

Ожирение и резистентная артериальная гипертензия

И. Э. Денека, А. В. Родионов

ФГБОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Абстракт

В статье обсуждается связь ожирения с развитием резистентности к медикаментозной терапии у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. Рассматривается роль дисрегуляции адипокинов, в частности, адипонектина, в патофизиологии резистентной артериальной гипертензии (РАГ). Также анализируется взаимосвязь висцерального ожирения и РАГ, основанная на нарушении сбалансированной работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и системы натрийуретического пептида (НУП) у таких больных. Описывается механизм действия фермента нефрилизина, осуществляющего внутриклеточный протеолиз НУП, и нового препарата из группы ARNI, представляющего собой комбинацию ингибитора нефрилизина сакубитрила и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана. В рамках обсуждения эффектов РААС также приводятся данные, подтверждающие роль гиперальдостеронизма в патогенезе метаболического синдрома и рефрактерности к гипотензивной терапии. Рассматривается феномен стойкого повышения активности симпатической нервной системы у больных ожирением и РАГ; приводятся результаты серии исследований SYMPLISITY HTN, посвященных ренальной денервации, направленной на снижение симпатической импульсации. Обсуждаются особенности фармакологического лечения больных РАГ, ассоциированной с ожирением, возможные побочные эффекты антигипертензивных препаратов у больных с высоким ИМТ, а также влияние препаратов для снижения веса на АД.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ожирение, адипокины, натрийуретический пептид, гиперальдостеронизм, ренальная денервация, препараты для снижения веса.

Obesity and resistant hypertension

I. E. Deneka, A. V. Rodionov

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Obesity is the strongest risk factor for resistance to drug therapy in hypertensive patients, which is caused by a substantial number of pathophysiological mechanisms. One of them is dysregulation of adipokines – peptides produced by a fat tissue; adiponectin is one of them, today it attracts the most attention. Another pathological pathway of development of refractoriness to hypotensive drugs is impairment in regulation between renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) and natriuretic peptide (NP) systems, especially in patients with visceral obesity. Pharmacological enhancement NP actions may cause an additive benefit to effects of the RAAS inhibition. Currently ARNI, a novel drug combination of valsartan (angiotensin II receptor inhibitor) and sacubitril (inhibitor of neutral endopeptidase neprilysin, that catalysis the intracellular degradation of NP) is widely discussed in scientific society. Another component of RAAS – aldosterone also plays an important role in development of resistant hypertension in obese people: it has been shown that hyperaldosteronism is a strong risk factor of metabolic syndrome and refractoriness to hypotensive drugs. Further, it is well known, that chronic hyperactivation of sympathetic nervous system often occurs in obese patients with resistant hypertension. The novel non-pharmacological method of renal denervation and a bunch of SYMPLISITY HTN trials will be briefly reviewed. In conclusion specific features of pharmacological treatment of hypertension in obese people, possible side effects of antihypertensive drugs that may affect overweighted patients will be discussed, as well as an impact of weight-reducing drugs in people with hypertension.

Keywords: resistant hypertension, obesity, adipokines, natriuretic peptide, hyperaldosteronism, renal denervation, weight-reducing drugs.

Введение

Хорошо известно, что ожирение, особенно его абдоминальная (висцеральная) форма, — это один из важнейших факторов риска артериальной гипертензии (АГ). Популяционные исследования свидетельствуют, что 2/3 пациентов с АГ имеют избыточную массу тела или ожирение [1]. Согласно результатам масштабного исследования NHANES, посвященного оценке питания и состояния здоровья населения США, распространенность АГ в популяции пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $< 25 \text{ кг/м}^2$ (с поправкой на возраст) составляет около 14%, тогда как в популяции с ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ распространенность приближается к 40% [2]. Избыточная масса тела и ожирение также часто способствуют формированию резистентной артериальной гипертензии (РАГ), т.е. устойчивости к терапии тремя и более антигипертензивными препаратами. Показано, что риск резистентности одинаков как у пациентов, страдающих выраженным ожирением (ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$), так и у больных с ИМТ $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ и абдоминальным ожирением [3]. Примечателен тот факт, что в популяции пациентов с ожирением значительно распространена псевдорезистентность, что обусловлено трудностями подбора оптимальных доз антигипертензивных препаратов, а также с популярными у этих больных предубеждениями против приема диуретиков [4]. Нельзя забывать и о таких тривиальных причинах псевдорезистентности, как нарушение техники измерения артериального давления (АД) (чаще всего несоответствие объема манжеты окружности руки), низкая комплаентность, недиагностированные вторичные АГ [5].

Значение снижения веса у больных АГ хорошо известно: потеря 10 кг лишнего веса ведет к снижению АД в среднем на $6/4,6 \text{ мм рт. ст.}$ В мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований показано, что у тех пациентов, кто получал комбинированную антигипертензивную терапию еще до похудения, снижение веса приводит к более значимому снижению АД по сравнению с теми, кто начал лечение только в процессе похудения [6].

