0,05) против 3,1% (p > 0,05) на ГХТЗ) и повышение чувствительности к инсулину в группе кандесартана на 24,7% (p < 0,05) против ее снижения в группе ГХТЗ – на 9,2% (p > 0,05).

Исследование «A comparison of Telmisartan plus HCTZ with amlodipine plus HCTZ in Older patients with predominantly Systolic hypertension» (SMOOTH). Сравнение эффективности комбинации телмисартан/ГХТЗ (80/12,5 мг/сут) против валсартан/ГХТЗ (160/12,5 мг/сут) на протяжении 10 нед. лечения у 840 пациентов с ожирением (ИМТ > 27 кг/м²) и артериальной гипертензией (САД 140–179 мм рт. ст. и ДАД 95–109 мм рт. ст.) выявило, что комбинация телмисартан/ГХТЗ снижает САД и ДАД больше, чем валсартан/ГХТЗ на 3,9 и 2,0 мм рт. ст. (< 0,001).

Исследование «Пациенты с Метаболическим синдромом – эффективность и переносимость Арифона Ретард в лечении АГ» (Минотавр). На терапии атипичным диуретиком Арифоном ретард было достигнуто значение целевого уровня АД в 64% против 41% на обычной терапии, снижение веса через год на 3,2 кг против 3,0 кг на обычной терапии и улучшение липидного спектра и гликемического профиля.

Открытое многоцентровое исследование эффективности и безопасности трандолаприла у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²) выявило, что через 3 мес. лечения 84,7% пациентов достигли целевого АД. Схожие результаты были получены и в открытом многоцентровом исследовании эффективности и безопасности трандолаприла у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в

Рисунок 1. Изменение веса при терапии антигипертензивными препаратами (метаанализ)



Sharma AM, Pischon T, Engeli S, et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? J Hypertens, 2001, 19: 667–674.

Турции. Такая высокая эффективность трандолаприла у этой категории пациентов может быть связана с его наиболее высокой липофильностью и продолжительностью антигипертензивного эффекта среди всех ИАПФ.

■ Метаболический синдром часто расценивается как «предиабетическое» состояние, поэтому предпочтение отдают блокаторам PAC и антагонистам кальция, поскольку они потенциально могут улучшать или, по крайней мере, не нарушают чувствительность к инсулину

Исследование «The Hypertension-Obesity-Sibutramine Study» (HOS). В этом многоцентровом проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании участвовал 171 пациент в возрасте от 20 до 65 лет с сочетанием ожирения и артериальной гипертензии (ИМТ 27–45 кг/м² и САД от 140 до 160 мм рт. ст. и/или ДАД от 90 до 100 мм рт. ст.) После 2-недельного вводного периода (run-in period) пациенты были рандомизированы на один из трех вариантов комбинированной антигипертензивной терапии: фелодипин 5 мг/рампиприл 5 мг (57 пациентов), верапамил 180 мг/трандолаприл 2 мг (55 пациентов) и метопролол сукцинат 95 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг (59 пациентов). В каждой из этих групп пациенты были также рандомизированы в подгруппы, получавшие сибутрамин (15 мг). Вместе с этим было установлено, что снижение веса и степени висцерального ожирения, улучшение показателей углеводного и липидного обменов, связанное с приемом сибутрамина, было минимальным в группе пациентов, находившихся на терапии метопрололом/гидрохлортиазидом 12,5 мг при сравнении с другими режимами антигипертензивной терапии. А наиболее благоприятный эффект на все анализируемые параметры оказывал ИАПФ рампирил.

Прямое сравнительное исследование ИАПФ и сартанов у лиц с избыточной массой тела [14]. В это клиническое исследование было включено 120 пациентов (61 мужчина и 59 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет включительно и имеющие индекс массы тела (ИМТ) >27 кг/м². Нарушение толерантности глюкозы определяли при ее уровне в плазме крови натощак <7 ммоль/л и после перорального приема 75 мг глюкозы ≥7,8 и <11,1 ммоль/л. Систолическое АД (САД), определенное методом Короткова, согласно критериям включения должно было быть в положении сидя ≥ 140 мм рт. ст. и < 160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. и < 100 мм рт. ст. Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 4 группы: I группа принимала периндоприл (Престариум «А», фирма «Сервье») в суточной дозе 10 мг, II группа принимала эналаприл (Ренитек, фирма «Мерк Шарп Доум») в суточной дозе 20 мг, III группа принимала лозартан (Козаар, фирма «Мерк Шарп Доум») в суточной дозе 100 мг, IV группа принимала телмисартан (Микардис, фирма «Берингер Ингельхайм») 80 мг на протяжении 24 недель.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ЭхоКГ, исследование сосудистой эластичности и лабораторное обследование.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать однозначный вывод о том, что имеются существенные различия между антигипертензивными препаратами как внутри одного класса, так и между этими классами. Причем эти различия касаются всего спектра фармакодинамических эффектов — от степени снижения АД до органопroteкции и метаболических эффектов. В том, что терапия периндоприлом (Престариум «А») позволила достичь значительно лучшего контроля АД, нет ничего удивительного, т. к. известно, что в суточной дозе 10 мг он является наиболее эффективным ИАПФ у пациентов, не отвечающих на терапию другими препаратами этой группы или антагони-

