

Нефропротекция у больных с метаболическим синдромом: подходы к назначению антигипертензивных препаратов

О.Д.Остроумова^{1,2}, А.А.Зыкова¹, М.Л.Максимов²

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье рассмотрены вопросы распространенности, диагностики и прогностической значимости поражения почек при метаболическом синдроме. Обсуждаются патогенетические механизмы развития и прогрессирования хронической болезни почек у лиц с ожирением. Приведены подходы к выбору антигипертензивных препаратов, рассмотрены преимущества и ограничения основных классов антигипертензивных лекарственных средств при лечении метаболического синдрома, артериальной гипертензии в сочетании с поражением почек.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, микроальбуминурия, верапамил.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Максимов М.Л. Нефропротекция у больных с метаболическим синдромом: подходы к назначению антигипертензивных препаратов. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 77–83.

Nephroprotective in patients with metabolic syndrome: approaches to the appointment of antihypertensive drugs

O.D.Ostroumova^{1,2}, A.A.Zykova¹, M.L.Maksimov²

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaya, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

In the article shows the questions of prevalence, diagnosis and prognostic significance of renal damage in metabolic syndrome. Discusses the pathogenetic mechanisms of development and progression of chronic kidney disease in individuals with obesity. Approaches to selection of antihypertensive drugs, advantages and limitations of the major classes of antihypertensive drugs in the treatment of metabolic syndrome, arterial hypertension combined with renal disease.

Key words: metabolic syndrome, obesity, hypertension, microalbuminuria, verapamil.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Zykova A.A., Maksimov M.L. Nephroprotective in patients with metabolic syndrome: approaches to the appointment of antihypertensive drugs. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 77–83.

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию (АГ) [1].

Критерии диагностики МС

МС констатируют при наличии у пациента центрального ожирения (основной признак) и двух дополнительных критериев [2].

Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [2].

Дополнительные критерии [2]:

- АГ;
- повышение уровня триглицеридов (1,7 ммоль/л и более);
- снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (менее 1,0 ммоль/л у мужчин; менее 1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности более 3,0 ммоль/л – гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и выше);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8 и более и 11,1 ммоль/л и менее).

Актуальность данной проблемы обусловлена высокой частотой распространенности МС в популяции. Так, в индустриальных странах распространенность МС среди лиц старше 30 лет составляет 10–20%, в США – 34% (44% среди людей старше 50 лет) [3]. Данные популяционного исследования, проведенного в четырех городах Российской Федерации, свидетельствуют о том, что распространенность МС в возрастной группе 25–74 года составляет

35,3–53,1% в зависимости от используемых критериев диагностики [4].

У лиц с МС повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего инфаркта миокарда и инсульта, а также сердечно-сосудистой и общей смертности [5, 6]. Так, по данным Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца оказался в 2,9–4,2 раза выше, смертность от нее – в 2,6–3,0 раза и от всех причин – в 1,9–2,1 раза больше по сравнению с пациентами без МС [5]. В другом проспективном исследовании Atherosclerosis Risk in Communities было показано, что у лиц с МС (23% популяции) случаи развития ишемического инсульта были в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой: у мужчин риск составил 1,9; у женщин – 1,52 [6].

АГ является одним из основных симптомов МС. В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС [1, 2]. Длительная нелеченая или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и как следствие – относительной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР). Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома [2]. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата (АГП) на углеводный и липидный обмен [1, 2]. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, как минимум нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Еще одним важным

