

# БЛОКАДА СИСТЕМИ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОН У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА

**А**ртеріальна гіпертензія була і залишається одним з найрозповсюдженіших захворювань серцево-судинної системи, яке не тільки саме по собі є значущим фактором ризику серцево-судинних ускладнень, а й помітно обтяжує перебіг будь-якої хронічної патології (церебральної, ендокринної, ниркової), прискорюючи розвиток функціональної недостатності життєво важливих систем організму. На сьогодні згідно з останніми Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування АГ (2007) тяжкість і прогноз АГ розглядається з позицій кількості і вираженості супутніх факторів ризику, коли навіть при м'якій АГ і наявності трьох факторів ризик серцево-судинних ускладнень високий, тоді як при помірній АГ і відсутності інших ускладнюючих факторів він помірний. Такий підхід дозволяє уникнути механістичності в прогнозуванні перебігу і лікуванні АГ і, згідно з постулатом відомого російського лікаря М.Я. Мудрова, лікувати не хворобу, а хворого. А кожний хворий — це унікальний, який має складне поєднання різного ступеня виразності патологічних станів, конституційних схильностей і особливостей способу життя.

## Найбільш розповсюджені фактори ризику серцево-судинних захворювань

- Рівні систолічного і діастолічного АТ (понад 140/90 мм рт.ст.)
- Рівень пульсового АТ (у літніх людей)
- Вік старше 55 років у чоловіків і старше 65 років у жінок
- Куріння
- Дисліпідемія:
  - загальний холестерин  $> 5,0$  ммоль/л ( $> 190$  мг/дл) або холестерин ЛПНЩ  $> 3,0$  ммоль/л ( $> 115$  мг/дл)
  - холестерин ЛПВЩ: для чоловіків  $< 1,0$  ммоль/л ( $< 40$  мг/

**В.Ю. Приходько, д.мед.н., професор**

/Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика/

дл), для жінок  $< 1,2$  ммоль/л ( $< 46$  мг/дл)

– тригліцериди  $> 1,7$  ммоль/л ( $> 150$  мг/дл)

- Глюкоза плазми натще 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл)

- Порухений тест толерантності до глюкози

- Абдомінальне ожиріння: об'єм талії (ОТ)  $> 102$  см для чоловіків,  $> 88$  см для жінок

- Сімейний анамнез раннього розвитку ССЗ: чоловіки — раніше 55 років, жінки — раніше 65 років.

У клінічній практиці найчастіше спостерігається поєднання різних факторів ризику, що суттєво погіршує прогноз у хворих. Таким фіксованим симптомом комплексом, що включає цілу низку пов'язаних між собою факторів ризику, є метаболічний синдром.

Метаболічний синдром — це симптомокомплекс поєднаних між собою патологічних станів (інсулінорезистентність, надлишкова вага тіла, порушення вуглеводного і ліпідного обміну, артеріальна гіпертензія). За даними літератури, у хворих з метаболічним синдромом смертність від ІХС в 23 вища, ніж у загальній популяції. Критеріями метаболічного синдрому є:

- Абдомінальне ожиріння, об'єм талії:

- чоловіки  $> 102$  см, жінки  $> 88$  см

- Тригліцериди  $\geq 1,7$  ммоль/л (150 мг/дл)

- ХС ЛПВЩ: чоловіки  $< 1$  ммоль/л (40 мг/дл), жінки  $< 1,3$  ммоль/л (50 мг/дл)

- Глюкоза  $\geq 6,1$  ммоль/л (110 мг/дл)

- АТ  $\geq 130/85$  мм рт.ст.

Дуже часто до перелічених ознак приєднуються ранній атеросклероз, порушення гемостазу, гіперурикемія і подагра, мікроальбумінемія, які самі по собі є доведеними факторами ризику серцево-судинних ускладнень, а у поєднанні значущість їх зростає у багато разів.

Особливістю цього симптомокомплексу є те, що різні фактори (інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія та ін.)

не тільки одночасно присутні в різних комбінаціях, а й підсилюють одне одного, запускають низку хибних кіл, які практично не можливо розірвати. Формування метаболічного синдрому розпочинається з накопичення зайвої маси тіла, передусім — в абдомінальній зоні.