Рисунок 2. Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на основные звенья патогенеза ожирения

	Лептин	Грелин	Адипонектин	Резистин
Диуретики				
Бета-блокаторы	Карведилол	Бисопролол	Карведилол	Бисопролол
ИАПФ				
Периндоприл				
Другие ИАПФ	Эналаприл	Эналаприл/ цилазаприл		Эналаприл
АРА II	Лозартан	Лозартан	Телмизартан	Лозартан
Антагонисты кальция	Амлодипин			Амлодипин
Агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин)	Моксонидин		Моксонидин	Моксонидин
Альфа-блокаторы				

Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата. М.: Медиком, 2012. С. 1-80.

гипокалиемию, ухудшение углеводного, липидного и пуринового обменов).

Согласно результатам клинических наблюдений, все тиазидные диуретики ухудшают углеводный обмен и даже в суточной дозе 12,5 мг. При этом чем выше исходный уровень гликемии, тем в большей степени он повышается на фоне их применения. У лиц молодого возраста нарушение толерантности к глюкозе развивается в среднем через 5 лет непрерывного приема тиазидных диуретиков, а у лиц пожилого возраста – через 1–2 года после начала их применения. В случае сопутствующего сахарного диабета показатели гликемического контроля ухудшаются уже в течение первых нескольких дней от начала приема тиазидных диуретиков. Помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен, тиазидные диуретики могут оказывать негативное действие на липидный и пуриновый обмены.

Особняком среди диуретиков стоит индапамид ретард (Арифон ретард), который, в отличие от классических тиазидных диуретиков, не оказывает отрицательного влияния на метаболизм глюкозы, липидов и мочевой кислоты. При этом необходимо иметь в виду, что индапамид ретард (Арифон ретард) обладает доказанным и выраженным кардио-, ангио- и нефропротективным действием, что делает его препаратом выбора из группы диуретиков для лечения пациентов с ожирением и нарушениями углеводного, липидного обмена как при монотерапии, так и при комбинированной терапии.

■ В суточной дозе 10 мг периндоприл является наиболее эффективным ИАПФ у пациентов, не отвечающих на терапию другими препаратами этой группы или антагонистами рецепторов ангиотензина

Бета-адреноблокаторы

Повышение активности САС у пациентов с ожирением диктует необходимость применения β -блокаторов для нормализации у этой категории пациентов. Однако неселективные β -блокаторы (атенолол, пропранолол) негативно влияют на углеводный и липидный обмен. Кроме этого, β -блокаторы (в т. ч. и селективные β_1 -блокаторы в высоких дозах), блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы, тормозят высвобождение инсулина. Так как β -блокаторы вызывают развитие НТГ и прибавку в весе, их использование при неосложненной гипертензии и ожирении не рекомендуется в качестве первой линии терапии. Однако эта группа препаратов может применяться при ожирении и артериальной гипертензии в тех случаях, когда не удастся добиться целевого уровня АД из-за выраженной активации САС и тахикардии.

«Новые» высокоселективные β_1 -блокаторы (бисопролол, карведилол, небиволол) практически лишены тех неблагоприятных побочных эффектов, которые ограничивали их широкое применение у пациентов с нарушением углеводного и липидного обмена. Кроме этого, небиволол обладает рядом уникальных свойств, которые позволяют существенно

расширить возможности его клинического применения (улучшение эндотелиальной и эректильной функции, повышение уровня тестостерона у мужчин).