Сочетание АГ и ожирения нередко сопровождается сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией, часто ассоциировано с высоким риском гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии и почечной гиперфильтрации. Последние два фактора нередко приводят к прогрессированию хронической болезни почек, что в дальнейшем усугубляет течение АГ. Также ожирение является серьезным предиктором развития обструктивного апноэ сна [7].

Роль адипокинов в развитии резистентной АГ у больных с ожирением

В последние годы в научном сообществе активно обсуждают роль адипокинов, провоспалительных субстанций, продуцируемых жировой

тканью, в патогенезе АГ, в том числе резистентной к терапии. Дисрегуляция адипокинов в организме связана с состояниями, нередко сопутствующими резистентности: сахарным диабетом, повышением активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), снижением почечной функции и эндотелиальной дисфункцией. Внимание ученых давно привлекают такие адипокины, как лептин, резистин и адипонектин [8].

Еще недавно была популярна теория лептин-опосредованного повышения симпатических влияний у пациентов, страдающих одновременно ожирением и РАГ. Доказано, что гормон лептин, выделяемый адипоцитами, — это мощный стимулятор симпатической активности [9]. Открытие лептина дало новое понимание патофизиологии ожирения и связанных с ним заболеваний. Показано, что лептин регулирует аппетит и повышает расход энергии путем повышения симпатической активности в теплопродуцирующей бурой жировой ткани. Неоднократно высказывали предположения, что именно избыток данного гормона служит патофизиологическим механизмом развития РАГ у больных ожирением. Однако в последних исследованиях не было установлено четкой корреляции между концентрацией лептина в сыворотке крови и уровнем симпатической активности у больных РАГ [10].

В данный момент в центре внимания исследователей находится другой пептид из семейства адипокинов — адипонектин. Еще в середине 1990-х гг. показано, что адипонектин, продуцируемый жировой тканью, обладает протекторным влиянием на сердечно-сосудистую систему, повышает чувствительность тканей к инсулину, уменьшает содержание липидов в клетках, оказывает противовоспалительное и антиатерогенное действие. У больных ожирением его концентрация в плазме нередко снижена. Примечательно, что при снижении веса его уровень значительно возрастает [11]. Достаточно давно известно о корреляции низкого уровня адипонектина в плазме с развитием эссенциальной АГ, однако достоверную связь между гипoadипонектинемией и рефрактерностью к антигипертензивной терапии впервые показали ученые лаборатории сердечно-сосудистой фармакологии, г. Кампина (Бразилия). Они провели несколько исследований, всесторонне рассмотрев проблему.

В рамках исследовательской программы показано, что у больных с РАГ пульсовое давление обратно пропорционально уровню адипонектина и альдостерона в плазме, а также скорости пульсовой волны. В группе пациентов с контролируемой АГ подобной взаимосвязи не выявлено. Исследователи предположили, что гипoadипонектинемия и гиперальдостеронизм могут способствовать повышению жесткости артерий, что, в свою очередь, приводит к развитию тяжелой РАГ [12].

Второе исследование было посвящено выявлению взаимосвязи между уровнем адипокинов

(резистина, лептина и адипонектина) в плазме у больных РАГ и поражением органов-мишеней, которое оценивали по величине гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии и жесткости артерий. Показано, что в подгруппе больных с неконтролируемой РАГ уровни лептина и резистина в плазме были выше, а уровень адипонектина, наоборот, значительно ниже. В этой же подгруппе значительно более выраженными были гипертрофия ЛЖ, жесткость артерий и микроальбуминурия [13].

Третье исследование затрагивало генетические аспекты гипoadипонектинемии и ее связи с РАГ. Показано, что у пациентов с РАГ, генотипы – 11377C/G и +276G/T ассоциированы с низким уровнем адипонектина [14]. Стратегии, направленные на регуляцию адипокинов, могут быть многообещающими в лечении РАГ.

Роль системы натрийуретических пептидов (НУП) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии РАГ у больных с ожирением

Патофизиологическая связь между висцеральным ожирением и РАГ отчасти основана на нарушении сбалансированной работы РААС и системы натрийуретического пептида (НУП) [15]. Эти две системы поддерживают в организме оптимальное равновесие концентраций натрия и калия, объема циркулирующей крови (ОЦК) и АД. При ожирении у пациентов нарушается функционирование РААС, что влечет за собой снижение экскреции натрия почками, увеличение ОЦК и повышение активности симпатической нервной системы. Задержка натрия при ожирении возникает несмотря на повышение уровня клубочковой фильтрации. Более того, сдавление мозгового вещества почек излишками жировой ткани (такое состояние называется почечным стеатозом, по аналогии с печеночным), может также способствовать задержке натрия. Хотя в начальной стадии ожирения почечный кровоток и клубочковая фильтрация увеличиваются с целью адаптации организма к повышенным метаболическим потребностям, в будущем закономерно развивается повреждение клубочкового аппарата, приводящее к «хронизации» гипертензии [16].