Збільшення маси жирової тканини також відіграє роль у підтримці високого АТ. При ожирінні збільшується рівень лептину, що сприяє збільшенню активності симпатичної нервової системи через гіпоталамічні шляхи і має вазопресорний ефект. В експериментах на тваринах показано, що при введенні лептину протягом 12 днів АТ підвищується в середньому на 6 мм рт.ст.

Надмірна вага є одним з факторів у низці метаболічних порушень, які врешті-решт призводять до розвитку АГ. Залежність між ожирінням і АГ було підтверджено у Фремінгемському дослідженні — майже 70% випадків вперше виявленої АГ асоційовано з нещодавнім збільшенням маси тіла або ожирінням. А за даними Community Hypertension Evaluation Clinic Study, що включало дослідження понад мільйона осіб, імовірність розвитку АГ у людей 40–64 років з надлишковою вагою була на 50% вищою, ніж в осіб з нормальною масою тіла. **Ризик АГ в осіб 20–45 років з надмірною масою тіла був в 6 разів вищим, ніж при нормальній вазі (NHANES II).** Жирова тканина є активним ендокринним органом, який є джерелом біологічно активних речовин, що відіграють роль у розвитку і прогресуванні серцево-судинної патології (фактора некрозу пухлин-альфа, інгібітору активатора плазміногена-1, інтерлейкінів, лептину, ангіотензиногену, інсуліноподібного фактора росту-1). Рівень ангіотензиногену в крові чітко корелює з масою тіла і концентрацією лептину в плазмі [Messerly F., 1981].

Не тільки ступінь ожиріння відіграє роль у прогресуванні метаболічних порушень, а й особливості розподілення жирової тканини в організмі. Значущим фактором розвитку АГ є саме абдомінальне ожиріння (або андроїдне, або за типом «яблука»). Маркером абдомінального ожиріння є збільшення окружності талії (ОТ), а також збільшення співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС) більше 0,9. У хворих на ожиріння збільшені і такі фактори підтримки високого АТ, як об'єм циркулюючої крові, серцевий викид. У цих осіб відбувається складна взаємодія симпатичної гіперактивності, активації РААС, інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, що результується у підвищенні і підтримці на високому рівні АТ.

Враховуючи прогностичне значення і взаємопосилуючу роль кожного з факторів, що входять до складу метаболічного синдрому, основними напрямками корекції порушень є:

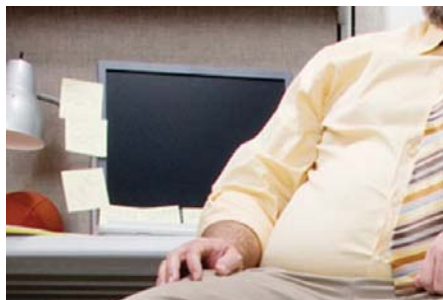
1) зменшення маси тіла (обмеження калорійності харчування, збільшення фізичної активності, медикаментозна корекція)

2) зниження артеріального тиску до цільових значень 130/85 мм рт.ст. (ІАПФ, блокатори рецепторів АІІ, моксонідин)

3) підвищення чутливості до інсуліну (метформін, піоглітазон)

4) ліпідмодифікуюча терапія (статини, фібрати).

У хворих з надмірною масою тіла першим немедикаментозним кроком до зниження АТ є саме зменшення маси тіла. Стілке зменшення маси тіла на 1 кг супроводжується зниженням систолічного АТ на 1,5–3,6 мм рт.ст., а діастолічного АТ — на 1–2 мм рт.ст. Проте за умов розвиненої інсулінорезистентності, коли вже запустився каскад метаболічних порушень, людині дуже важко позбутися зайвих кілограмів. Обмеження калорійності харчування загострює відчуття голоду і не дає швидких бажаних результатів. Відсутність помітної позитивної динаміки пригнічує хворих,



які шукають втіхи у смачній їжі. Тому пораду зменшити вагу тіла простіше дати, ніж виконати. На цьому фоні важливим завданням є підбір адекватної антигіпертензивної терапії, яка б при високій ефективності сприяла б опосередковано корекції метаболічних порушень.