условием антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней артериального давления (АД) <140/90 мм рт. ст., так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Поэтому в действующих российских и европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [7, 8] для лечения данного заболевания у больных с МС предпочтение имеют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты кальция (АК), поскольку они потенциально улучшают или по крайней мере не ухудшают чувствительность к инсулину. Центральным исследованием на эту тему является сетевой метаанализ W.Elliott и P.Meyer [9], который лежит в основе всех современных рекомендаций. В результате систематического обзора рандомизированных клинических исследований антигипертензивных средств с длительным периодом наблюдения, в которых представлены данные о развитии новых случаев сахарного диабета (СД), авторы отобрали 22 исследования (48 рандомизированных групп, 143 153 участника без диабета при включении). В 17 рандомизированных клинических исследованиях участвовали больные АГ, в 3 – пациенты высокого риска, в 1 – больные с сердечной недостаточностью и в 1 – лица с предгипертензией. Основной конечной точкой анализа была пропорция пациентов с вновь выявленным СД. Согласно полученным результатам при терапии БРА (n=14 185) СД развился у 8,38% пациентов, при назначении ИАПФ (n=22 941) – у 7,05% больных, при использовании АК (n=38 607) – у 7,23%, в группах плацебо (n=24 767) – у 6,81%, β -адреноблокаторов – β -АБ (n=35 745) – у 7,57% и при лечении диуретиками (n=18 699) – у 5,34% участников. Следовательно, в порядке возрастания связи с риском развития новых случаев СД АГП располагаются следующим образом: БРА, ИАПФ, АК, плацебо, β -АБ и диуретики [9].

Также при лечении АГ и МС ряд преимуществ имеют и агонисты имидазолиновых рецепторов – моксонидин [1, 2]. Так, при применении моксонидина отмечен максимально высокий прирост индекса чувствительности к инсулину, далее следуют БРА, затем ИАПФ, АК нейтральны по влиянию на данный параметр, а β -АБ и диуретики, напротив, его снижают [10].

Сочетание МС с АГ приводит к большей частоте поражений органов-мишеней: сердца – гипертрофии миокарда левого желудочка, почек – микроальбуминурии (МАУ), сосудов – увеличению толщины комплекса интима-медиа – и тем самым еще сильнее увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [11].

Поражение почек при АГ и/или МС констатируется при обнаружении сниженной функции почек и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [8]. Сразу же при выявлении хронической болезни почек (ХБП) ее классифицируют в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую рассчитывают по формуле сотрудничающей группы по эпидемиологии [12]. При СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выделяют 3 стадии ХБП: III (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²), IV и V (СКФ <30 и 15 мл/мин/1,73 м² соответственно) [13]. В то время как повышение концентрации креатинина в сыворотке или снижение СКФ указывают на ухудшение функции почек, повышение мочевой экскреции альбумина или белка указывает, как правило, на поражение фильтрационного барьера клубочков. Было показано, что у больных АГ с СД и без него МАУ, даже не превышающая обычные пороговые значения [14], является предиктором сердечно-сосудистых событий [15–19]. В нескольких исследованиях описана непрерывная связь между сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертностью, с одной стороны, и отношением альбумина к креатинину мочи более 3,9 мг/г у мужчин и более 7,5 мг/г у женщин – с другой [18, 20]. Как в общей популяции, так и у больных диабетом одновременное увеличение экскреции белка с

мочой и снижение СКФ указывает на больший риск сердечно-сосудистых и почечных событий, чем каждая аномалия по отдельности; таким образом, эти факторы риска являются независимыми и кумулятивными [21, 22]. Пороговое значение МАУ выбрано произвольно на уровне 30 мг/г креатинина [22]. В заключение следует отметить, что обнаружение нарушенной функции почек у больного АГ, выражающееся в виде любого из упомянутых выше нарушений, представляет собой очень мощный и часто встречающийся предиктор будущей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [15, 23, 24].