Wang с соавт. (2004) на основании данных фрамингемского исследования показали, что при повышении ИМТ, несмотря на развившуюся гипертрофию левого желудочка и ожидаемое увеличение секреции НУП, отмечается пропорциональное снижение концентрации НУП в плазме крови [17]. Не так давно та же группа ученых пришла к выводу о важной взаимосвязи между сниженным уровнем НУП и компонентами метаболического синдрома, которая объясняется генетически-запрограммированным увеличением клиренса НУП в жировой ткани [18].

Как известно, сердечные натрийуретические пептиды типа А и В (НУП А (atrium) и НУП В (brain)),

напрямую воздействуют на проксимальные извитые канальцы нефрона, увеличивая скорость клубочковой фильтрации и уменьшая дистальную реабсорбцию натрия через эпителиальные каналы, что ведет к повышению диуреза, натрийуреза, снижению АД и ОЦК. Положительное влияние этих пептидов на сердечно-сосудистую систему обусловлено, в частности, антагонизмом с РААС на разных уровнях регуляции. Система сердечного НУП напрямую уменьшает секрецию ренина и альдостерона, а также обладает действием, противоположным эффектам ангиотензина II и альдостерона на эффекторные клетки. Также НУП вызывают вазодилатацию путем увеличения синтеза цГМФ, вторичного клеточного мессенджера, являющегося медиатором секреции оксида азота. Более того, НУП А и НУП В оказывают антигипертрофическое, антифибротическое и антиаритмическое действие. Эти эффекты имеют прямое отношение к уменьшению эффектов рилизинг-гормонов на сердечно-сосудистую систему [19].

В нескольких поперечных эпидемиологических исследованиях, проведенных в Италии, было отмечено снижение активности системы НУП А у пациентов, имеющих избыточную массу тела и ожирение, что теоретически могло приводить к развитию РАГ. Установлено, что и у людей, и у крыс жировая ткань синтезирует очень много рецепторов НУП типа А и С (NPRA и NPRC), обычно экспрессирующихся совместно [20]. В норме NPRC синтезируется, в основном, в почечной ткани. NPRC связывает все натрийуретические пептиды, которые после поглощения клеткой подвергаются протеолизу с помощью фермента неприлизина, относящегося к семейству нейтральных вазопептидаз. Рецептор представляет собой одновременно системный путь выведения и модулятор конечного «чистого» связывания НУП А/НУП В с NPRA на клеточном уровне. Важно помнить, что голод значительно и избирательно снижает экспрессию NPRC на адипоцитах и вызывает снижение АД, что в эксперименте особенно выражено наблюдалось у крыс со спонтанной гипертонией. Установлено, что отношение экспрессии NPRA и NPRC в жировой ткани снижено у людей, страдающих ожирением, этот факт дает возможность предположить повышенное выведение НУП в этой ткани (следствие увеличения экспрессии NPRC на адипоцитах) [21]. Описаны положительные эффекты назначения подобным пациентам натрийуретического пептида типа А.

Также доказано подавляющее влияние НУП А на пролиферацию человеческих дифференцированных преадипоцитов и зрелых адипоцитов. Важно отметить, что зрелые адипоциты способны не только пролиферировать, но и сохранять некоторые функции стволовых клеток, например, способность к дальнейшей дифференцировке. В свою очередь, повышенная экспрессия NPRC в жировой ткани может увеличивать ее плотность путем уменьшения

влияния НУП на адипоциты, а также путем увеличения количества преадипоцитов. Высказываются предположения, что НУП способны уменьшать объем жировой клетчатки [22].

Несмотря на тесную взаимосвязь в работе РААС и системы НУП в последние десятилетия основной точкой приложения фармакотерапии была именно РААС: ее медикаментозное ингибирование (с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонистов альдостерона) привнесло значительный прогресс в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, продолжается активный поиск новых подходов и путей комплексного воздействия на оба механизма.

Последние несколько лет внимание исследователей привлекает один из эссенциальных компонентов системы НУП — фермент неприлизин, осуществляющий внутриклеточный протеолиз НУП [23]. Доказано, что медикаментозное ингибирование неприлизина приводит к повышению количества циркулирующего в плазме НУП, что, в свою очередь, увеличивает синтез миокардиального цГМФ, улучшая релаксацию миокарда и уменьшая гипертрофию, а также потенцируя вышеописанные эффекты НУП: диурез, натрийурез, а также снижение симпатической импульсации. Однако, следует отметить, что неприлизин также участвует в деградации ангиотензина II, из чего вытекает необходимость при ингибировании неприлизина одновременно блокировать продукцию ангиотензина II. Одним из первых препаратов, который сочетал в себе свойства ингибитора нейтральной вазопептидазы и ИАПФ, был омапатрилат [24]. Он значительно эффективнее снижал АД по сравнению с монотерапией ИАПФ, однако его дальнейшее изучение и применение было остановлено в связи с высокой частотой развития ангионевротического отека, вызванного накоплением брадикинина и других провоспалительных пептидов, например, субстанции P [25].