Не всі препарати першої лінії однаково ефективні і безпечні у хворих з надмірною вагою і пов'язаними з цим метаболічними порушеннями. На перший погляд, при надмірній вазі призначення діуретиків доцільно у зв'язку зі збільшенням об'єму циркулюючої крові і її перерозподілом у кардіо-пульмональну ділянку у тучних осіб. До того ж, ожиріння асоціюється із схильністю до венозної недостатності і затримки рідини (набряків). Найприйнятнішими є тіазидові і тіазидоподібні діуретики. Проте слід враховувати і несприятливі метаболічні ефекти діуретиків (негативний вплив на толерантність до вуглеводів, ліпідний спектр, обмін сечової кислоти, гіпокаліємія). Збільшення дози, необхідне для досягнення цільового ефекту, збільшує ризик виникнення ускладнень і розвитку нових випадків цукрового діабету. Безпечною дозою є 12,5 мг гідрорхлортіазиду (ГХТ), що має досить слабкий гіпотензивний ефект, зате не викликає небажаних метаболічних зсувів. Тому призначення тіазидових діуретиків при метаболічному синдромі є доцільним лише в комбінації з ІАПФ і БРАІІ.

Бета-адреноблокатори сприяють зменшенню активності гуморальної і тканинної ланок симпатичної нервової системи, гіперактивація яких є кроком не тільки до збільшення частоти серцево-судинних ускладнень, а й до виникнення метаболічних «хибних» кіл (вплив на вісцеральну жирову тканину, ліполіз і збільшення концентрації ВЖК). Проте бета-адреноблокатори погіршують і без того порушений ліпідний обмін і зменшують толерантність до вуглеводів. Так само, як і діуретики, ця група препаратів сприяє збільшенню випадків розвитку нового цукрового діабету.

Антагоністи кальцію є ефективними і метаболічно нейтральними препаратами. Проте їх призначення призводить до активації симпатичної ланки нервової системи (що на фоні супутньої ІХС вимагає додаткового прийому бета-блокаторів). До того ж, досить частим побічним ефектом антагоністів кальцію

є виникнення набряків гомілок. Враховуючи і без того існуючу схильність до гіперволемії і набряків при надмірній масі тіла, цей побічний ефект суттєво зменшує прихильність хворих до лікування.

**Тому серед препаратів першої лінії вибір у лікуванні АГ при метаболічному синдромі і надлишковій масі тіла залишається за антагоністами системи ренін-ангіотензин-альдостерон (ІАПФ і БРАІІ).**

Таким чином, в лікуванні АГ у хворих із супутнім ожирінням і метаболічними порушеннями важливу роль відіграє блокада системи РАА. Вона має такі клінічні і фізіологічні ефекти, що й лежать в основі суттєвого зменшення частоти серцево-судинних ускладнень, рівня смертності при тривалому лікуванні ІАПФ і БРАІІ:

### Серцево-судинні ефекти

- системна артеріальна вазодилатація
- венозна вазодилатація (зниження перенавантаження на лівий шлуночок)
- зворотний розвиток гіпертрофії лівого шлуночка
- зворотний розвиток і попередження гіпертрофії гладких м'язових клітин артерій і фіброзних змін у їх стінці
- потенціювання вазодилатуючих ефектів нітратів і попередження розвитку толерантності до них (важливо у хворих на іХС і стабільну стенокардію напруження)
- покращання авторегуляції і регіонарного кровотоку у серці, мозку, нирках
- антиішемічні ефекти при гострій ішемії міокарда, його реперфузійному ушкодженні

### Ниркові ефекти

- збільшення натрійурезу і діурезу, калійзберігаюча дія
- вазодилатація доклубочкових і, особливо, відклубочкових артеріол ниркових клубочків, зниження тиску в ниркових капілярах
- збільшення ниркового кровотоку
- гальмування проліферації і гіпертрофії у тканині нирки (ренопротекція)
- гальмування міграції моноцитів, макрофагів, синтезу цитокінів (зменшення запальної реакції)



## Нейро-гуморальні ефекти

- зменшення синтезу і секреції альдостерону
- зниження активності симпатoadреналової системи
- зменшення вивільнення антидіуретичного гормону
- збільшення вивільнення окису азоту, простагліну (простагландину I<sub>2</sub>), простагландину E<sub>2</sub> в головному мозку, судинній стінці, нирках (за рахунок чого і покращується авторегуляція)
- збільшення вивільнення тканинного активатора плазміногену і зменшення утворення його індуктора 1 типу (посилення фібринолітичної активності крові)
- зменшення секреції ендотеліну-1

