

## Антигипертензивная терапия у тучных больных артериальной гипертензией

О.М. Драпкина\*, Ю.В. Дуболазова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

## Antihypertensive therapy in obese patients with arterial hypertension

O.M. Drapkina\*, Yu.V. Dubolazova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Ожирение (Ож) – один из основных факторов риска развития артериальной гипертензии (АГ). Клиницистам все чаще приходится лечить пациентов, страдающих АГ и Ож. Возникает нелегкая задача выбора антигипертензивной терапии, которая наряду с эффективным контролем артериального давления обладала бы нефро- и кардиопротективными эффектами, а также была метаболически нейтральной. В настоящее время доступна фиксированная комбинация двух классов лекарственных средств, удовлетворяющих таким требованиям – это препарат, сочетающий в себе недигидропиридиновый антагонист кальция верапамил в ретардной форме и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента трандолаприл. Такая комбинация может быть препаратом выбора у пациентов с АГ, Ож, сахарным диабетом и нефропатией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, комбинированное лечение.

Obesity (O) is one of the main risk factors of arterial hypertension (AH). Clinicians face increasing numbers of patients with a combination of AH and O and the problem of correct choice of antihypertensive therapy, which should effectively control blood pressure, provide cardio- and nephroprotection, and be metabolically neutral. At the present, a fixed-dose combined medication is available, which has all the characteristics required – a combination of a non-dihydropyridine calcium antagonist verapamil in its retard form and an ACE inhibitor trandolapril. This combination could be a medication of choice in patients with AH, O, diabetes mellitus and nephropathy.

**Key words:** Arterial hypertension, obesity, combined therapy.

### Введение

Французский мыслитель эпохи Просвещения, философ Жан-Жак Руссо в середине XVIII века писал: “Большая часть болезней наших – это дело наших собственных рук; мы могли бы почти всех их избежать, если бы сохранили образ жизни простой, однообразный и уединенный, который предписан нам был природою”. К сожалению, за последние 300 лет человечество, наряду с обретением всех “благ цивилизации”, столкнулось с ростом числа заболеваний, возникновению и прогрессированию которых способствует нынешний образ жизни людей в развитых странах мира.

Одной из приобретенных в век комфорта социальных проблем, влияющих на здоровье, является ожирение (Ож). Распространенность этого явления в мире постепенно приобретает масштабы эпидемии. По данным ВОЗ за последние два десятилетия

она утроилась, и, если не принять мер, по имеющимся оценкам, к 2010г в Европейском регионе ВОЗ Ож будут страдать ~ 150 млн. взрослых (20% населения) и 15 млн. детей и подростков [1]. В США 46% населения имеет избыточный вес; в России избыточную массу тела (МТ) имеет ~ 35% взрослого населения.

Для многих избыточная МТ – всего лишь несоответствие “стандартам” красоты. Хотя эти самые “стандарты” для каждого человека и каждого времени свои. Например, в эпоху Возрождения было совсем иное понимание красоты: вместо тонких, стройных фигур в почете были пышные формы, могучие тела с широкими бедрами, с роскошной полнотой шеи и плеч.

Почему столько внимания уделяется проблеме лишнего веса? Является ли это всего лишь стремлением к достижению “идеалов” красоты, или

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: drapkina@mail.magelan.ru

[Драпкина О.М. (\*контактное лицо) – заведующая отделением кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х.Василенко, Дуболазова Ю.В. – клинический ординатор клиники].

Ож представляет собой более серьезную проблему для человечества? Чем грозит избыточный вес здоровью современного человека?

### Ожирение и артериальная гипертензия

В настоящее время доказано, что Ож служит одним из основных факторов риска (ФР) развития артериальной гипертензии (АГ), которая может приводить к развитию таких грозных осложнений как инсульт и инфаркт миокарда (ИМ). По данным Фремингемского исследования АГ сочетается с Ож у 70% мужчин и 61% женщин. На каждые лишние 4,5 кг среднее систолическое артериальное давление (САД) повышается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. у женщин, а увеличение МТ на 5% увеличивает риск возникновения АГ в течение 4 лет на 30% [2,3].