На смену омапатрилату пришел другой препарат, молекула которого представляет собой комбинацию ингибитора неприлизина сакубитрила и БРА валсартана. В клинических исследованиях эта комбинация известна под «названием» LCZ696. В связи с тем, что LCZ696 блокирует рецепторы ангиотензина II без ингибирования АПФ, риск развития ангионевротического отека значительно ниже, чем при применении омапатрилата [26].

На сегодняшний день препарат изучен у больных с ХСН в исследованиях PARAMOUNT и PARADIGM-HF. В последнем продемонстрировано убедительное преимущество сакубитрила/валсартана перед эналаприлом в отношении первичной точки — снижения частоты госпитализаций и смертности в связи с ХСН на 21,8% [27–29].

Таким образом, можно отметить, что перспектива применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов/ингибиторов неприлизина (ARNI)

на сегодняшний день выглядит очень многообещающе. Однако, необходимы дальнейшие хорошо спланированные исследования, чтобы обеспечить необходимый доказательный уровень для определения безопасности и преимуществ ARNI перед другими препаратами, в том числе для лечения пациентов с АГ.

Роль альдостерона в развитии РАГ у больных ожирением

Возвращаясь к регуляторным механизмам РААС, хотелось бы более подробно остановиться на эффектах, осуществляемых гормоном коры надпочечников альдостероном. По данным различных исследований распространенность первичного гиперальдостеронизма в популяции резистентных гипертоников составляет 17–22% [30]. Важно подчеркнуть, что высокий уровень альдостерона достоверно коррелирует с развитием ожирения и инсулинорезистентности, нарушает метаболизм инсулина в печени, а также повышает глюконеогенез. Примечательно, что пациенты, страдающие РАГ без первичного гиперальдостеронизма в анамнезе, часто имели повышенный уровень альдостерона в плазме и экскретируемого альдостерона в моче, а также увеличенный ОЦК по сравнению с нормотониками. Увеличение концентрации альдостерона в плазме приводит к дисфункции симпатической нервной и сердечно-сосудистой систем, что провоцирует развитие АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), а также прогрессирование хронической болезни почек (ХБП). Стойкое повышение АД связано с типичным действием альдостерона: задержкой натрия и увеличением ОЦК. Повышенный уровень альдостерона, циркулирующего в плазме, способен вызвать гиперактивацию локальных компонентов РААС-системы в определенных участках головного мозга, что влечет за собой повышение симпатической активности [31].

Также достаточно давно отмечена роль альдостерона в развитии метаболического синдрома. Данные, полученные во фрамингемском исследовании, свидетельствуют, что повышенный уровень альдостерона плазмы является значимым фактором риска развития метаболического синдрома. У чернокожих пациентов с метаболическим синдромом уровень альдостерона плазмы был выше, чем у пациентов без метаболического синдрома (активность ренина в плазме оставалась в пределах нормы в обеих группах). Также обнаружена явная взаимосвязь между окружностью талии и концентрацией альдостерона в плазме. Доказано, что снижение веса у больных ожирением ведет к снижению концентрации альдостерона в плазме [32]. Хотя эту закономерность могут обеспечивать несколько механизмов, одно из возможных объяснений заключается в том, что адипоциты могут синтезировать минералокортикоидный рилизинг-фактор. Эта идея дополняет результаты исследо-

вания, проведенного специалистами из госпиталя Бет Исраэль (Бостон США) еще в 1992 г, результаты которого подтверждают выделение жировой тканью ангиотензиногена [33]. Повышение симпатических влияний, опосредованное действием альдостерона, приводит к выбросу катехоламинов, что в свою очередь, повышает уровень цАМФ и стимулирует синтез ангиотензиногена адипоцитами. В свою очередь, ангиотензин II также способен реципрокно повышать активность симпатической нервной системы, что приводит к замыканию порочного круга. Вышеописанные взаимодействия служат очередным подтверждением влияния РААС на развитие индуцированной ожирением РАГ.

