

## Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении

С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, Т.А. Чаляби, Л.В. Бутрина, У.А. Брель, Г.В. Мазина, Е.А. Подольская

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

## Obesity and arterial hypertension. Part II: features of antihypertensive therapy in obese patients

S.V. Nedogoda, I.N. Barykina, T.A. Chalyabi, L.V. Butrina, U.A. Brel, G.V. Mazina, E.A. Podolskaya

Vlgograd State Medical University. Vlgograd, Russia

Обзор посвящен особенностям антигипертензивной терапии (АГТ) при артериальной гипертензии на фоне ожирения. Особое внимание уделяется патогенезу повышения артериального давления при ожирении. Проведен анализ безопасности применения различных классов антигипертензивных препаратов у этой проблемной категории пациентов. Приведены данные о наиболее эффективных режимах АГТ на фоне назначения медикаментозных средств для снижения веса.

**Ключевые слова:** ожирение, артериальная гипертензия, сибутрамин, антигипертензивные препараты.

The review is devoted to the features of antihypertensive therapy (AHT) in arterial hypertension combined with obesity. Pathogenesis of blood pressure increase in obesity is emphasised. The authors analyse the safety of various antihypertensive medication classes in these patients. The most effective AHT schemes to combine with weight-reducing medications are described.

**Key words:** Obesity, arterial hypertension, sibutramine antihypertensive medications.

В настоящее время ожирение (Ож) является одной из наиболее важных междисциплинарных медицинских проблем. Оно служит одной из основных причин развития сахарного диабета 2 типа (СД-2), повышения артериального давления (АД) и гиперлипидемии (ГЛП). Каждое из этих состояний и тем более их сочетание значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как это было отмечено в исследовании PROCAM (**P**rospective **C**ardiovascular **M**unster study).

По данным Фременгемского исследования Ож, вероятно, играет основную роль в развитии гипертонической болезни (ГБ) у 78 % мужчин и 65 % женщин. Характер распределения жировой ткани – важный фактор в прогнозировании риска развития ССО при повышении АД на фоне Ож: при центральном (абдоминальном) типе Ож (ЦО или АО) он особенно неблагоприятен. АО диагностируется по отношению окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ), которое при АО > 0,95 у мужчин и > 0,85 у женщин. Все более очевидно, что сами жировые клетки играют важную роль в развитии артери-

альной гипертензии (АГ). Сегодня адипоциты рассматриваются не просто как “инертные” клетки для хранения энергии, а как клетки, которые продуцируют самые различные биологически активные субстанции, часть из которых обладает прессорными и провоспалительными эффектами. Особенно важен в этом плане лептин, который посредством активации симпатической нервной системы (СНС) и прямого действия на почки (усиление реабсорбции натрия) способствует повышению АД. Ож само по себе негативно влияет на структуру почечной ткани и повышает риск развития почечной недостаточности (ПН) и прогрессирования АГ. Также жировая ткань, обладая собственной ренин-ангиотензиновой системой (РАС), может активно продуцировать ангиотензин (АТ).

Эксперименты на животных и клинические исследования не только подтвердили причинно-следственную связь между повышением АД и Ож, но и определили механизмы этой связи [22,40,53]. Гиперинсулинемия (ГИ), гиперлептинемия, гиперкортизолемиа, почечная дисфункция, измененные

структура и функция сосудов, повышенная активность СНС и РАС, снижение активности натрийуретического гормона являются основными факторами в развитии АГ на фоне Ож [33,51,56].

Рассмотрим более подробно основные механизмы формирования АГ при Ож:

**Изменения почечной гемодинамики.** Диета, содержащая много жиров, приводит к повышению реабсорбции натрия в почках, а снижение веса — увеличивает его экскрецию. Продемонстрирована прямая связь между повышением массы тела (МТ) и задержкой натрия [5,49,51]. Еще одним механизмом задержки натрия и жидкости в организме [49] при АГ на фоне Ож является активация РАС [56], симпато-адреналовой системы (САС) и ГИ [53]. На начальном этапе развивается компенсаторное снижение почечного сосудистого сопротивления, происходит повышение тока плазмы через почки, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что частично препятствует усиленной реабсорбции натрия. Однако впоследствии на этом фоне усиливается продукция АТ II и цитокинов в сочетании с активацией САС. У пациентов с Ож отмечается неадекватно низкий натрийуретический ответ на нагрузку физиологическим раствором при повышении АД или внутрисклубочкового давления [22]. Указанные адаптационные изменения усиливают “стресс” стенок клубочков и на фоне других факторов риска (ФР) — гиперлипидемия и гипергликемия, достаточно быстро приводят к развитию гломерулосклероза, протеинурии, микроальбуминурии (МАУ) и функциональной недостаточности нефронов. Ранняя почечная гиперфильтрация при Ож сравнима с таковой при СД 1 типа.

**Структурные изменения в почках.** Параллельное увеличение частоты Ож и ПН, в дополнение к тесной связи между ним и СД-2, АГ позволило сделать вывод о том, что Ож является причиной, по крайней мере, половины всех случаев ПН в США.

Структурные изменения, происходящие в почках вследствие Ож, средний индекс МТ (ИМТ) составил 41,7 кг/м<sup>2</sup>, были детально изучены в крупном ретроспективном исследовании с привлечением результатов 6800 биопсий почек. На фоне Ож развивался особый вариант гломерулопатии с фокальным сегментарным гломерулосклерозом и увеличением самих клубочков. В то же время на этом фоне отмечаются меньшая частота развития нефротического синдрома, менее выраженные проявления сегментарного склероза и больший размер клубочков. Считается, что эти изменения также обусловлены сопутствующей патологией, прежде всего АГ и дислипидемией. Завершившееся клиническое исследование German WHO MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) показало, что рост частоты МАУ был достоверно выше у лиц с более высоким отношением ОТ/ОБ. Вероятность развития МАУ

у пациентов с ЦО была такой же, как у больных с АГ.

Повышение внутривисцерального давления играет важную роль в задержке натрия, в основном за счет замедления скорости тубулярного тока [5,36,50]. Многочисленные исследования показали, что при Ож у животных и человека увеличивается вес почек, что связано с пролиферацией эндотелиальных клеток, накоплением интраклеточных липидов и отложения солей гиалуроновой кислоты в матриксе и мозговом слое почек. Эти отложения в плотно инкапсулированной почке приводят к механическому повышению внутривисцерального давления. В экспериментах на животных гидростатическое давление интерстициальной жидкости повышается до 19 мм рт.ст. у экспериментальных собак с Ож по сравнению с 9–10 мм рт.ст. у животных без Ож. Это повышение давления и объема вызывают паренхиматозный пролапс и обструкцию при оттоке мочи, замедляя интраклеточный ток и повышая почечную реабсорбцию натрия (особенно в петле Генле), что приводит к компенсаторной вазодилатации в почках, повышению СКФ и стимуляции РАС. Но увеличение объема жидкости лишь не на долгий период может обеспечить поддержание нормальной концентрации натрия в крови. Однако, постоянная гломерулярная гиперфильтрация в комбинации с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), ГЛП и АГ быстро приводят к развитию гломерулосклероза и ПН.