Неслучайно в последние годы появился термин “гипертензия, индуцированная ожирением”. Клиницистам все чаще приходится сталкиваться с этим явлением. Возникает вопрос о выборе тактики ведения и подборе эффективной антигипертензивной терапии (АГТ) таким пациентам.

### Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии

Согласно рекомендациям по лечению АГ Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2007 у большинства больных необходимо применение более одного антигипертензивного препарата (АГП) [4]. Комбинация двух препаратов предпочтительнее в качестве первой ступени у лиц со II, III степенями повышения АД и высоким или очень высоким суммарным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Использование  $\geq 2$  АГП с комплементарными механизмами действия является более эффективным и позволяет добиться целевых значений АД у большего числа пациентов в более короткие сроки [4,5]. Фиксированная комбинация двух АГП позволяет упростить схему лечения и повысить приверженность больного терапии. Преимуществом комбинированной терапии выступает возможность назначения более низких доз каждого из препаратов, что ведет к меньшему числу побочных эффектов, по сравнению с терапией в полной дозе [4].

В Европейских рекомендациях по лечению АГ рациональными считаются следующие комбинации: диуретик (Д) / ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), Д / антагонист рецепторов к ангиотензину (АРА), антагонист кальция (АК)/ИАПФ, АК/АРА, АК/Д,  $\beta$ -адреноблокатор ( $\beta$ -АБ) / дигидропиридиновый АК [4].

Комбинация АК / ИАПФ считается одной из наиболее органопротективных. Применение такого сочетания препаратов способствует улучшению функции эндотелия, уменьшению частоты развития метаболических осложнений [4,5].

В России представителем фиксированной комбинации ИАПФ / АК является препарат Тарка (ЭББОТ, США). В его состав входит недигидропиридиновый АК (ндАК) верапамил в ретардной форме и ИАПФ трандолаприл. Компоненты, входящие в состав препарата, являются наиболее длительно действующими в своих классах; это позволяет принимать препарат один раз в сутки. Еще одним преимуществом Тарки служит ее влияние на симпатическую нервную систему (СНС) [6], т. к. она снижает активность СНС. Известно, что у каждого третьего больного АГ имеет место гиперсимпатикотония [6].

Трандолаприл – это пролекарство, активный метаболит которого в 8 раз сильнее ингибирует циркулирующий и тканевой АПФ [5]. Это в свою очередь приводит к торможению превращения ангиотензина I в ангиотензин II, основными эффектами которого является усиление вазоконстрикции, увеличение секреции альдостерона и повышение уровня ренина в плазме. Трандолаприл, главным образом, действует через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, однако эффективность его сохраняется и при АГ с низким уровнем ренина [5].

Верапамил – АК L-типа, фармакологическое действие которого осуществляется посредством блокады поступления кальция через кальциевые каналы. Это ведет к дилатации периферических сосудов, таким образом, уменьшая периферическое сосудистое сопротивление и АД.

### Антигипертензивная терапия у пациентов с метаболическим синдромом

Эффективный контроль уровня АД и применение ИАПФ – ключевые компоненты кардиоваскулярного и ренопротективного лечения у пациентов с метаболическим синдромом (МС). Комбинация ИАПФ / ндАК может помочь в достижении оптимального контроля АД и ограничить необходимость в сопутствующем приеме АГП, которые могут отрицательно влиять на метаболизм.

Исследование STAR (Study of Trandolapril-Verapamil And Insulin Resistance) посвящено изучению метаболических эффектов комбинации трандолаприла / верапамила СР у больных АГ + МС в сравнении с комбинацией АРА / Д – лозартан 50 мг/сут. / гидрохлоротиазид (Гхт) 12,5 мг/сут. [7]. В исследование были включены 240 пациентов. К моменту окончания исследования не было обнаружено значимой разницы в величинах САД и диастолического АД (ДАД) в обеих группах ( $p=0,179$ ,  $p=0,605$ , соответственно), а также частоты сердечных сокращений ( $p=0,457$ ) [7]. Увеличение содержания глюкозы при проведении орального глюкозотолерантного теста наблюдалось в группе лозартан / Гхт, в то время как в группе верапамил СР/трандолаприл их не было [7]. Разница между двумя группами составляла  $1,0 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) на 12-й

неделе и  $1,6 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) на 52-й неделе терапии [7]. При лечении комбинацией верапамила СР/трандолаприл реже развивались новые случаи сахарного диабета типа 2 (СД-2), чем при применении комбинации АРА / Д [7]. По данным этого исследования сочетание Д даже с такими метаболически нейтральными препаратами, как АРА, не улучшает “метаболическую ситуацию” [7]. Применение комбинации лозартан / Гхт усугубляло нарушение толерантности к глюкозе и повышало уровень гликированного гемоглобина у больных АГ + МС в отличие от полностью метаболически нейтральной комбинации трандолаприл / верапамил СР (Тарка) [7].

Нередко пациенты с Ож принимают препараты, способствующие снижению МТ. При одновременном приеме сибутрамина и комбинации верапамила СР/трандолаприла значительно снижается АД, улучшаются антропометрические показатели и метаболические параметры. Прием сибутрамина не влияет на степень снижения АД при приеме верапамила СР/трандолаприла [8].

### Нефропротективное действие комбинации верапамил СР/трандолаприл

Важным фактором развития ССО служит нарушение функции почек. АГ в настоящее время сохраняет лидирующее место среди причин почечной дисфункции.

Известно, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин в течение  $\sim 14$  лет наблюдения регистрируется у 14,6% пациентов, страдающих АГ [9]. Уменьшение величины клиренса эндогенного креатинина на одно стандартное отклонение сопряжено с повышением риска гипертрофии левого желудочка и атеросклеротического поражения сонных артерий (СА) на 43% [9]. Незначительное повышение креатинина сыворотки – 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл) у мужчин, 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) у женщин, СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или микроальбуминурия (МАУ) позволяют судить о пациенте как имеющем высокий риск развития ССО [10,11].

Повышение креатинина сыворотки  $> 133$  мкмоль/л (1,5 мг/дл) у мужчин,  $> 124$  мкмоль/л (1,4 мг/дл) у женщин, снижение СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или протеинурия свидетельствуют об очень высоком риске развития ССО [9].

Вероятность появления МАУ у лиц с высоким нормальным АД увеличивается в 2,13 раза по сравнению со строго нормотензивными. А увеличение среднего АД на 10 мм рт.ст. повышает риск возникновения МАУ в 1,41 раза, САД – в 1,27 раза, ДАД – в 1,29 раза [9]. Именно повышение АД, особенно САД, является одной из наиболее значимых в популяции причин, обуславливающих возникновение МАУ и дальнейшее ухудшение функции почек.

На предотвращение или уменьшение протеи-

нурии и сохранение нормальной функции почек должна быть ориентирована АГТ, если сослаться на высказывание римского поэта Овидия: “Если болезнь не захвачена в начале, то запоздалые средства бесполезны”.

Уменьшение протеинурии ассоциируется со снижением числа сердечно-сосудистых событий. Комплементарное фармакологическое действие ИАПФ / АК на приносящие и выносящие артериолы положительно влияют на гломерулярную функцию. Одновременно активизируется дополнительное уменьшение реабсорбции натрия посредством ингибирования секреции альдостерона и прямого действия на почечные каналы [5].

По результатам исследований AASK (African-American Study of Kidney Disease) и IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), дигидропиридиновый АК амлодипин не в состоянии остановить или замедлять ухудшение функции почек или уменьшать протеинурию у больных АГ по сравнению с АРА [12]. Однако в нескольких менее широкомасштабных длительных клинических исследованиях с применением ндАК продемонстрировано снижение протеинурии и замедление уменьшения СКФ, но только не в далеко зашедших стадиях нарушения функции почек [12].

Обзор 28 рандомизированных исследований, оценивающих ренальные исходы у пациентов с СД или без, выявил одинаковую эффективность снижения АД на фоне применения дигидропиридиновых АК и ндАК, но различное действие двух подклассов АК на протеинурию [12]. Оцениваемой первичной конечной точкой был процент изменения протеинурии, по сравнению с исходным значением, у пациентов, леченных одним из подклассов АК. Проанализированы данные АД ( $n=1338$ ) и результаты исследования функции почек ( $n=510$ ). Выявлены различия в снижении протеинурии: +2% при назначении дигидропиридиновых АК vs -30% при ндАК ( $p=0,01$ ) [12]. После поправки на АД, величину выборки и продолжительность исследования сохранялась тенденция в пользу снижения протеинурии на фоне применения ндАК [12]. Эти данные имеют большое значение, т. к. результаты исследования AASK показали, что снижение протеинурии  $>50\%$  от исходного на протяжении 6 мес. лечения ассоциируется со значительно более низкой 5-летней частотой возникновения конечной стадии заболевания почек у пациентов с их недиабетическим поражением [12].