Как ожирение, так и другие составляющие МС, прежде всего АГ, а также нарушения обмена липопротеидов, ИР, предрасполагают к формированию ХБП [3]. Само по себе наличие МС увеличивает вероятность появления МАУ и/или стойкого снижения СКФ в 2,6 раза: сочетание двух его компонентов – в 2,21 раза, трех – в 3,38, четырех – в 4,23 и всех пяти – в 5,85 раза [25]. Тем не менее ожирение может претендовать на роль фактора, влияние которого на риск ухудшения функции почек является определяющим. В других крупных исследованиях также удалось показать, что вероятность появления протеинурии и/или снижения СКФ <60 мл/мин значительно возрастает при наличии ожирения [26, 27]. Данные крупного популяционного регистра NHANES II свидетельствуют о том, что морбидное ожирение (индекс массы тела более 35,5 кг/м²) сопряжено с увеличением относительного риска терминальной почечной недостаточности в 2,3 раза по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела [3]. В крупном метаанализе Y.Wang и соавт. [28] продемонстрировали четкую связь между ожирением и ростом частоты ХБП; эта связь была независимой во всех популяционных группах.

Формирование почечного поражения при ожирении реализуется несколькими путями, одним из центральных является формирование внутриклубочковой гипертензии [29, 30]. При развитии ожирения общая площадь поверхностной фильтрации обычного числа нефронов не способна длительно инактивировать избыток метаболитов, вырабатываемых в жировой ткани. В результате даже при условии нормального числа нефронов в почках при рождении развивается так называемая относительная олигонефрония (относительный дефицит массы нефронов), т. е. снижение доли массы почек по сравнению с общей массой тела. Относительный дефицит нефронов ведет к повышенной фильтрационной нагрузке – гиперфильтрации. Длительное воздействие повышенного гидродинамического давления вызывает механическое раздражение прилежащих структур клубочка, способствует пролиферации клеток клубочка и мезангия, гиперпродукции ими компонентов межклеточного матрикса, утолщению базальной мембраны клубочка, дисфункции эпителиальных клеток канальцев, активации клеток воспаления в интерстиции почек и в конечном итоге ведет к формированию гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [31].

Склерозирование почечных клубочков приводит к уменьшению массы действующих нефронов, что отражает истощение почечного функционального резерва [29, 31]. Кроме того, жировой тканью вырабатывается ряд вазоактивных факторов, факторов роста и цитокинов, действие которых первоначально носит компенсаторный характер и направлено на адекватное поддержание элиминации избыточных метаболитов жировой ткани. Но затем реализуются склерозирующие эффекты этих веществ, что ускоряет развитие почечного фиброза.

Формирование и прогрессирование ассоциированной с ожирением нефропатии определяется прежде всего повреждающим действием на структуры почечной ткани адипокинов, активно продуцируемых преимущественно бурими адипоцитами [32–34]. Особое значение в поражении органов-мишеней при ожирении придают лептину. Считают, что у больных ожирением развивается резистентность к лептину, сопровождающаяся его гиперпродукцией. Обладая рядом патогенных действий, в основ-

ном являясь индуктором органного фиброгенеза, лептин повреждает органы-мишени – почки, сосудистую стенку, миокард [35, 36].

Одним из приоритетных пусковых звеньев патогенеза кардиоренального синдрома при ожирении является эндотелиальная дисфункция, как генерализованная, так и локально-почечная [29]. С одной стороны, дисфункция эндотелия – это ранний диагностический маркер поражения почек и сердечно-сосудистой системы, с другой – известно, что уже на ранних стадиях почечной недостаточности возникновение эндотелиальной дисфункции связано с высоким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, в пользу чего свидетельствуют результаты крупных популяционных исследований, в частности исследования HOORN [29, 37]. В качестве общепризнанного «локально-почечного» маркера нарушений эндотелиальной функции рассматривают МАУ [38, 39].

Формирование почечного поражения, как и вовлечение других органов-мишеней при ожирении, определяется участием не только лептина, но и других адипокинов [29]. Наряду с лептином функцию эндотелия способен нарушать продуцируемый адипоцитами гормон резистин, также принимающий участие в формировании феномена ИР. Установлено, что стимуляция резистином эндотелиоцитов сопровождается существенным снижением экспрессии ими эндотелиальной NO-синтазы [40], а при ХБП рост плазменной концентрации резистина четко сопряжен со снижением СКФ [29].