Роль повышения активности симпатической нервной системы в развитии РАГ у больных ожирением

Повышение активности симпатической нервной системы — важнейший аспект патогенеза РАГ, ассоциированной с ожирением и метаболическим синдромом. В частности, согласно результатам исследования NAS (Normotensive Aging Study) увеличение ИМТ и окружности талии ведет к пропорциональному повышению экскреции норадреналина с мочой. Ранее проведенные исследования свидетельствуют, что основную роль в развитии АГ, обусловленной повышением симпатических влияний, играют почечные симпатические нервы [34]. В частности, афферентные сигналы из почек доходят до гипоталамуса, стимулируют симпатические центры, что приводит к повышению АД и системного сосудистого сопротивления. Такая ответная реакция центральной нервной системы (ЦНС), вызванная почечной афферентной импульсацией, играет решающую роль в развитии нейрогенной АГ [35].

Усиление симпатических влияний приводит к увеличению секреции ренина почками, которая в норме контролируется локальными регуляторными механизмами. Хроническое повышение активности симпатической нервной системы при ожирении является сложным явлением, зависящим от многих факторов, таких как активация РААС, гиперинсулинемия, дисрегуляция адипокинов, задержка натрия. Принимая во внимание все факты, нивелирование влияний почечного симпатического нерва служит многообещающей мишенью в лечении РАГ, связанной с ожирением [36].

Бурные дискуссии в научном мире вызывает относительно новая малоинвазивная эндоваскулярная катетерная технология, позволяющая снизить симпатическую эфферентную активность почечного нерва — радиочастотная почечная денервация. Метод успешно применяется в клинической практике в ряде европейских стран с 2008 года. Проведена серия крупных международных исследований, оценивающих эффективность и безопасность методики. Первые два исследования (когортное нерандомизированное Symplicity HTN-1 и рандомизированное

многоцентровое Symplicity HTN-2) показали впечатляющие результаты, подтверждающие, что метод позволяет не только снизить артериальное давление, но также уменьшить другие негативные почечные эффекты норадреналина: в частности, у пациентов отмечалось снижение активности ренина в плазме, усиление почечного кровотока, снижение активности РААС и инсулинорезистентности, что особенно важно для пациентов, страдающих метаболическим синдромом [37, 38]. К сожалению, последнее крупное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование Symplicity HTN-3 поставило под сомнение эффективность методики в перспективе длительной эффективности контроля АД. Первичная конечная точка (сравнение офисного систолического АД исходно и через 6 месяцев между основной и контрольной группами) и вторичная конечная точка (сравнение динамики амбулаторного систолического АД по данным суточного мониторирования АД исходно и через 6 месяцев между группами) достигнуты не были. [39]. Результаты исследования вызывают на сегодня много споров. В качестве возможных причин полученных неутешительных данных может быть несовершенство аппаратуры, а также относительная новизна техники выполнения процедуры для специалистов, проводивших денервацию. Компания Medtronic, производящая устройства для выполнения ренальной денервации, недавно анонсировала, что продолжит проведение дальнейших клинических исследований и разработку плана действий для следующего исследования в США совместно с FDA [40].

Особенности лечения больных РАГ, ассоциированной с ожирением

Подход к лечению больных, страдающих РАГ, ассоциированной с ожирением, должен быть комплексным, и затрагивать все аспекты проблемы. Подобных пациентов следует направлять в руки мультидисциплинарных команд, куда, помимо врачей-терапевтов и кардиологов, входят диетологи, гастроэнтерологи, специалисты по лечебной физкультуре и психологи. Стоит отметить, что в данной группе пациентов наиболее распространена четырехкомпонентная схема терапии АГ. Важно учитывать значительно большую распространенность у таких больных инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа и дислипидемии по сравнению с общей популяцией гипертоников, что усугубляет рефрактерность к терапии и усложняет подбор эффективной комбинации препаратов, увеличивая риск побочных эффектов. [41]. На помощь клиницистам приходят результаты крупнейших исследований. Так, в исследовании ASCOT, в первой ветви которого анализировалось влияние антигипертензивных комбинаций, включающих блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин и β -адреноблокатор атенолол на развитие коронарных событий, в группе амлодипина было

отмечено снижение заболеваемости сахарным диабетом 2 типа на 41%, а также значительное снижение частоты развития коронарных катастроф при сопоставимом антигипертензивном эффекте [42]. Во второй ветви того же исследования включение аторвастатина в дозе 10 мг в сутки способствовало снижению частоты поражения органов-мишеней (в частности, риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) снизился на 36%, а острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – на 27%) [43, 44].

Также нельзя не упомянуть о результатах двойного слепого рандомизированного исследования LIFE, в котором приняли участие почти 10 000 пациентов, страдающих АГ с выявленной гипертрофией ЛЖ. Показано, что БРА лозартан при длительном применении снижает комбинированный риск сердечно-сосудистых осложнений на 13% по сравнению с β -адреноблокатором атенололом при идентичном антигипертензивном эффекте. Также лозартан на 25% снижал риск возникновения новых случаев сахарного диабета. На пациентов с уже имеющимся в анамнезе заболеванием препарат оказывал особенно выраженное протекторное действие. По сравнению с другими участниками исследования у этих больных отмечался больший индекс массы тела и более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В данной группе лозартан, по сравнению с атенололом, снижал комбинированный риск сердечно-сосудистых событий на 24%, что сопровождалось снижением общей смертности на 39% [45].