**Активация САС.** Механизмы и последствия гиперактивации САС несут разноплановый характер — инсулинорезистентность (ИР), усиление афферентной иннервации почек с повышением внутривисцерального давления, приводящего к активации почечных механорецепторов, повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК), АТ II, лептина; потенцирование чувствительности центральных хеморецепторов и нарушение барорефлекторной регуляции [20,33,53].

Установлено, что высококалорийная диета при Ож повышает уровень норадреналина в плазме крови и стимулирует прессорный ответ при изометрических нагрузках и в ортостазе. Активация САС мышечной и почечной тканей при Ож подтверждена микронейрографическим методом. При этом снижение веса уменьшает симпатическую активность. Интересно, что препараты, подавляющие центральную симпатическую активность, вызывают большее снижение АД у пациентов с Ож, чем у пациентов без Ож [54]. Экспериментальные данные показали, что у собак, которых кормили высококалорийными продуктами, комбинированная блокада β- и α-рецепторов снижала АД в значительной степени у экспериментальных животных с Ож по сравнению с животными без Ож. Клонидин, стимулирующий центральные α<sub>2</sub>-адренорецепторы и уменьшающий активность САС на периферии, способствует более выраженно-



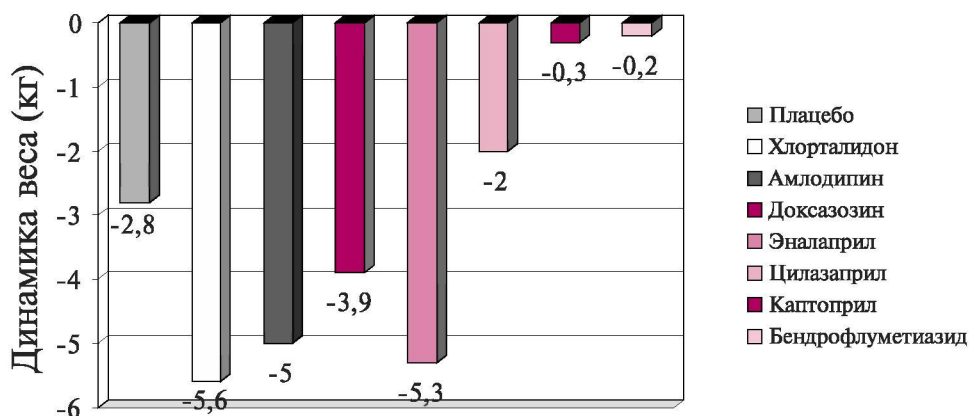


Рис. 1 Изменение веса при терапии АГП (мета-анализ). Sharma AM, Pischon T, Engeli S, et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens* 2001;19:667-74.

му ее подавлению и снижению АД у собак, находящаяся на высококалорийной диете. Аналогичные данные были получены на людях.

**ИР.** В настоящее время ГИ рассматривают как ключевой фактор в развитии АГ при Ож. Известно, что при Ож значительно повышается уровень инсулина, что обусловлено необходимостью поддержания метаболизма углеводов и ЖК на более высоких уровнях, причем это происходит на фоне ИР периферических тканей [21], и она имеет селективный характер (не все ткани становятся резистентными к инсулину). Данные о способности инсулина вызывать задержку натрия противоречивы [22,24].

В экспериментальных исследованиях было показано, что ГИ повышает уровень за счет влияния инсулина на активность РАС и тромбксана А2.

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют говорить о том, что при ИР нарушается инсулин-опосредованная вазодилатация, что способствует повышению АД [29].

У здоровых людей, введение инсулина стимулирует эндотелин-1 (ЭД-1) и оксид азота (NO), а у лиц с повышенным АД, снижение инсулин-опосредованной вазодилатации сопровождается уменьшением продукции эндотелиального NO.

**Резистин.** Резистин – недавно открытый белок, играет важную роль в развитии ИР, и может быть, связующим звеном между Ож и развитием СД. Показано, что полиморфизм гена резистина является независимым фактором-предиктором повышения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) у пациентов с СД-2 – лица с GG генотипом чаще имеют повышение АД. Другие исследования, показали, что полиморфизм одного нуклеотида служит мощным предиктором нарушенной чувствительности к инсулину. Поэтому предположили, что этот некодирующийся нуклеотид в гене белка резистина может влиять на чувствительность к инсулину при Ож.

**СЖК.** Известно, что высокий уровень СЖК повышает АД за счет гиперсимпатикотонии или вазоспастического эффекта из-за стимуляции  $\alpha$ -

адренергических рецепторов [48]. При висцеральном Ож в печень поступает слишком много СЖК, что активирует печеночные афферентные пути, повышает активность САС и способствует развитию ИР [3]. При Ож содержание СЖК в ~ 2 раза выше, чем у людей без Ож. В эксперименте показано, что введение олеиновой кислоты в портальную систему повышает АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), но этот эффект отсутствует на фоне адренергической блокады. Интересно, что инфузия СЖК в портальную систему циркуляции вызывает большее повышение АД, чем системная инфузия, что подтверждает важную роль афферентных путей в печени.

**Лептин.** Лептин – пептид, состоящий из 167 аминокислот и играющий важную роль как в патогенезе Ож, так и АГ, что связано с наличием у него различных механизмов прессорного эффекта [30,32]. Лептин секретируется белыми адипоцитами, и его уровень (в норме 5–15 мг/мл) прямо коррелирует с количеством жировой ткани и всегда повышен у людей с Ож. У женщин уровень лептина выше, чем у мужчин, однако, это различие объясняется не только количеством жировой ткани. Лептин проходит через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему посредством эндоцитоза, где он связывается с рецепторами (Ob-R) в латеральной и медиальной областях гипоталамуса. Ob-Rb рецептор рассчитан на всю аминокислотную цепочку лептина с длинным внутриклеточным карбоксильным концом пептидной цепи. Ob-Ra, Ob-Rc и Ob-Rd – белковые рецепторы с коротким внутриклеточным концом цепи. Ob-Re – рецептор без трансмембранной части и предназначен для связывания и инактивации циркулирующего лептина. Связывание лептина с рецепторами вызывает их активацию, которая обеспечивает регуляцию энергетического баланса через снижение аппетита и повышение энергозатрат за счет стимуляции САС [23]. Данные о том, что лептин снижает потребление пищи и регулирует МТ подтверждены как экспериментально, так

Таблица 1

Потенциальные возможности АГП при ожирении. (Reisin E. Hypertension premier, ed. АНФ, 1990; р 417)

Группа препаратов	«+» при ожирении	«-» при ожирении
Д	Диурез, натрийурез, снижение СВ и ОПС	Повышение ТГ, ЛНП, ИР
β-АБ	Снижение активности САС и СВ	Повышение ТГ, ЛНП, ИР
Центрального действия	Снижение активности САС, ИР и ОПС	Седация, прибавка веса, задержка жид-ти
α-АБ	Снижение липидов, ИР и ОПС	Ортостатическая гипотония
АК	Диурез, снижение ИР, ОПС, ГЛЖ	Отеки
ИАПФ	Снижение ИР, ОПС, ГЛЖ	Кашель

Примечание: ОПС - общее периферическое сопротивление; СВ – сердечный выброс.

и клинически. При нарушенной способности синтезировать лептин или имеющих мутации рецепторов к лептину всегда развивается тяжелое Ож. В эксперименте было показано, что внутривенное и интрацеребровентрикулярное введение лептина повышает симпатическую активность в почках, надпочечниках и бурой жировой ткани в течение 2–3 ч после инфузии [46]. Однократное введение лептина у животных вызывает незначительное и быстрое повышение АД, в то время как его длительные инфузии сопровождаются значительным и длительным повышением АД [23]. Отсутствие существенного подъема АД можно объяснить сопутствующей стимуляцией NO, которая, в свою очередь нивелирует прессорный эффект [28]. Альтернативным объяснением служит то, что симпатический эффект лептина на периферическую вазоконстрикцию вероятно недостаточен для значительного повышения АД, в то время как основной прессорный эффект лептина осуществляется через СНС, вызывая незначительную задержку натрия и АГ. Повышение АД при введении лептина развивается очень медленно и происходит, несмотря на снижение потребления пищи. Гипертензивный эффект лептина усиливается при эндотелиальной дисфункции, которая практически всегда имеет место при Ож. В эксперименте показано, что прессорный эффект лептина полностью исчезает на фоне α- и β-адренергической блокады [46].

В настоящее время активно обсуждается вопрос о селективной лептиновой резистентности [15]. Пациенты с Ож продолжают “переедасть”, несмотря на свой повышенный уровень лептина, что свидетельствует о нарушении у них механизма обратной связи. По этой же причине у них развивается АГ [52].

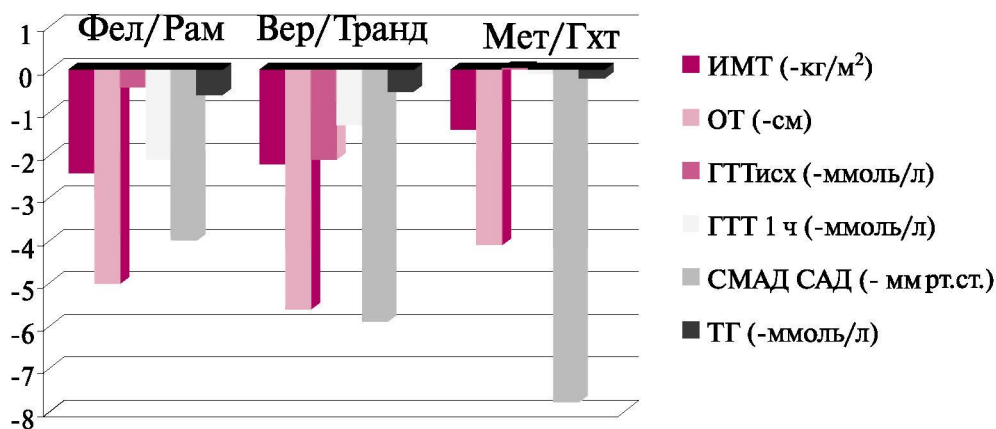
**Жировая ткань и активность РАС.** При Ож происходит активация РАС, несмотря на увеличение объема жидкости и задержку натрия. Прежде всего необходимо отметить значительное повышение содержания альдостерона [19], что может быть связано с выделением специфического печеночного фактора (возможно ЖК), оказывающей стимулирующее влияние на его синтез. Одновременно присутствует взаимосвязь между уровнем АТ II, активностью ренина (АРП) и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) плазмы с ИМТ [8].

В многочисленных работах изучалось влияние снижения МТ на активность РАС. В краткосрочном исследовании [51] оценивали эту взаимосвязь у 25 пациентов с Ож, находящихся на гипокалорийной диете с ограничением потребления соли в течение 12 нед.; обнаружено, что на этом фоне имело место умеренное снижение АРП, альдостерона и среднего АД. При этом степень снижения уровня АРП и среднего АД, но не альдостерона, прямо коррелировала с уменьшением веса. Эти результаты позволили высказать предположение, что потеря веса сопровождается снижением АРП и альдостерона, что является основой нормализации АД.

Известно, что жировая ткань обладает собственной РАС, которая играет важную роль в функционировании этой ткани. Адипоциты способны синтезировать все компоненты РАС. Они также стимулируют рецепторы АТ II, повышая их аффинность к паракринному АТ II. Не исключено, что локальный АТ может быть фактором роста жировых клеток. Показано, что при повышенном уровне 11β-гидроксистероидной дегидрогеназы (ГСД), участвующей в процессе образования кортизола, развивается АГ со всеми признаками метаболического синдрома (МС). У женщин с Ож выявлена гиперэкспрессия гена, кодирующего ренин, АПФ и рецепторы к АТ II подкожной абдоминальной жировой ткани [18]. Несмотря на факт, что экспрессия гена ангиотензиногена меньше при Ож, повышенный уровень АТ II в системной циркуляции может возникать из-за излишней массы жировой ткани, приводя к повышению АД.

**Натрийуретический пептид (НУП).** Натрийуретическая пептидная система состоит из предсердного натрийуретического пептида (ПНП), мозгового натрийуретического пептида (МНП) и С-типа натрийуретического пептида (СНП), каждый из которых кодируется отдельными генами. Они синтезируются преимущественно в сердце, мозге и почках и работают через специфические рецепторы: NPr-A, NPr-B и NPr-C. НУП регулируют объем плазмы, уровень натрия (через почечные механизмы) и величину АД (уменьшение симпатического влияния на периферические сосуды), активность барорефлекса, снижают порог активации вагуса, уменьшают тахикардию и вазоконстрикцию, возникающие из-за пониженного объема внеклеточной жидкости.





Примечание: ГТТ – глюкозо-толерантный тест.

Рис. 2 Исследование NOS (Circulation 2007;115:1991-8).

Таким образом, НУП играет важную роль в генезе АГ, благодаря своим натрийуретическому, вазодилатационному эффектам, а также подавлению активности САС и РАС.

У трансгенных мышей с гиперэкспрессией гена ПНП определяется более низкий уровень АД, в то время как у животных с инактивируемым геном ПНП развивается натрий-зависимая АГ.

Отмечено, что при Ож имеет место гиперэкспрессия NPr-C рецепторов в жировой ткани, что предрасполагает к задержке натрия и повышению АД. Показано, что уровень ПНП в плазме снижен у лиц с повышенным АД и Ож по сравнению с лицами с нормальным АД и Ож. В первой группе также наблюдается более выраженный ответ на введение экзогенного ПНП, проявляющийся в более выраженном снижении АД, усиленном натрийурезе и повышенном уровне циклического гуанозинмонофосфата в моче [12]. Эти эффекты более выражены, если пациенты находятся на гипокалорийной диете даже в течение короткого промежутка времени. Прирост активности ПНП в ответ на солевую нагрузку снижен при Ож, также как и уровни ренина плазмы и альдостерона. В эксперименте было показано, что уменьшение МТ при Ож на 40 % в результате гипокалорийной диеты сопровождается значительным повышением уровня циркулирующего ПНП и снижением содержания ренина в плазме. Выявлена связь между промотором гена NPr-C в положении 55, повышением АД и снижением уровня ПНП в плазме у лиц с повышенным АД и Ож [42].

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

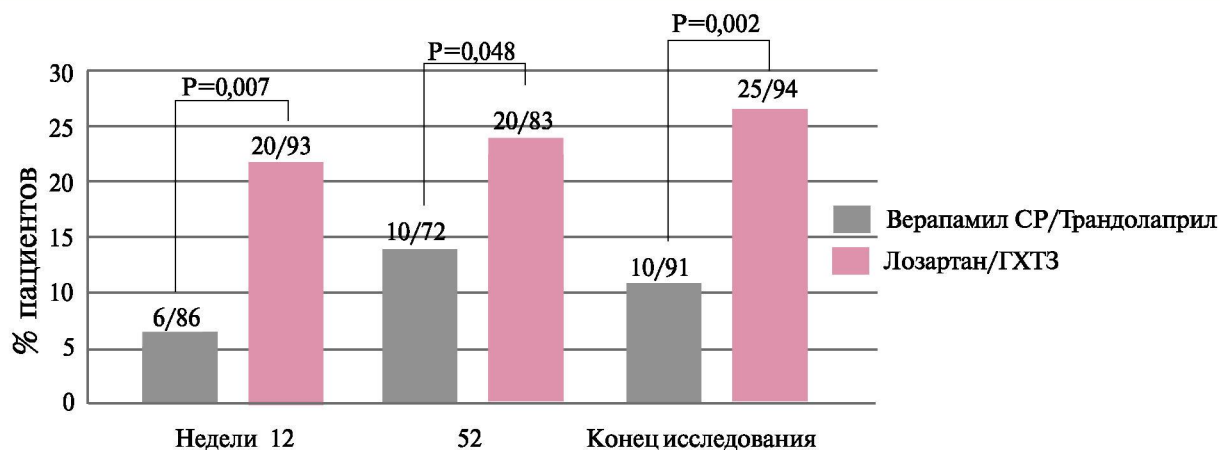
**Сосудистые изменения.** При Ож изменения происходят на клеточном и молекулярном уровнях, приводя к повышению сосудистого тонуса [35]. Инсулин обладает свойствами вазодилатора за счет способности подавлять потенциалозависимый поток ионов  $Ca^{2+}$ . Это приводит к стимуляции транспорта глюкозы и ее фосфорилирования с обра-

зованием глюкозо-6-фосфата, который потом активирует транскрипцию кальций-аденозинтрифосфатазы (Са-АТФ-азы) и, в конечном итоге, снижает содержание внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и сосудистое сопротивление. При Ож на фоне ИР указанные механизмы нарушаются, и это приводит к повышению сосудистого сопротивления [31].

Было выявлено уменьшение эластичности крупных сосудов по данным ядерно-магнитного резонанса, которое предопределялось повышением массы абдоминального висцерального жира и снижением содержания внутриклеточного магния при Ож [39].

Важно отметить, что уменьшение МТ при Ож сопровождается выраженным снижением сосудистого сопротивления и среднего АД [25].

**Изменения со стороны сердца.** АГ без Ож чаще служит причиной развития концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), в то время как при сочетании АГ и Ож преимущественно развивается эксцентрическая ГЛЖ. Известно, что при концентрической ГЛЖ дилатация сердца наступает поздно, в отличие от эксцентрической ГЛЖ [17]. Поэтому быстрое развитие сердечной недостаточности (СН) является более типичным сценарием развития сердечно-сосудистого континуума при Ож, даже при коррекции АД [13]. Сочетание повышения АД и Ож может приводить к смешанному типу ГЛЖ, вызванной повышением пред- (прямое следствие Ож) и постнагрузки (последствие активации САС и повышения АД) [35]. После поправки и стандартизации пациентов по основным ФР становится очевидным, что на каждую единицу повышения ИМТ риск развития СН увеличивается на 5 % у мужчин и 7 % у женщин [26]. При выраженном Ож риск развития хронической СН увеличен в 2 раза. Анализ результатов аутопсий в Mayo Clinic показал, что средний вес сердца при Ож и АГ составлял 467 г по сравнению с 367 г у пациентов с Ож, но без поражения сердца и 272 г у пациентов без Ож. ГЛЖ является независимым ФР внезапной смерти (ВС) и смерти в результа-



Примечание: Уже через 12 нед. лечения разница составляла ~ 3 раза.  
Рис. 3 Новые случаи сахарного диабета\*.

те декомпенсации сердечных заболеваний, это может частично объяснить высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при Ож.

Инфильтрация мононуклеарными клетками в области синоатриального узла и отложение жировых клеток в проводящей системе – типичные изменения в сердце при Ож [4]. Липоматозную гипертрофию в межпредсердной перегородке очень часто отмечают при Ож [2]. Поэтому состояние миокарда при Ож является “идеальным” фоном для развития аритмий и ВС [14].

**Изменение микроциркуляции (МЦ).** Повышенный риск тромбообразования существенно ухудшает прогноз при сердечно-сосудистой патологии на фоне избыточной МТ. При Ож часто имеет место полицитемия. Эпидемиологические данные показывают, что гиперкоагуляция и нарушения фибринолиза прямо взаимосвязаны с повышением МТ или отношения ОТ/ОБ. При Ож выше уровни фактора VII, фибриногена, плазминогена, ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1) и ряда других факторов, повышающих риск развития ССО [7]. Повышение содержания СЖК может привести к тромбозу за счет увеличения протеина С, активации ИАП-1 и/или усиления агрегации тромбоцитов. Продукция жировой тканью лептина или медиаторов воспаления повышает риск тромбоза [27]. Было установлено, что при андронидном типе Ож на фоне нарушения перекисного окисления липидов (ПОЛ) усиливается агрегация тромбоцитов, причем эти нарушения исчезают при снижении веса [10].

Активно изучалась связь между уровнем циркулирующего растворимого лиганда (CD40L) и усилением функции тромбоцитов. CD40L – тримерный, трансмембранный белок, принадлежащий семейству факторов некроза опухоли (ФНО), находящийся в неактивной форме в “отдыхающих” тромбоцитах. При активации тромбоцитов его выработка резко возрастает. Поэтому повышенный уровень CD40L является маркером активации тромбоцитов. При изучении взаимосвязи между Ож и циркулирующим

CD40L, а также эффект снижения веса на активацию тромбоцитов в проспективном когортном исследовании, оказалось что исходные уровни CD40L и 8-iso-PGF2α (маркер окисления липидов) были значительно выше у пациентов с Ож по сравнению с пациентами без Ож. ИМТ прямо коррелировал с уровнем CD40L и 8-iso-PGF2α. После 16 недель низкокалорийной диеты и снижения веса, уровни этих маркеров достоверно снижались [11].

**Маркеры воспаления.** Адипоциты являются источником воспалительных цитокинов: ФНО-α, интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ) и ИАП-1. Адипоциты висцерального жира синтезируют ФНО-α, который стимулирует ИЛ-6, мощный регулятор продукции веществ острой фазы воспаления, таких как СРБ, ИАП-1 и фибриноген. Фактически Ож можно рассматривать как состояние “хронического воспаления” [9]. Несомненно, что имеющаяся взаимосвязь между Ож и повышением риска ССО в значительной мере предопределяется высоким уровнем медиаторов воспаления.

### Антигипертензивная фармакотерапия

В настоящее время можно достаточно точно сформулировать требования к антигипертензивной терапии (АГТ) при Ож. Она должна обеспечивать:

- достижение целевого АД (чаще всего при комбинированной терапии) и улучшение прогноза (предупреждение конверсии в СД)
- уменьшение гиперволемии
- выраженная кардио-, нефро- и ангиопротекция
- стабилизация МТ
- коррекция метаболических нарушений
- снижение частоты эпизодов спонтанного ночного обструктивного апноэ
- уменьшение ИР
- снижение гиперактивации САС и РААС
- хорошая сочетаемость с терапией статинами (аторвастатином) и препаратами для снижения веса



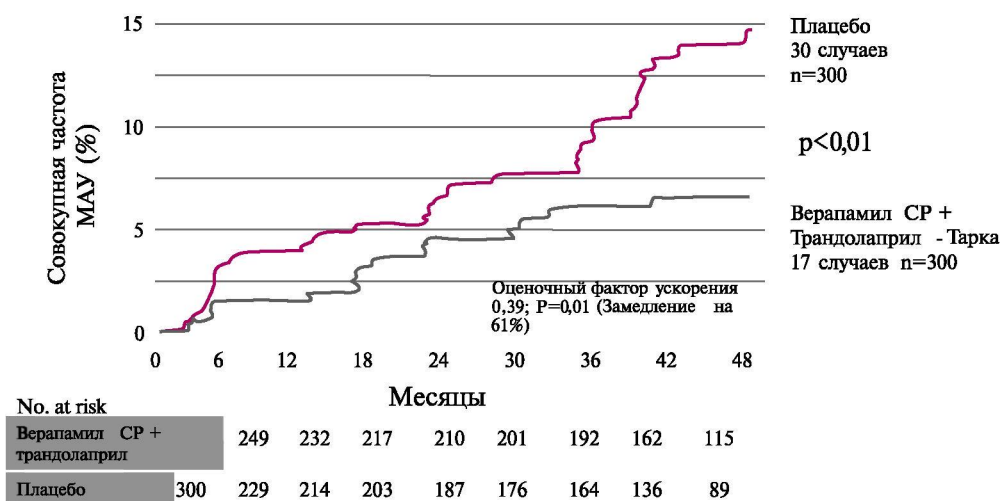


Рис. 4 Исследование Бенедикт: ТАРКА на 60% снижает риск развития МАУ (Ruggenenti P, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004; 351: 1941-51).

Естественно, что для практического врача очень важно знать, какие классы антигипертензивных препаратов (АГП) наиболее эффективны у пациентов с сочетанием АГ + Ож. Но парадоксальность ситуации заключается в том, что ни в одних международных и национальных рекомендациях не даны рекомендации по выбору лечения в этой клинической ситуации; естественно, что понятие МС не является синонимом Ож. Одним из объяснений этого пробела служит очень небольшое количество исследований по АГТ при Ож. Данные мета-анализа (рисунок 1) однозначно не идентифицируют выбора АГП для обсуждаемой клинической ситуации. Правда, они анализировали не антигипертензивную эффективность, а влияние АГП на вес пациентов.

Эти же авторы отметили существенную прибавку в весе пациентов при использовании пропранолола, атенолола и метопролола, что заставило говорить о возможном антилипидическом эффекте “старых”  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ).

Среди существующих исследований по АГТ при Ож наиболее значимыми являются следующие: **TROPHY (The Treatment in Obese Patients with Hypertension)**. Сравнение эффективности лизиноприла и гидрохлортиазида (Гхт) на протяжении 12 нед. лечения у 232 больных Ож + АГ с ИМТ 28–40 кг/м<sup>2</sup> у мужчин и 27–40 кг/м<sup>2</sup> 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 Гхт (12,5 мг/сут.) их было 29 % и 46 % респондеров на высокой дозе Гхт (50 мг/сут.). Естественно, что на последнем режиме терапии проявились негативные метаболические эффекты классического тиазидного диуретика (тД).

**CROSS study (Candesartan Role on Obesity and on Sympathetic System)**. Сравнение эффективности кандесартана (8–16 мг/сут.) и Гхт (25–50 мг/сут.) на протяжении 12 нед. лечения у 127 пациентов

с Ож + АГ (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) выявило одинаковый антигипертензивный эффект в группах. Однако снижение мышечной нервной симпатической активности было достоверным только в группе кандесартана 20,7 % ( $p < 0,05$ ) vs 3,1 % ( $p > 0,05$ ) на Гхт и повышение чувствительности к инсулину в группе кандесартана на 24,7 % ( $p < 0,05$ ) vs ее снижения в группе Гхт – на 9,2 % ( $p > 0,05$ ).

**SMOOTH (A comparison of Telmisartan plus HCTZ with amlodipine plus HCTZ in Older patients with predominantly Systolic hypertension)**. Сравнение эффективности комбинации телмисартан/Гхт (80/12,5 мг/сут.) vs валсартан/Гхт (160/12,5 мг/сут.) на протяжении 10 нед. лечения у 840 пациентов с Ож (ИМТ > 27 кг/м<sup>2</sup>) + АГ (САД 140–179 мм рт.ст. и ДАД 95–109 мм рт.ст.) выявило, что комбинация телмисартан/Гхт снижает САД и ДАД больше, чем валсартан/Гхт на 3,9 и 2,0 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ).

**Минотавр (Пациенты с Метаболическим сИнд-роМом – эффективность и переносимость Арифона Ретард в лечении АГ)**. На терапии атипичным Д индапамидом был достигнут целевой уровень АД в 64 % vs 41 % на обычной терапии, снижение веса через год на 3,2 кг vs 3,0 кг на обычной терапии и улучшение липидного спектра и гликемического профиля.

**Открытое многоцентровое исследование эффективности и безопасности трандолаприла у пациентов с АГ и избыточной МТ (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>)** 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 АГ и избыточной МТ в Турции. Такая высокая эффективность трандолаприла у этой категории пациентов может быть связана с его наиболее высокой липофильностью и продолжительностью антигипертензивного эффекта среди всех ингибиторов АПФ (ИАПФ).

**HOS (The Hypertension-Obesity-Sibutramine Study).** В этом многоцентровом, проспективном, двойном слепом, рандомизированом, плацебо-контролируемом исследовании участвовал 171 пациент в возрасте 20–65 лет с сочетанием Ож + АГ (ИМТ 27–45 кг/м<sup>2</sup> и САД 140–160 мм рт.ст. и/или ДАД 90–100 мм рт.ст.). После 2-недельного вводного периода (run-in period) пациенты были рандомизированы на один из трех вариантов комбинированной АГТ: фелодипин 5 мг/сут. / рамиприл 5 мг/сут. (n=57); верапамил 180 мг/сут. / трандолаприл 2 мг/сут. (n=55) и метопролола сукцинат 95 мг/сут. / Гхт 12,5 мг/сут. (n=59). В каждой из этих групп пациенты были рандомизированы в подгруппы, принимавшие сибутрамин (15 мг/сут.). Вне зависимости от варианта АГТ сибутрамин по сравнению с плацебо вызывал достоверно большее снижение МТ, ИМТ и ОТ. При этом уровни САД и ДАД при офисном измерении имели тенденцию к снижению, а уровень ДАД в ночные часы по данным суточного мониторирования АД – к повышению. Вместе с этим было установлено, что снижение МТ и степени висцерального Ож, улучшение показателей углеводного и липидного обменов связанное с приемом сибутрамина были минимальными в группе пациентов, находившихся на терапии метопрололом/Гхт 12,5 мг/сут. при сравнении с другими режимами АГТ.

Особенности патогенеза АГ при Ож определяют показания и противопоказания к назначению тех или иных классов АГП и отдельных их представителей с учетом положительных и негативных фармакодинамических эффектов (рисунок 2).

АГТ при сочетании АГ + Ож в настоящее время не основана на результатах крупных, рандомизированных, контролируемых исследований, проведенных именно в этой популяции больных, она в значительной мере носит эмпирический характер.

**Диуретики (Д).** Одним из основных механизмов повышения АД при АГ на фоне Ож является гиперволемия, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне ГИ и повышения сосудистого сопротивления. Поэтому Д могли бы стать одним из основных классов АГП, показанных при данной патологии [38]. Однако несомненные достоинства классических тД оказываются явно недостаточными для того, чтобы компенсировать их негативные влияния, прежде всего метаболические эффекты – гипокалиемию, ухудшение углеводного, липидного и пуринового обменов. Согласно результатам клинических наблюдений, все тД ухудшают углеводный обмен, даже в дозе 12,5 мг/сут. При этом, чем выше исходный уровень гликемии, тем в большей степени он повышается на фоне их приема. У лиц молодого возраста НТГ развивается, в среднем, через 5 лет непрерывного приема тД, а у лиц пожилого возраста – через 1–2 года после начала их применения. В случае

сопутствующего СД показатели гликемического контроля ухудшаются уже в течение первых нескольких дней от начала приема тД. Помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен тД могут оказывать негативное действие на липидный и пуриновый обмены.

**β-АБ.** Повышение активности САС у пациентов с Ож диктует необходимость применения β-АБ для нормализации АД у этой категории пациентов. Однако неселективные β-АБ (атенолол, пропранолол) негативно влияют на углеводный и липидный обмены; β-АБ, в т.ч. селективные β<sub>1</sub>-АБ в высоких дозах, блокируя β-адренорецепторы поджелудочной железы тормозят высвобождение инсулина. β-АБ вызывают развитие НТГ и прибавку в весе, поэтому их использование при неосложненной АГ + Ож не рекомендуется в качестве первой линии терапии [45]. Однако эта группа препаратов может применяться при Ож + АГ в тех случаях, когда не удается добиться целевого уровня АД из-за выраженной активации САС и тахикардии [34,54].

Среди β-АБ препаратами выбора для коррекции АД при Ож являются карведилол и небиволол.

**Антагонисты кальция (АК).** В этой группе выделяют дигидропиридиновые (нифедипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин) и недигидропиридиновые (верапамил и дилтиазем) АК. Представители первой группы на фоне снижения АД, развивающегося за счет периферической вазодилатации, могут увеличивать ЧСС и способствовать активации СНС. Представители второй группы, сохраняя выраженную антигипертензивную активность, обладают менее выраженным периферическим вазодилатирующим действием, чем дигидропиридиновые АК. Более того, верапамил способен уменьшать ЧСС (за счет подавления активности автоматизма синусового узла) и уменьшать активность САС (результаты исследования VAMPHYRE (Verapamil and Amlodipine on autonomic function in Patients with Hypertension at Rest and during Exercise), что важно для пациентов с Ож. Необходимо отметить, что по данным многих крупных исследований АК достоверно снижают число новых случаев СД: INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study), INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), способны уменьшать ГЛЖ и обладают антисклеротическим эффектом: VHAS (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study).

В целом самостоятельная роль АК в лечении АГ на фоне Ож требует дальнейшего изучения [34,43].

**ИАПФ.** Препаратами выбора для лечения АГ у больных с Ож являются ИАПФ, т.к. они метаболически нейтральны, снижают риск развития СД: ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial),



НОРЕ (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) и обладают мощной кардио-, ангио- и нефропротекцией. Трандолаприл, благодаря своим высоким липофильности и афинности к АПФ плазмы и тканей способен существенно снижать ИР. ИАПФ, блокируя синтез АТ II, улучшают секрецию эндотелием NO и подавляют секрецию ЭТ-I, что приводит к нормализации сосудистого тонуса. Этот класс препаратов наиболее эффективен в профилактике и лечении протеинурии, которая ответственна за неизбежное прогрессирование нарушения функции почек, обусловленное Ож +АГ. Очень важно, что этот класс препаратов может быть наиболее эффективным в профилактике и лечении эксцентрической ГЛЖ и диастолической дисфункции. При этом низкие дозы ИАПФ оказываются более эффективными, чем любые дозы тД [38,54,55].

**Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II).** Т.к. действие класса препаратов связано с подавлением активности РАС, они имеют много общих черт с ИАПФ (наличие выраженных кардио-, ангио- и нефропротективных свойств), и по данным некоторых авторов обладают лучшей переносимостью.

Липофильные АРА II (телмисартан, ирбесартан) способны улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен. В исследовании ALPINE (Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden Efficacy evaluation) назначение кандесартана больным АГ в сравнении с терапией β-АБ атенололом было метаболически нейтральным и достоверно реже приводило к возникновению МС и СД. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) и других назначение АРА достоверно уменьшало риск развития СД-2.

**Агонисты имидазолиновых рецепторов.** Предпосылкой к назначению агонистов I<sub>2</sub>-имидазолиновых рецепторов (АИР) пациентам с Ож и АГ является их способность улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. При этом по данным Российского многоцентрового исследования АЛМАЗ у больных с МС терапия моксонидином достоверно улучшала показатели липидного и углеводного обменов, чувствительность тканей к инсулину, способствовала снижению МТ и уровня лептина в крови, улучшала функцию эндотелия сосудов. Причем эти положительные изменения были сопоставимы по своей выраженности с терапией метформинном.

**α-АБ.** α-АБ сохраняют свой терапевтический потенциал, несмотря на результаты исследования ALLHAT, при лечении АГ у больных с Ож, благодаря своей способности уменьшать ИР, улучшать углеводный и липидный обмены, оказывать положительное влияние на почечную гемодинамику.

Однако применение должно ограничиваться только использованием в комбинации с другими АГП.

### **Комбинированная антигипертензивная терапия**

Комбинированная АГТ показана большинству пациентов с сочетанием АГ + Ож, т. к. только она может реально обеспечить достижение целевого АД и хорошую органопротекцию у этой проблемной группы больных. Однако выбор наиболее оптимальной комбинации в настоящее время достаточно сложен, учитывая сопутствующие нарушения углеводного и липидного обменов. Результаты ряда крупных клинических исследований: ASCOT, ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), STAR (The Study of Trandolapril/Verapamil SR And Insulin Resistance), HOS Study (Hypertension-Obesity Siburtamine Study) указывают на то, что из всех рациональных комбинаций наиболее предпочтительной является комбинация ИАПФ с АК, т. к. она обладает наиболее выраженным положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обменов, снижает риск развития СД-2, улучшает эластичность крупных сосудов и функцию эндотелия, а также является идеальной основой для комбинирования с аторвастатином. Категорически не рекомендуется использовать у этой категории пациентов комбинацию β-АБ и классического тД в связи с наличием у них выраженного негативного влияния на обмен глюкозы и липидов. Если все-таки возникает необходимость в такой комбинации, то в нее должны входить бисопролол, или карведилол, или небиволол в сочетании с индапамидом.

До недавнего времени одной из наиболее популярных и патогенетически обоснованных комбинаций, применяющихся в т.ч. для лечения больных АГ + Ож была комбинация тД и ИАПФ или АРА II. Считали, что они способны в значительной степени нивелировать негативные метаболические эффекты тД. Однако данные последних исследований (ACCOMPLISH, STAR, HOS) убедительно опровергают это.

Наиболее удачной фиксированной комбинацией для лечения больных АГ + Ож является Тарка (ЭББОТ, США), в состав которой входят ИАПФ с высоким индексом липофильности — трандолаприл и недигидропиридиновый АК — верапамил SR.

**HOS Study** является уникальным исследованием, поскольку в нем оценивалась антигипертензивная активность различных комбинаций АГП: фелодипин 5 мг/рамиприл 5 мг (n=57); верапамил 180 мг/трандолаприл 2 мг (Тарка), (n=55); метопролол 95 мг/Гхт 12,5 мг (n=59); на протяжении 16 нед. лечения на фоне терапии сибутрамином (Меридиа, 15 мг/сут.) у пациентов с Ож. Было показано, что



первые две комбинации оказываются наиболее эффективными, особенно по коррекции сопутствующих Ож нарушений липидного и углеводного обмена (рисунок 3). Это полностью согласуется с результатами завершившегося в 2006 г исследования STAR, в котором было установлено, что применение на протяжении 1 года комбинации лозартан + Гхт (100 мг/25 мг) усугубляет НТГ и повышает уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у 240 больных АГ + МС в отличие от полностью метаболически нейтральной комбинации трандолаприл + верапамил СР (4 мг/240 мг) (рисунок 4) и исследования ACCOMPLISH, в котором ~ 12 тыс. пациентов с АГ высокого риска находились на лечении комбинациями беназеприл + амлодипин (40/10 мг) или беназеприл + Гхт (40/12,5–25 мг) на протяжении ~ 5 лет. Авторы исследования показали, что комбинация ИАПФ с амлодипином достоверно лучше влияет на большинство конечных точек, чем комбинация с Гхт.

В исследовании TRAVEND (Effect of two antihypertensive combination on metabolic control in type 2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized double-blind study) сравнивалась эффективность Тарки и комбинации эналаприл + Гхт. Прием тиазид-содержащей комбинации привел к повышению уровня HbA1c и глюкозы крови. К тому же были обнаружены изменения липидного профиля (увеличился уровень общего холестерина, триглицеридов, снизились показатели липопротеидов высокой плотности). С другой стороны, в группе пациентов, получавших Тарку, отсутствовали изменения лабораторных показателей, что позволяет

расценивать этот препарат как метаболически нейтральный.

Очень важным аргументом в пользу более широкого назначения Тарки при сочетании АГ + Ож и поражения почек являются результаты исследования BENEDICT (BERgamo NEphrologic DIabetic Complications Trial), одной из целей которого было предотвращение развития МАУ у больных СД-2 и нормальной экскрецией альбумина с мочой.

Показано, что при режиме терапии с использованием ИАПФ трандолаприла существенно снижается риск развития МАУ на протяжении 3,6 лет на 56 % ( $p < 0,05$ ) при сравнении с другими вариантами лечения. Комбинация трандолаприл + верапамил СР (Тарка) снижала риск прогрессирования ренального континуума на 61 % ( $p < 0,05$ ) (рисунок 5). Только в группе пациентов, получавших комбинированную АГТ, отсутствовали летальные исходы, обусловленные кардиальной патологией, в то время как при монотерапии они имели место.

В целом анализ имеющейся литературы указывает на то, что ИАПФ или АРА II должны быть обязательным компонентом АГТ при сочетании АГ + Ож. В качестве второго препарата наиболее рациональным выглядит выбор недигидропиридинового АК – верапамила СР, способного предотвращать развитие атеросклероза и снижающего активность СНС, поскольку эти изменения встречаются у большинства пациентов с избыточной МТ. Но для разрыва “порочного” круга АГ + Ож практически все пациенты нуждаются в комбинированной АГТ на фоне назначения препаратов для снижения МТ.

## Литература

1. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM): prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary artery disease. *Am Heart J* 1989; 1116: 1713–24.
2. Basa S, Folliguet T, Anselmo M, et al. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum. *Cardiovasc Surg* 1994; 2: 229–30.
3. Bergman RN, Van Citters GW, Mittelman SD, et al. Central role of adipocyte in the metabolic syndrome. *J Invest Med* 2001; 49: 119–26.
4. Bharati S, Lev M. Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. *Am Heart J* 1995; 129: 273–81.
5. Bloomfield GL, Sugeran HJ, Blocher CR, et al. Chronically increased intra-abdominal pressure produced systemic hypertension in dogs. *Intl J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 819–24.
6. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO III, Panza JA. Increased activity of endogenous endothelin in patients with hypercholesterolemia. *JACC* 2000; 36(5): 1483–8.
7. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease factors among men. *Atherosclerosis* 2001; 157: 495–503.
8. Cooper R, McFarlane Anderson N, Bennett FI, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 107–11.
9. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953–66.
10. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidative stress. *JAMA* 2002; 288: 2008–14.
11. Desideri G, Ferri C. Effects of obesity and weight loss on soluble CD 40L levels. *JAMA* 2003; 289: 1781–2.
12. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Serenelli M, et al. Low calorie diet enhances renal, hemodynamic, and humoral effects of exogenous atrial natriuretic peptide in obese hypertensives. *Hypertension* 1999; 33: 658–62.
13. Drenick EJ, Bale GS, Seltzer F, Johnson DG. Excessive mortality and cause of death in morbidly obese men. *JAMA* 1980; 243: 443–5.
14. Dufrou J, Virmani R, Rabin J, et al. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. *Am Heart J* 1995; 130: 306–13.
15. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000; 105: 1827–32.
16. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 99S-105S.
17. Frohlich ED, Epstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 998–1008.
18. 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: 1115–20.
19. Granger JP, West D, Scott J. Abnormal pressure natriuresis in the dog model of obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 18–11.



20. Grassi G, Seravalle G, Columbo M, et al. Body weight reduction sympathetic nerve traffic and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97: 2037–42.
21. Gupta AK, Clark RV, Kirchner KA. Effects of insulin on renal sodium excretion. *Hypertension* 1992; 19(Suppl 1): 178–82.
22. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 49S–55.
23. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, et al. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 65–9.
24. Hildebrandt DA, Mizelle HL, Brands MW, Hall JE. Systemic hemodynamic actions of long-term intravertebral angiotensin II infusion. *FASEB* 1993; 7J: A405.
25. Jacobs DB, Sowers JR, Hmeidan A, et al. Effects of weight reduction on cellular cation metabolism and vascular resistance. *Hypertension* 1993; 21: 308–14.
26. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305–13.
27. Konstantinides S, Schafer K, Loskutoff DJ. The prothrombotic effects of leptin— possible implications for the risk of cardiovascular disease in obesity. *Ann NY Acad Sci* 2001; 947: 134–41.
28. Kuo J, Jones OB, Hall JE. Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. *Hypertension* 2001; 37: 670–6.
29. 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: 1844–52.
30. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49: 293–7.
31. Licata G, Scaglione, Capuana G, et al. Hypertension in obese subjects: distinct hypertensive subgroup. *J Hum Hypertens* 1990; 4: 37–41.
32. Lu H, Duanmu Z, Houck C, et al. Obesity due to high fat diet decreases the sympathetic nervous and cardiovascular responses to intracerebroventricular leptin in rats. *Brain Res Bull* 1998; 47: 331–5.
33. Mansuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension* 2000; 35: 1135–40.
34. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, et al. Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. *Am J Hypertens* 2001; 14: 530–8.
35. Messerli FH, Sundgard-Riiske K, Reisin E, et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1998; 99: 757–61.
36. Okosun ISA, Choi S, Dent MM, et al. Abdominal obesity defined as a larger than expected girth is associated with racial/ethnic differences in the risk of hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 307–12.
37. Reisin E, Azars S, DeBoisblanc BP, et al. Low calorie unrestricted protein diet attenuates renal injury in hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 21: 971–4.
38. Reisin E, Weir MR, Falkner B, et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial: Treatment in Obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension* 1997; 30: 140–5.
39. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, et al. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension, relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension* 1997; 30: 654–9.
40. Rocchini AP, Mao HZ, Babu K, et al. Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs. *Hypertension* 33; 1999: 548–53.
41. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1125–33.
42. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Salvi F, et al. A novel promoter variant of the natriuretic peptide clearance receptor gene is associated with lower atrial natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17: 1301–5.
43. Schmieder RE, Gatzka C, Schachinger H, et al. Obesity as a determinant to antihypertensive treatment. *Br Med J* 1993; 307: 537–40.
44. Schmieder RE, Messerli FH. Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients? *Circulation* 1993; 87: 1482–8.
45. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–4.
46. Shek EW, Kim PK, Hall JE. Adrenergic blockade prevents leptin-induced hypertension. *FASEB* 1999; J13: A456.
47. Simon G, Devereux RB, Roman MJ Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension*, 1994, 23:600–6
48. Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM Fatty acids enhance vascular  $\alpha$ -adrenergic sensitivity. *Hypertension* 1995; 25: 774–8.
49. Stern JS, Gades MD, Wheeldon CM, et al. Calorie restriction in obesity: prevention of kidney disease in rodents. *J Nutr* 2001; 131: 913S–7.
50. Sundquist J, Winkeby MA, Pudarc S. Cardiovascular disease risk factors among older black, Mexican-American, and white women and men: an analysis of NHANES III, 1988–1994. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 109–16.
51. Tuck ML, Sowers J, Domfield L, et al. The effect of weight reduction on blood pressure plasma renin activity and plasma aldosterone level in obese patients. *N Engl J Med* 1981; 304: 930–3.
52. VanHeek M, Comptom DS, France CF, et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest* 1997; 99: 385–90.
53. Weyer C, Pratley RE, Snitker, et al. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure. *Hypertension* 2000; 36: 531–7.
54. Wofford MR, Anderson DC, Brown CA, et al. Antihypertensive effect of alpha and beta adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2001; 14: 694–8.
55. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
56. Zhang R, Reisin E. Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal systems. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1308–14.
57. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибитором АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертензией (ЭКО). *Артер гипертензия* 2003; 9(6): 196–9.
58. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамиды при лечении метаболического синдрома. *Cons med* 2006; 8(5): 46–50.
59. Недогада С.В., Барыкина И.Н., Брель У.А., Чаляби Т.А. Возможность коррекции Равелом СР факторов риска при артериальной гипертензии на фоне ожирения. *Cons med. Приложение “Системные гипертензии”* 2007; 1: 14–8.
60. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов. *Кардиоваск тер профил* 2006; 2: 81–8.

Поступила 12/08–2008