Кроме того, центральной причиной, способствующей увеличению градиента транскапиллярного давления в нефроне и формированию внутриклубочковой гипертензии, является высокая активность локально-почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и ее основного компонента – ангиотензина (АТ) II в ответ на потерю почечной массы [29]. АТ II стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими коллагенов, факторов хемотаксиса, провоцирующих макрофагальную инфильтрацию, тубулоинтерстициальное воспаление и способствующих прогрессированию нефросклероза. АТ II стимулирует NAD(P)H-оксидазу, что ведет к образованию супероксид-аниона и усугублению эндотелиальной дисфункции с дальнейшим ремоделированием сосудистой стенки и прогрессированием атеросклеротического процесса [41, 42].

Нефропротективные свойства АГП

Возможности предотвращения прогрессирования ХБП и снижения сердечно-сосудистого риска у больных с МС и АГ прежде всего зависят от достижения и поддержания целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. [1, 7, 8]. С этой целью используются все 5 основных классов АГП, а также дополнительные классы, прежде всего агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин). Однако следует помнить, что таким больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия [1, 7, 8].

Существует несколько механизмов осуществления нефропротективного эффекта АГП [29]:

- адекватное снижение АД;
- предотвращение развития и/или уменьшение клубочковой гипертензии;
- подавление гипертрофических и пролиферативных процессов в клубочке;
- улучшение эндотелиальной дисфункции;
- уменьшение протеинурии как независимого фактора прогрессирования нефропатии.

Потенциальные воздействия основных классов АГП на параметры функционирования почек представлены в таблице.

Препаратами первого ряда для лечения больных АГ и МС, а также с поражением почек являются блокаторы РАС [1, 7, 8]. Во многих крупномасштабных исследованиях продемонстрирована способность ИАПФ уменьшать выраженность протеинурии, в том числе приводить

к исчезновению МАУ [43–47]. Способность ИАПФ уменьшать экскрецию белков с мочой была показана и в работе, прицельно изучавшей ассоциированную с ожирением нефропатию [43], позже она была подтверждена результатами других экспериментальных [44], а также клинических [45–47] исследований. С учетом несомненного участия компонентов РАС, прежде всего АТ II, в становлении эндотелиальной дисфункции у больных с ожирением применение этих препаратов является одной из наиболее действенных стратегий лечения ассоциированной с ожирением нефропатии. Другим классом АГП, влияющим на РАС и доказавшим свои нефропротективные свойства, являются БРА [1, 7, 8].

Для оценки антипротеинурической эффективности БРА и ИАПФ в сравнении с плацебо и другими АГП был проведен метаанализ 49 рандомизированных клинических исследований у пациентов с СД и другой почечной патологией, имевших МАУ и протеинурию [48]. Его результаты свидетельствуют о том, что монотерапия БРА приводит к уменьшению протеинурии в сравнении с плацебо и АК независимо от степени ее выраженности и причин возникновения. Антипротеинурический эффект БРА сопоставим по силе с эффективностью ИАПФ [48].

Крупных исследований, посвященных оценке нефропротективных свойств β -АБ, практически не проводилось. Опубликованы результаты только одного исследования – YESTONO, в котором было показано достоверное уменьшение МАУ на фоне лечения небивололом у больных АГ и СД типа 2 [49]. Необходимость использования диуретиков при лечении больных с поражением почек связана с увеличением объема внеклеточной жидкости. Во многих исследованиях с использованием ИАПФ и БРА необходимость назначения диуретиков была обусловлена недостижением целевых цифр АД. Доказанными являются нефропротективные свойства у тиазидоподобного диуретика индапамида ретард – исследование NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with Microalbuminuria) [50].

Среди АК выделяют препараты дигидропиридинового ряда (нифедипин, фелодипин, амлодипин, лерканидипин) и недигидропиридинового ряда (верапамил и дилтиазем) [51]. Нефропротективными свойствами обладают лишь отдельные представители дигидропиридиновых АК [52–55]. Наиболее доказанным в плане наличия нефропротективных свойств является недигидропиридиновый АК верапамил.