Возвращаясь к теме возможных побочных эффектов антигипертензивных препаратов у больных с высоким ИМТ, стоит вспомнить результаты исследования The CROSS study (Candesartan Role on Obesity and on Sympathetic System), в котором было показано, что назначение пациентам с высоким ИМТ в качестве антигипертензивной терапии слабоселективных β -адреноблокаторов и тиазидных диуретиков приводит к повышению первичной заболеваемости сахарным диабетом 2 типа [46]. Однако, учитывая положительный эффект мочегонных препаратов на экскрецию натрия и снижение ОЦК, пациентам можно рекомендовать к приему тиазидоподобные препараты, такие как индапамид. Данный класс диуретиков не влияет на углеводный и липидный обмен даже при продолжительном приеме [47]. Из β -адреноблокаторов наиболее предпочтительными являются высокоселективный препарат бисопролол или комбинированный α - β -адреноблокатор карведилол, который, как было показано в исследованиях, снижает инсулинорезистентность [48, 49].

Также при подборе схемы антигипертензивной терапии у больных РАГ, ассоциированной с ожирением, нельзя забывать о вероятности избыточной секреции альдостерона надпочечниками в рамках дисфункции РААС, или возможном недиагно-

стированном первичном гиперальдостеронизме, о чем подробно говорилось ранее. Так или иначе, у подобных пациентов целесообразно оценить отношение концентрации альдостерона к активности ренина плазмы и уровень калия сыворотки и, при необходимости, добавить антагонист альдостерона к антигипертензивной комбинации [50, 51].

Можно надеяться, что в ближайшем будущем для лечения РАГ у больных с ожирением на рынок выйдут новые препараты, сочетающие воздействие на систему НУП и РААС, в частности из группы ARNI.

Попытки одновременного снижения массы тела и АД

В заключении следует вспомнить о влиянии препаратов для снижения веса на АД. Согласно результатам мета-анализа восьми плацебо-контролируемых исследований, посвященных сравнению эффектов орлистата и сибутрамина на сердечно-сосудистую смертность и развитие жизнеугрожающих состояний у пациентов с ожирением, снижение веса было достоверно более значимым в группах пациентов, принимающих орлистат и сибутрамин по сравнению с плацебо. Также отмечено, что орлистат достоверно снижал САД и ДАД по сравнению с плацебо, в то время как сибутрамин АД повышал. Однако сделать серьезные выводы не позволяет небольшой масштаб исследований [52]. Стоит отметить, что в 2010 г. в связи с выраженными побочными эффектами сибутрамин был запрещен в Европейском Союзе и США.

Другим многообещающим препаратом для снижения веса являлся римонабанд – селективный антагонист рецепторов каннабиноида-1; показаниями к назначению которого был ИМТ свыше 27 кг/м² в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией; препарат был доступен в Европе с 2006 по 2009 г. Исследований на пациентах, в которых бы оценивалось его влияние на АД, не проводилось, однако в экспериментах на крысах, страдающих ожирением, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией, ассоциированной с дисфункцией РААС было отмечено значительное снижение АД спустя 21 день после начала терапии (среднее САД составило 149 мм рт. ст. в группе римонабанта по сравнению с 173 мм рт. ст. в группе плацебо). Также отмечали спонтанное двукратное повышение чувствительности барорефлекторной зоны и повышение вариабельности ЧСС [53]. К сожалению, римонабанд также имел серьезные побочные эффекты со стороны нервно-психической сферы (дистимия, депрессия, суицидальные мысли), по этой причине в 2009 г. препарат был отозван с европейского рынка [54].

В 2012 году FDA санкционировало применение в США препарата Qsymia, представляющего комбинацию симпатомиметика центрального действия фентермина и антиконвульсанта топирамата. В ев-

ропейском мета-анализе, опубликованном в марте 2016 г., оценивающим долгосрочные эффекты препаратов для снижения веса у гипертоников показано, что данный препарат при длительном приеме приводил к более выраженному снижению веса по сравнению с орлистатом и сибутрамином, а также оказывал гипотензивное действие, сравнимое с таковым при приеме орлистата. Препарат показан к применению лицам с ИМТ не менее 30 кг/м², или пациентам с ИМТ не менее 27 кг/м² и хотя бы одним сопутствующим заболеванием, таким как АГ, сахарный диабет и дислипидемия. Однако в Европе препарат не был одобрен также в связи с серьезными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем [55]. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован.