## Додаткові ефекти

- покращання метаболізму глюкози (збільшення чутливості периферичних тканин до інсуліну)
- антиатерогенні ефекти
- пригнічення оксидативного стресу в тканинах
- протизапальна дія (зменшення міграції моноцитів і макрофагів, зменшення продукції цитокінів, зниження рівня СРБ)

- зниження ризику виникнення злоякісних пухлин

Зараз велика увага приділяється БРАІІ, що в експерименті показали низку переваг над своїми старшими попередниками — ІАПФ, а клінічні і прогностичні переваги цих препаратів зараз активно вивчаються. Найважливіші переваги БРАІІ:

– більш повна блокада АІІ саме на тканинному рівні (в міокарді, нирках, підшлунковій залозі)

– на фоні блокади АТ1-рецепторів одночасна стимуляція АТ2-рецепторів з відповідним посиленням вазодилатації

– не викликають брадикаїнії, що спричиняє кашель, ангіоневротичний набряк, кропивницю

– відсутність «синдрому рикошету», що проявляється зменшенням ефективності ІАПФ за їх тривалого застосування.

Сьогодні БРАІІ вважають майже рівноцінними за ефективністю ІАПФ. Ці препарати увійшли до рекомендацій Об'єднаного національного комітету JNC VII, а також Європейського товариства по артеріальній гіпертензії/Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування АГ (2007). Перевагу БРАІІ рекомендовано віддавати в таких клінічних ситуаціях:

- хронічна серцева недостатність
- стан після перенесеного інфаркту міокарда

- протеїнурія/мікроальбумінурія
- гіпертрофія лівого шлуночка
- фібриляція передсердь
- метаболічний синдром
- кашель, викликаний прийомом ІАПФ

Одним з препаратів групи БРАІІ, що нині активно вивчається, є валсартан. Він уже продемонстрував низку своїх переваг у лікуванні не тільки АГ, а й різних супутніх патологічних станів.

Як зазначалося вище, при метаболічному синдромі препаратами першого вибору є ІАПФ і БРАІІ. Проте найчастішим побічним ефектом ІАПФ (10–12%) є кашель, прояви якого зростають при збільшенні дози препарату за рахунок накопичення брадикініну. Це сприяє і ризику ангіоневротичного набряку. БРАІІ щодо цих побічних дій є цілком безпечними. Частота кашлю при лікуванні ними суттєво менша, а ангіоневротичний набряк взагалі не реєструється. БРАІІ добре поєднуються з тіазидовими діуретиками, нівелюючи їх небажані ефекти. А маленькі дози тіазидів (12,5 мг), з одного боку, є метаболічно нейтральними, а з іншого — збільшують гіпотензивну ефективність БРАІІ і прискорюють виникнення гіпотензивного ефекту.

Висока ефективність комбінації валсартану і ГХТ було підтверджено у дослідженні МАСНТ, яке включало 17 242 хворих з низьким контролем АГ. Середній вихідний АТ становив 165,4/95,8 мм рт.ст. У результаті лікування було досягнуто зменшення АТ на -27,0/-13,7 мм рт.ст. Виявилось, що комбінація валсартану з ГХТ ефективна у 87% раніше не лікованих пацієнтів і у 76% тих, хто вже приймав антигіпертензивні препарати, проте не досяг цільового рівня АТ. Дослідження довело, що комбінація БРАІІ валсартану (160 мг) і ГХТ (12,5 мг) є ефективною у більшості хворих (в середньому, у 78%). При цьому така терапія була досить безпечною. Частота відміни лікування у зв'язку з розвитком побічних явищ становила менше 0,4% (тобто рідше, ніж у 4 пацієнтів на 1000 обстежених і пролікованих). Таким чином, дослідження продемонструвало ефективність і безпечність антигіпертензивної терапії комбінацією валсартану і ГХТ, що дозволяє досягти цільових рівнів АТ навіть у випадках погано контрольованої і стійкої до лікування АГ.

*Продовження  
у наступному номері*

# ДІОКОР 80

Валсартан 80мг + ГХТ 12.5мг

# ДІОКОР 160

Валсартан 160мг + ГХТ 12.5мг

**Селективний блокатор рецепторів 1 ангіотензину II**



**Ідеально збалансоване  
терапевтичне рішення**



*З турботою про співвітчизника*