Нефропротективные свойства верапамила в комбинации с трандолаприлом были выявлены в крупном рандомизированном клиническом исследовании BENEDICT (Bergamo NEphrologic Diabetes Complications Trial) с участием 1204 пациентов с СД типа 2, АГ и без МАУ [56]. Целью исследования было оценить, предупреждают ли ИАПФ и недигидропиридиновые АК (в виде монотерапии или в комбинации) появление МАУ у лиц с АГ, СД типа 2 и изначально нормальной экскрецией белка с мочой. Исследование BENEDICT было многоцентровым двойным слепым плацебо-контролируемым рандомизированным. В него были включены 1204 пациента в возрасте 40 лет и старше, которые страдали СД 2 типа и АГ (АД $\geq$ 130/85 мм рт. ст.), однако с отсутствием признаков нарушения функции почек (ночная экскреция альбумина менее 20 мкг/мин при двух последовательных измерениях, уровень креатинина сыворотки крови не более 133 ммоль/л) [56].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании сравнивали антипротеинурический эффект 6-недельного лечения верапамилем SR (360 мг/сут), трандолаприлом (4 мг/сут) и их фиксированной комбинации (2/180 мг/сут) у пациентов с протеинурией 6,6 (5,1–8,8) г в день без СД [57]. Антипротеинурический эффект верапамила составил 12%.

В рандомизированном проспективном исследовании Bakris-Nephroprotection Study изучалось влияние ИАПФ (лизиноприл), недигидропиридиновых АК (верапамил SR,

Влияние основных классов АГП на функцию почек

	СКФ	Эффективный почечный плазматок	Почечный кровоток	Сопротивление почечных сосудов	Внутриклубочковое давление	Экскреция альбумина
Диуретики, кроме индапамида	↓	↓	↓	↑	↑	↑
β-АБ	→↓	→↓	→↓	↑→	?	?
АК	↑	↑	↑→	↓	→↓	→↓
ИАПФ	↓	↑	↑→	↓	↓	↓
БРА	↓	↑	↑→	↓	↓	↓

Примечание. ↓ – уменьшение, ↑ – увеличение, ↑→ – отсутствие эффекта, ? – нет данных.

дилтиазем SR) и β-АБ (атенолол) на почечную функцию и прогноз у больных АГ в сочетании с диабетической нефропатией [58]. Все препараты в одинаковой степени снижали АД. Лизиноприл уменьшал протеинурию на 59%, недигидропиридиновые АК – на 42%, атенолол – лишь на 9%. Ежегодная степень снижения клиренса креатинина составила соответственно -0,98, -1,44 и -3,48 мл/мин/1,73. Авторы сделали вывод о том, что нефропротективный эффект верапамила SR сопоставим с таковым у ИАПФ лизиноприла и достоверно превосходит атенолол.

Возможность использования верапамила в качестве нефропротектора обусловлена его более благоприятным влиянием на почечную гемодинамику, чем АК дигидропиридинового ряда. В отличие от последних он расширяет не только афферентные, но и эфферентные артериолы почечных клубочков, не повышая внутриклубочковое гидравлическое давление. Наблюдается благоприятное для почек снижение внутриклубочкового давления, уменьшается экскреция альбумина с мочой (на 30–45% у больных диабетической нефропатией) [59]. Таким образом, нефропротективные эффекты верапамила и ингибиторов во многом сходны: расширение эфферентных артериол почечных клубочков, снижение повышенного внутриклубочкового гидравлического давления, уменьшение экскреции альбумина с мочой, торможение развития гломерулосклероза.

Однако есть и другие механизмы нефропротективного действия верапамила. Так, он уменьшает эндотелиальную дисфункцию [60], которая является одним из центральных патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования поражения почек, о чем уже было сказано выше. Исследование, проведенное с участием больных АГ, показало, что длительная терапия (6 мес) верапамилем (240 мг/сут) улучшала функцию эндотелия и микроциркуляцию в предплечье [60]. Кроме того, он препятствует прохождению ионов кальция в клетку и тем самым предупреждает развитие кальциноза и, следовательно, прогрессирование ХБП [61].