Заключение

Ожирение имеет тесную патофизиологическую взаимосвязь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, с АГ и является одним

из наиболее значимых факторов риска рефрактерности к медикаментозной гипотензивной терапии. Несмотря на уже имеющиеся обширные данные, ученые продолжают изучение механизмов развития АГ у пациентов с избыточным весом, появляются новые точки приложения фармакологических и инвазивных терапевтических стратегий, дополняющих, но не заменяющих традиционные методы лечения ожирения: диетотерапию и увеличение физической активности. Можно надеяться, что в будущем внедрение новых препаратов и методик лечения РАГ в рутинную врачебную практику совместно с профилактическими мерами и широкой пропагандой здорового образа жизни снизят актуальность проблемы.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы

1. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42
2. American Heart Association. Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2005;113(6):898-918.
3. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant Hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation*. 2012;125(13):1594-6.
4. Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, Ilersich AL. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin. Ther.* 2002;24 (2):302-16.
5. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):510-26.
6. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, Cornell J, Summerbell J, Anagnostelis B, Brand M, Grimm R Jr. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;2:CD000484.
7. Calhoun DA. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010;12:189-95.
8. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Cassis L. Adipokines and blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(2):195-200.
9. Pieterse C, Schutte AE, Mels C, Smith W, Schutte R. Carotid cross-sectional wall area is significantly associated with serum leptin levels, independent of body mass index: the SABPA study. *Hypertens. Res.* 2012;30:130.
10. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, Martins LC, Faria AP, Moraes Cde H, Moreno H Jr. Leptin and aldosterone in sympathetic activity in resistant hypertension with or without type 2 diabetes. *Arq. Bras. Cardiol.* 2012;99(1):642-8.
11. de Faria AP, Modolo R, Fontana V, Moreno H. Adipokines: novel players in resistant hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2014;16(10):754-9.
12. de Faria AP, Demacq C, Figueiredo VN, Moraes CH, Santos RC, Sabbatini AR, Barbaro NR, Boer-Martins L, Fontana V, Moreno H Jr. Hypoadiponectinemia and aldosterone excess are associated with lack of blood pressure control in subjects with resistant hypertension. *Hypertens. Res.* 2013;36(12):1067-72.
13. Sabbatini AR, Faria AP, Barbaro NR, Gordo WM, Modolo RG, Pinho C, Fontana V, Moreno H. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2014;28(6):388-92.
14. de Faria AP, Modolo R, Sabbatini AR, Barbaro NR, Corrêa NB, Brunelli V, Tanus-Santos JE, Fontana V, Moreno H. Adiponectin - 11377C/G and +276G/T Polymorphisms affect Adiponectin Levels but do not Modify Responsiveness to Therapy in Resistant Hypertension. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2014; doi: 10.1111/bcpt.12368.

15. Sarzani R, Salvi F, Dessm-Fulgheri P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J. Hypertens.* 2008;26(5):831-43.
16. Furubashi M, Ura N, Takizawa H, Yoshida D, Moniwa N, Murakami H, Higashiura K, Shimamoto K. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *J. Hypertens.* 2004;22(10):1977-82.
17. Wang T J, Larson M G, Levy D, Benjamin E J, Leip E P, Omland T, Wolf P A, Vasan R S. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(7):655-63.
18. Wang T J. The natriuretic peptides and fat metabolism. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(4):377-8.
19. Arora P, Reingold J, Baggish A, Guanaga D P, Wu C, Ghorbani A, Song Y, Chen-Tournaux A, Khan A M, Tainsb L T, Buys E S, Williams J S, Heublein D M, Burnett J C, Semigran M J, Bloch K D, Scherrer-Crosbie M, Newton-Cheb C, Kaplan L M, Wang T J. Weight loss, saline loading, and the natriuretic peptide system. *J. Am. Heart. Assoc.* 2015;4(1):e001265. doi: 10.1161/JAHA.114.001265.
20. Pivovarova O, Gugebakan H, Klutzing N, Sparwasser A, Weickert M O, Haddad I, Niki forova V J, Bergmann A, Kruse M, Seltmann A C, Blöber M, Pfeiffer A F, Rudovich N. Insulin up-regulates natriuretic peptide clearance receptor expression in the subcutaneous fat depot in obese subjects: a missing link between CVD risk and obesity? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(5):731-9.
21. Poirier P, Giles T D, Bray G A, Hong Y, Stern J S, Pi-Sunyer F X, Eckel R H. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113(6):898-918.
22. Bordicchia M, Liu D, Amri E Z, Ailhaud G, Dessm-Fulgheri P, Zhang C, Takahashi N, Sarzani R, Collins S. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J. Clin. Invest.* 2012;122(3):1022-36.
23. Machowska A, Juszczyk K, Novak P, Thor P. The natriuretic peptide neurohormonal system modulation by vasopeptidase inhibitors—the novel therapeutical approach of hypertension treatment. *Folia Med. Cracov.* 2009;50(3-4):35-42.
24. Floras J S. Vasopeptidase inhibition: a novel approach to cardiovascular therapy. *Can. J. Cardiol.* 2002;18(2):177-82.
25. Mangiafico S, Costello-Boerrigter L C, Andersen I A, Cataliotti A, Burnett J C Jr. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur. Heart J.* 2013;34(12):886-93.
26. von Lueder T G, Atar D, Krum H. Current role of neprilysin inhibitors in hypertension and heart failure. *Pharmacol. Ther.* 2014;144(1):41-9.
27. Solomon S D, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray J J. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. For Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. *The Lancet.* 2012;380(9851):1387-95.
28. Henry K. Prospective Comparison of ARNI With ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF): Paragon of a Study or Further Investigation Paramount? *Circulation.* 2015;131:11-2.
29. Solomon S D, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray J J. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9851):1387-95.
30. Funder J W, Carey R M, Fardella C, Gomez-Sanchez C E, Mantero F, Stowasser M, Young W F Jr, Montori V M. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;63:3266-81.
31. Spence D J. Lessons from africa: The importance of measuring plasma renin and aldosterone in resistant hypertension. 2012;28(3):254-7.
32. Rossi G P, Bel fiore A, Bernini G, Fabris B, Caridi G, Ferri C, Giaccchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Palumbo G, Patalano A, Rizzoni D, Rossi E, Pessina A C, Mantero F. Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(7):2566-2571.
33. Massiura F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc J M, Quignard-Boulangue A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P, Teboul M. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB. J.* 2001;15(14):2727-9.
34. Henegar J R, Zhang Y, De Rama R, Hata C, Hall M E, Hall J E. Catheter-based radiofrequency renal denervation lowers blood pressure in obese hypertensive dogs. *Am. J. Hypertens.* 2014;27(10):1285-92.
35. Chen W, Leo S, Weng C, Yang X, Wu Y, Tang X. Mechanisms mediating renal sympathetic nerve activation in obesity-related hypertension. *Herz.* 2015;40:190-6.