Объяснение различий во влиянии на протеинурию внутри одного класса препаратов исходит из исследований на животных моделях, у которых дигидропиридиновые агенты ингибируют способность почек к ауторегуляции посредством воздействия на афферентные артериолы [12]. В результате, непосредственная передача системного давления (гемодинамическая нагрузка) может приводить

к клубочковой гипертензии, которая в свою очередь способствует повреждению эндотелия, фиброзу, повышенной фильтрации белка и альбуминурии. НдАК, в отличие от дигидропиридиновых, не препятствуют в такой степени гломерулярной ауторегуляции. НдАК уменьшают клубочковую проницаемость в большей степени, чем дигидропиридиновые [12]. Это было доказано в двух различных проспективных исследованиях, одно из которых проведено на фоне терапии ИАПФ. В обоих исследованиях дигидропиридиновый АК повышал клубочковую проницаемость и значительно меньше снижал протеинурию по сравнению с ндАК [12].

Выраженное нефропротективное действие и способность предотвращать МАУ во многих крупных исследованиях доказали ИАПФ [5]. Снижение АД на фоне приема ИАПФ или АРА ассоциируется с уменьшением протеинурии и замедлением прогрессирования нефропатии у пациентов с хронической почечной недостаточностью [12].

Именно поэтому применение комбинации ндАК / ИАПФ предпочтительно как у пациентов с протеинурией >300 мг/дл, так и у пациентов с нормальной функцией почек.

Сравнительные исследования показали, что среднедозовая комбинация верапамила СР/трандолаприла является хорошей альтернативой комбинации, содержащей тиазидный Д или β-АБ для длительного лечения пациентов с АГ, которым показана комбинированная терапия. Применение комбинации ИАПФ / ндАК уменьшает протеинурию в большей степени, чем применение каждого компонента в отдельности [13]. Переносимость лечения больными, лечившимися верапамилем СР/трандолаприл, была лучше, чем больными, в лечении которых изначально присутствовал атенолол [14].

Для оценки способности ИАПФ и ндАК по отдельности или в комбинации предотвращать МАУ у пациентов с АГ + СД-2 и нормальной экскрецией альбумина с мочой выполнено мультицентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) [15]. В исследование включены 1204 пациента, принимавших в течение, по крайней мере, 3 лет трандолаприл в дозе 2 мг/сут. в комбинации с верапамилем в форме замедленного высвобождения, в дозе 180 мг/сут.; только трандолаприл – 2 мг/сут., только верапамил в форме замедленного высвобождения, 240 мг/сут., или плацебо [15]. Целевой уровень АД 120/80 мм рт.ст.

Первичной конечной точкой было развитие персистирующей МАУ – ночная экскреция альбумина ≥ 20 мг при двух последовательных визитах. Результаты исследования показали, что комбинация трандолаприла верапамила достоверно замедляет возникновение МАУ по сравнению с плацебо ( $p=0,01$ ) [15]. Персистирующая МАУ развилась у 17 из 300 пациентов, лечившихся трандолаприлом / верапамилем, а в

группе, получающих плацебо, у 30 из 300 пациентов. Прием только трандолаприла достоверно замедляет возникновение МАУ ( $p=0,01$ ) по сравнению с плацебо [15]. Как в группе трандолаприл / верапамил СР, так и в группе одного трандолаприла достигнуты целевые значения АД. Различия достоверны ( $p\leq 0,002$ ) для САД и ДАД между группами трандолаприл / верапамил или трандолаприла по сравнению с плацебо [15].

Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют о том, что лечение АГ комбинацией трандолаприл / верапамил достоверно снижает частоту МАУ у пациентов с СД-2 и нормальной экскрецией альбумина с мочой по сравнению с плацебо.

Предотвращение (или замедление возникновения) МАУ – ключевая мишень в ренопротекции, и возможно, в кардиопротекции. У пациентов с АГ, СД-2, нормальной или нарушенной функцией почек применение фиксированной комбинации Тарка, в состав которой входит ИАПФ может быть средством выбора для эффективного контроля АД. Преимуществом данной комбинации над другими препаратами является защита почек, препятствующая развитию МАУ, которая является ведущим ФР ССО и смерти в этой популяции пациентов.

## Заключение

Применение комбинированного препарата Тарка (верапамил СР/трандолаприл 180/2 мг) обеспечивает лучший антигипертензивный эффект по сравнению с монотерапией и эквивалентными дозами каждого компонента в отдельности [16–18].

Комбинированная терапия верапамилем СР/трандолаприлом значительно уменьшает смертность, риск повторного ИМ, частоту повторных госпитализаций вследствие застойной сердечной недостаточности (СН) [14,16]. У пациентов с АГ + СД прием верапамила СР/трандолаприла не оказывает негативного действия на метаболизм глюкозы и липидов. По данным различных исследований входящий в состав препарата ИАПФ улучшает чувствительность тканей к инсулину [7,14,16].

Тарка обладает выраженным нефропротективным действием [15]. Применение этой комбинации препаратов достоверно замедляет возникновение МАУ, что способствует снижению риска ССО, смертности у пациентов с СД-2 [15]. Метаболически нейтральная комбинация предпочтительна у пациентов с МС, у которых необходимо избегать назначения фиксированных комбинаций, содержащих тиазидный Д [7,16,19]. Фиксированная комбинация эффективна и безопасна у пожилых пациентов [16].

Возможно, что своевременный подбор эффективных АГП, нефро- и кардиопротективной терапии позволит сделать пациента, пришедшего на прием к врачу более удовлетворенным и счастливым в собственных глазах и глазах окружающих, т. к. “Девять десятых нашего счастья зависит от здоровья” (А.Шопенгауэр).

## Литература

1. www.euro.who.int/obesity
2. Haftenberger M, Lahmann P, Panico S, et al. Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Pub Health Nutr* 2002; 5: 1147–62.
3. Kim MH. Prevalence of the Metabolic Syndrome and its Association with Cardiovascular Diseases in Korea. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 195–201.
4. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии и Европейского Общества Кардиологов 2007г.
5. Sharma SK, Ruggenenti P, Remuzzi G. Managing hypertension in diabetic patients – focus on trandolapril/verapamil combination. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(4): 453–65.
6. Маколкин В.И. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на сочетание антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента. www.medi.ru
7. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al.; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2592–7.
8. Nakou E, Filippatos TD, Liberopoulos EN, et al. Effects of sibutramine plus verapamil sustained release/trandolapril combination on blood pressure and metabolic variables in obese hypertensive patients. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(10): 1629–39.
9. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Основные положения Проекта Рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или повышенным риском их развития. *Кардиоваск тер профил* 2008; 7(4): 8–20.
10. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваск тер профил* 2004; 4 (Приложение).
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
12. Sandeep N, Pepine CJ, Bakris GL. Calcium Antagonists: Effects on Cardio-Renal Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2005; 46(4): 637–42.
13. Widimský J. The fixed combination of verapamil SR/trandolapril. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1(3): 515–35.
14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805–16.
15. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al., for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2004; 351(19):1941–51.
16. Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD, et al.; INVEST Investigators. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. *Am Heart J* 2008; 156(2): 241–7.
17. Widimský J. The fixed combination of verapamil SR/trandolapril. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1(3): 515–35.
18. Karlberg BE, Andrup M, Odén A. Efficacy and safety of a new long-acting drug combination, trandolapril/verapamil as compared to monotherapy in primary hypertension. Swedish TARKA trialists. *Blood Press* 2000; 9(2–3): 140–5.
19. Rubio-Guerra AF, Lozano-Nuevo JJ, Vargas-Ayala G, et al. Efficacy of a fixed-dose combination of trandolapril-verapamil in obese hypertensive patients resistant to monotherapy. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28(7): 619–24.

Поступила 20/01–2009