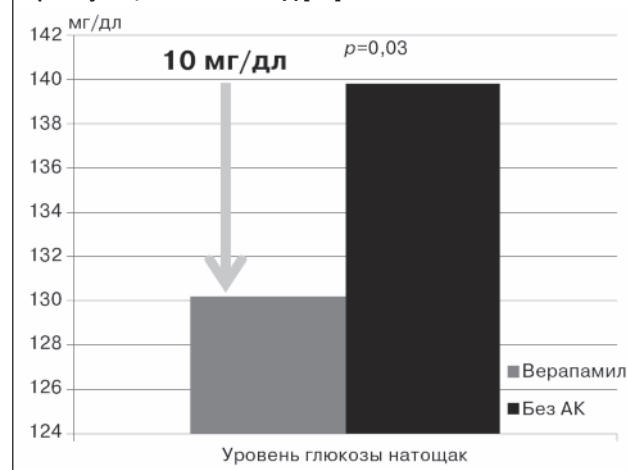
Наконец, верапамил обладает положительными эффектами на углеводный и липидный обмен, что также способствует нефропротекции. Ученые Бирмингемского университета Алабамы (США) исследовали базисных национальных когортного исследования REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) в период с 2003 по 2007 г. (см. рисунок) [62]. Они проанализировали связь между приемом препаратов АК и верапамилем и уровнем глюкозы крови у 4978 пациентов с СД. Среди указанной популяции больных 29,6% получали АК, 3,4% из которых – верапамил. Скорректированные результаты показали, что среди пациентов, принимавших любые АК, уровень глюкозы крови натошак был на 5 мг/дл меньше, чем среди не принимавших АК. У пациентов, которые принимали верапамил, уровень глюкозы крови натошак был на 10 мг/дл ниже в сравнении с больными, принимавшими другие АК. Имеются данные, согласно которым верапамил повышает толерантность к глюкозе у больных СД типа 2 [8]. В исследовании SLIP (Study on Lipids with Isoptin Press) изучалось влияние верапа-

мила SR и эналаприла на показатели липидного обмена у больных АГ [52]. Оба препарата оказались одинаково эффективными в отношении снижения уровня АД. Как верапамил SR, так и эналаприл снижали содержание общего ХС, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови, однако только на фоне лечения верапамилем SR происходило увеличение содержания липопротеидов высокой плотности.

Учитывая то, что больные АГ и МС должны уже на старте лечения получать комбинированную антигипертензивную терапию, очень важным с клинической точки зрения считается тот факт, что комбинация ИАПФ (или БРА) с АК, в том числе с верапамилем, является наиболее предпочтительной, особенно если у больного имеется поражение почек [7, 8]. Следует упомянуть, что есть и фиксированная комбинация – препарат Тарка (ИАПФ трандолаприл и недигидропиридиновый АК верапамил). Верапамил также можно комбинировать с диуретиками, антагонистами имидазольных рецепторов и даже дигидропиридиновыми АК [1, 2, 7, 8, 11]. Нельзя комбинировать верапамил с β-АБ.

Таким образом, МС является широко распространенной патологией, и при его наличии повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также сердечно-сосудистой и общей смертности. Сочетание МС с АГ приводит к большей частоте поражений органов-мишеней, в том числе почек (МАУ и/или стойкое снижение СКФ), и тем самым еще сильнее увеличивает сердечно-сосудистый риск. Препаратами первого ряда для лечения больных АГ, МС и с поражением почек являются блокаторы РАС в комбинации с АК, особенно недигидропиридинового ряда (верапамил и др.) и/или агонистами имидазольных рецепторов. Возможно использование диуретиков и высокоселективных β-АБ (при необходимости). При выборе группы антигипертензивных лекарственных средств и препарата внутри группы необходимо учитывать наличие доказательной базы в отношении нефропротекции и влияние на метаболические параметры.