36. Katayama T, Sueta D, Kataoka K, Hasegawa Y, Koibuchi N, Toyama K, Uekawa K, Mingjie M, Nakagawa T, Maeda M, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S. Long-term renal denervation normalizes disrupted blood pressure circadian rhythm and ameliorates cardiovascular injury in a rat model of metabolic syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* 2013;2(4):e000197. doi: 10.1161/JAHA.113.000197.
37. Wang Y. Renal denervation for resistant hypertension—the Symplicity HTN-1 study. *Lancet.* 2014;383(9932):1885.
38. Esler MD, Būbm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, Mahfoud F, Schlaich MP. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur. Heart J.* 2014;35(26):1752–9.
39. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(15):1393–1401.
40. Epstein M, de Marchena E. Is the failure of SYMPPLICITY HTN-3 trial to meet its efficacy endpoint the «end of the road» for renal denervation? *J. Am. Soc. Hypertens.* 2015;9(2):140–9.
41. Jansen PM, Danser JA, Spiering W, van den Meiracker AH. Drug mechanisms to help in managing resistant hypertension in obesity. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010;12(4):220–5.
42. Gupta AK, Dablof B, Sever PS, Poulter NR. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm Investigators. Metabolic syndrome, independent of its components, is a risk factor for stroke and death but not for coronary heart disease among hypertensive patients in the ASCOT-BPLA. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1647–51.
43. Dabluф B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895–906.
44. Sever PS, Dabluф B, Poulter NR, Wedel H. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9364):1149–58.
45. Dabluф B, Devereux RB, Julius S, Kjeldsen SE. Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension. *Hypertension.* 1998;32(6):989–97.
46. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Trevano FQ. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J. Hypertens.* 2003;21(9):1761–9.
47. Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829–40.
48. Heinemann L, Heise T, Ampudia J, Sawicki P, Sindelka G, Brunner G, Starke AA. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective β -blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995;25(8):595–600.
49. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, De Angelis L, D'Onofrio F. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1997;126(12):955–9.
50. Calhoun DA, White WB. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2008;2:462–8.
51. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dabluф B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007;49:839–45.
52. Zhou YH, Ma XQ, Wu C, Lu J, Zhang SS, Guo J, Wu SQ, Ye XF, Xu JF, He J. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS. One.* 2012;7(6):e39062. doi: 10.1371/journal.pone.0039062.
53. Schaich CL, Shaltout HA, Brosniban KB, Howlett AC, Diz DI. Acute and chronic systemic CB1 cannabinoid receptor blockade improves blood pressure regulation and metabolic profile in hypertensive (mRen2)27 rats. *Physiol. Rep.* 2014;2(8): pii: e12108. doi: 10.14814/phy2.12108.
54. Moreira FA, Crippa JA. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(2):145–53.
55. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Bergbold A, Posch N, Meschik J, Semlitsch T. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 2;3: CD007654. doi: 10.1002/14651858.CD007654.pub4.