■ Так как β -блокаторы вызывают развитие НТГ и прибавку в весе, их использование при неосложненной гипертензии и ожирении не рекомендуется в качестве первой линии терапии. Однако «новые» высокоселективные β_1 -блокаторы практически лишены этих неблагоприятных побочных эффектов

Антагонисты кальция

Как известно, в этой группе выделяют дигидропиридиновые (нифедипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин) и недигидропиридиновые (верапамил и дилтиазем) антагонисты кальция. Представители первой подгруппы на фоне снижения АД, развивающегося за счет периферической вазодилатации, могут увеличивать частоту сердечных сокращений (ЧСС) и способствовать активации САС. Представители второй группы, сохраняя выраженную антигипертензивную активность, обладают значительно менее выраженным периферическим вазодилатирующим действием, чем дигидропиридиновые антагонисты кальция. Более того, они способны уменьшать ЧСС (за счет подавления активности автоматизма синусового узла) и уменьшать активность САС (данные исследования VAMPHYR), что важно для пациентов с ожирением.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)

Периндоприл, рамиприл и трандолаприл благодаря своей высокой липофильности и высокой афинности к АПФ плазмы и тканей способны существенно снижать инсулинорезистентность.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II)

Так как действие данного класса препаратов связано с подавлением активности РАС, то они имеют много общих черт с ИАПФ (наличие выраженной кардио-, ангио- и нефропротективных свойств), однако обладают лучшей переносимостью.

Липофильные АРА II (телмисартан, ирбесартан) обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен. Лосартан снижает уровень мочевой кислоты и является препаратом выбора при гиперурикемии на фоне ожирения. Валсартан улучшает эректильную функцию и повышает уровень тестостерона у мужчин.

Агонисты имидазолиновых рецепторов

Предпосылкой к назначению агонистов I_2 -имидазолиновых рецепторов (АИР) пациентам с ожирением и артериальной гипертензией является их способность

улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. При этом, по данным российского многоцентрового исследования АЛМАЗ и еще двух международных исследований, у больных с метаболическим синдромом и ожирением терапия моксонидином достоверно улучшала показатели липидного и углеводного обмена, чувствительность тканей к инсулину, способствовала снижению массы тела и уровня лептина в крови и улучшению функции эндотелия сосудов.

Альфа-адреноблокаторы

Альфа-адреноблокаторы сохраняют свой терапевтический потенциал, несмотря на результаты исследования ALLHAT, при лечении артериальной гипертензии у больных с ожирением благодаря своей способности уменьшать инсулинорезистентность, улучшать углеводный и липидный обмен и оказывать положительное влияние на почечную гемодинамику. Однако применение должно ограничиваться только использованием в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Для практического врача можно предложить следующий алгоритм антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением (рис. 3). В целом анализ имеющейся литературы указывает на то, что ИАПФ или БРА II должны быть обязательным компонентом гипотензивной терапии при сочетании артериальной гипертензии и ожирения. Но для разрыва «порочного» круга артериальной гипертензии и ожирения практически все пациенты нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии на фоне назначения препаратов для снижения веса.



Рисунок 3. Алгоритм назначения антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением



ЛИТЕРАТУРА

1. Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата. М.: Медиком, 2012. С. 1-80.
2. Bergman RN, Van Citters GW, Mittelman SD et al. Central role of adipocyte in the metabolic syndrome. *J Invest Med*, 2001, 49: 119-126.
3. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombotic cardiovascular disease factors among men. *Atherosclerosis*, 2001, 157: 495-503.
4. Drenick EJ, Bale GS, Seltzer F, Johnson DG. Excessive mortality and cause of death in morbidly obese men. *JAMA*, 1980, 243: 443-445.
5. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens*, 2000, 13: 99S-105S.
6. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J et al. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens*, 2002, 20: 1115-1120.
7. Gupta AK, Clark RV, Kirchner KA. Effects of insulin on renal sodium excretion. *Hypertension*, 1992, 19 (suppl. 1): 178-182.
8. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens*, 1997, 10: 49S-55S.
9. Kuo J, Jones OB, Hall JE. Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. *Hypertension*, 2001, 37: 670-676.
10. Licata G, Scaglione, Capuana G, Parrinello G, Divincenzo D, Mazzola G. Hypertension in obese subjects: distinct hypertensive subgroup. *J Hum Hypertens*, 1990, 4: 37-41.
11. Laasko M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese men. *J Clin Invest*, 1990, 85: 1844-1852.
12. Mansuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. 2000 Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension*, 35: 1135-1140.
13. Messerli FH, Sundgard-Riske K, Reisin E, Frohlich ED, Dunn FG. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med*, 1998, 99: 757-761.
14. Nedogoda S et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan And Telmisartan in Overweight or Obese Patients With Hypertension. *Clin Drug Invest*, 2013, 33: 553-561.
15. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR, Wiesner GH, Brunner-LaRocca HP, Esler MD. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17: 1125-1133.
16. Sharma AM, Pischon T, Engeli S et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens*, 2001, 19: 667-674.
17. Shek EW, Kim PK, Hall JE. Adrenergic blockade prevents leptin-induced hypertension. *FASEB J*, 1999, 13: A456.
18. Zhang R, Reisin E. Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal systems. *Am J Hypertens*, 2000, 13: 1308-1314.