Терапия верапамилем сопровождается снижением глюкозы крови у пациентов с АГ и СД [62].



Литература/References

1. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестн. 2014; IX (XXI, 1): 4–57. / Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Yu.V. i dr. Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh arterial'noi gipertoniei s metabolicheskimi narusheniiami. Kardiologicheskii vestn. 2014; IX (XXI, 1): 4–57. [in Russian]
2. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6 (Прил. 2): 1–29. / Rekomendatsii ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniiu metabolicheskogo sindroma. Vtoroi peresmotr. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2009; 6 (Priil. 2): 1–29. [in Russian]
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287 (3): 356–9.
4. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Рос. кардиол. журн. 2012; 2: 55–62. / Rotar' O.P., Libis R.A., Isaeva E.N. i dr. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma v raznykh gorodakh RF. Ros. kardiolog. zhurn. 2012; 2: 55–62. [in Russian]
5. Mursu J, Virtanen JK, Tuomainen T-P et al. Intake of fruits, berries and vegetables and the risk of type 2 diabetes: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Am J Epidemiol 1998; 145: 50–51.
6. Toole JF, Chambless LE, Heiss G et al. Ann Epidemiol 1993; 3 (5): 500–3.
7. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестн. 2015; 1: 3–30. / Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Kardiologicheskii vestn. 2015; 1: 3–30. [in Russian]
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC 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 2013; 31: 1281–357.
9. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
10. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 3: 32–8. / Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolicheskii sindrom. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2003; 3: 32–8. [in Russian]
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 4-я редакция. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii. 4-ia redaktsiia. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
12. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA 2012; 307: 1941–51.
13. Levey AS, Eckardt KU, Tsakamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67: 2089–100.
14. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. J Hypertens 2002; 20: 353–5.
15. De Leeuw PW, Ruijloep LM, Palmer CR et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. Arch Intern Med 2004; 164: 2459–64.
16. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003; 108: 2154–69.
17. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001; 286: 421–6.
18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. Am J Kid Dis 2004; 43 (Suppl. 1): S16–S33.
19. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. Circulation 2005; 112: 969–75.
20. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002; 106: 1777–82.
21. Ninomiya T, Perkovic V, de Zeeuw D et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1813–21.
22. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375: 2073–81.
23. Segura J, Ruliope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. J Hypertens 2004; 22: 1635–9.
24. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006; 144: 172–80.
25. Chen J, Muntner P, Hamm L et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. Adults. Ann Intern Med 2004; 140: 167–74.
26. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. Kidney Int 2004; 65 (5): 1870–6.
27. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. Am J Kidney Dis 2005; 46: 871–80.
28. Wang Y, Cheng X et al. Association between obesity and kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. Kidney Int 2008; 73: 18–23.
29. Сагинава Е.А., Галлямов М.Г., Северова М.М. Современные представления о поражении почек при ожирении. Клин. нефрология. 2010; 2. / Saginova E.A., Galiamov M.G., Severova M.M. Sovremennye predstavleniia o porazhenii почек pri ozhireнии. Klin. nefrologiia. 2010; 2. [in Russian]
30. Wolf G. Obesity and renal hemodynamics. Contrib Nephrol 2006; 151: 184–202.
31. Сагинава Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В. и др. Формирование поражения почек у больных ожирением. Тер. архив. 2006; 78 (5): 36–41. / Saginova E.A., Fedorova E.Yu., Fomin V.V. i dr. Formirovanie porazheniia почек u bol'nykh ozhireniem. Ter. arkhiv. 2006; 78 (5): 36–41. [in Russian]
32. Despres J-P, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. BMJ 2001; 322: 716–20.
33. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. Ann NY Acad Sci 1999; 892: 91–107.
34. Witek A, Kokot F, Chudek J et al. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 191–5.
35. Gunter W, Sheldon C, Han DC et al. Leptin and renal disease. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1–11.
36. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. Contrib Nephrol 2006; 151: 175–83.
37. Stam E, van Guldener C, Becker A et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 537–45.
38. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Вестн. РАМН. 2003; 11: 50–5. / Mukhin N.A., Moiseev V.S. Kardiorenal'nye sootnosheniia i risk serdechno-sosudistykh zabolevanii. Vestn. RAMN. 2003; 11: 50–5. [in Russian]
39. Yuyun M, Alder AJ, Wareham NJ. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14: 271–6.
40. Kougias P, Chai H, Lin PH et al. Adipocyte-derived cytokine resistin causes endothelial dysfunction of porcine coronary arteries. J Vasc Surg 2005; 41: 691–8.
41. Schiffrin EL, Touyz RM. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287: H435–H446.
42. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. Histochem Cell Biol 2004; 122: 339–52.
43. Praga M, Hernandez E, Morales E et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (9): 1790–8.
44. Blanco S, Vaquero M, Gomez-Guerrero C et al. Potential role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on early podocyte damage in a model of type 2 diabetes mellitus, obesity, and mild hypertension. Am J Hypertens 2005; 18 (4 Pt. 1): 557–65.
45. Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVEND Intervention Trial. Eur Heart J 2005; 26 (13): 1314–20.
46. Asselbergs FW, Dierks GFH, Hillege HL et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. Circulation 2004; 110: 2809–16.
47. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. Ann Intern Med 2001; 134: 629–36.
48. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin-Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. Ann Intern Med 2008; 148: 30–48.
49. Schmidt AC, Graf C, Brixius K et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO Study. Clin Drug Inv 2007; 27 (12): 841–9.

50. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NE-STOR Study. *J Hypertens* 2004; 22 (8): 1613–22.
51. Кукеc B.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (11): 113–7. / Kukes V.G., Ostroumova O.D., Starodubtsev A.K. Antagonisty kal'tsiia: sovremennye aspekty primeneniia v kardiologii. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (11): 113–7. [in Russian]
52. Herlitz H, Harris K, Risler T et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158–65.
53. Vestra MD, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–66.
54. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1):73–80.
55. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Копченков И.И. Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 1: 79–85. / Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Kopchenov I.I. Antagonist kal'tsiia tret'ego pokoleniia lerkanidipin: novye vozmozhnosti v lechenii arterial'noi gipertonii. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2013; 1: 79–85. [in Russian]
56. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351 (19): 1941–51.
57. Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (1): 98–104.
58. BakrisGI, Copley JB, Vicknair N et al. Verapamil SR has similar nephroprotective properties to Lisinopril and is significantly better in comparison to atenolol. *Kidney Int* 1996; 50: 1641–59.
59. Bakris G, Weir M, de Quattro V et al. Renal, hemodynamic and antiproteinuric response to an ACE inhibitor trandolapril or calcium antagonist verapamil alone or in fixed combination in patients with diabetic nephropathy: A randomized multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1546–52.
60. Versari D, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effect of verapamil, trandolapril and their combination on vascular function and structure in essential hypertensive patients. *Atherosclerosis* 2009; 205 (1): 214–20.
61. Goligorsky MS, Chaimovitz C, Rapaport J et al. Calcium metabolism in uremic nephrocalcinosis: preventive effect of verapamil. *Kidney Int* 1995; 27: 774–9.
62. Khodneva Y et al. Calcium channel blocker use is associated with lower fasting serum glucose among adults with diabetes from the REGARDS study. *Diabetes Res Clin Pract* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.01.021>
63. Andersson D, Rojdmarm S. Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1981; 210 (1–2): 27–33.
64. Libretti A, Catalano M. Lipid profile during antihypertensive treatment. The SLIP Study Group. *Study on Lipids with Isoptin Press. Drugs* 1993; 46 (Suppl. 2): 16–23.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Зыкова Александра Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: alexandra-z@mail.ru

Максимов Максим Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru