

## Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка при использовании комбинированной антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе с различными типами ожирения

Скибицкий В. В.<sup>1</sup>, Скибицкая С. В.<sup>2</sup>, Фендрикова А. В.<sup>1</sup>, Породенко Н. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. Краснодар;

<sup>2</sup>МБУЗ КГК БСМП. Краснодар, Россия

**Цель.** Изучить динамику основных показателей структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) у женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией (АГ) и различными типами ожирения — абдоминальным (АО) и глутеофemorальным (ГФО), на фоне применения комбинированной антигипертензивной терапии: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или прямой ингибитор ренина (ПИР).

**Материал и методы.** Обследованы 168 женщин с АГ в постменопаузе: 97 — с АО и 71 — с ГФО. Пациентки с разными типами ожирения рандомизированы на группы терапии ИАПФ + диуретик или ПИР + диуретик. Длительность наблюдения 24 нед.

**Результаты.** Комбинированная терапия, включающая ПИР, обеспечивала достижение целевых значений артериального давления (АД) у 90,2% больных с АО и 90,9% с ГФО. Применение ПИР при АО и ГФО сопровождалось достоверным уменьшением толщины стенок, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) — на 22,6% и 17,9%, индекса ММЛЖ — на 23,1% и 18,8%, соответственно, ( $p < 0,05$ ), и параметров диастолической функции ЛЖ. На фоне терапии ИАПФ + диуретик целевые значения АД зарегистрированы у 71,4% пациенток с АО и у 84,4% с ГФО. Через 24 нед. применения ИАПФ + диуретика при АО и ГФО выявлено уменьшение

ММЛЖ на 10,3% и 14,0% и индекса ММЛЖ на 10,8% и 14,6%, соответственно, достоверное изменение показателей диастолической функции ЛЖ ( $p < 0,05$ ). Сравнительный анализ продемонстрировал преимущества терапии ПИР в сравнении с ИАПФ у пациенток с АО в плане улучшения структурно-функционального состояния ЛЖ.

**Заключение.** Применение ИАПФ или ПИР в комбинации с диуретиком в постменопаузе обеспечивало значимый кардиопротективный эффект независимо от типа ожирения. Вместе с тем при АО использование ПИР + диуретик имело преимущества перед комбинацией ИАПФ + диуретик в отношении регресса гипертрофии и улучшения диастолической функции ЛЖ.

**Ключевые слова:** ожирение, артериальная гипертензия, постменопауза, прямой ингибитор ренина, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 20–25  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-20-25>

Поступила 13/05-2015

Принята к публикации 26/10-2015

### Dynamics of the main parameters of structure-functional condition of the left ventricle myocardium in usage of combination antihypertension therapy for postmenopausal women with different obesity patterns

Skibitsky V. V.<sup>1</sup>, Skibitskaya S. V.<sup>2</sup>, Fendrikova A. V.<sup>1</sup>, Porodenco N. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kubansky State Medical University of the Ministry of Health. Krasnodar; <sup>2</sup>City clinical hospital of emergency medical aid. Krasnodar, Russia

**Aim.** To assess the dynamics of the main structural and functional parameters of the left ventricle myocardium condition (LV) in postmenopausal women with arterial hypertension (AH) and different types of obesity: abdominal (AO) and gluteofemoral (GFO), taking combination hypotensive therapy: angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or direct renin inhibitor (DRI).

**Material and methods.** Totally, 168 women studied with AH in postmenopause: 97 with AO and 71 with GFO. Women with different obesity types were randomized to therapy groups as ACEi+diuretic and DRI+diuretic. Follow-up lasted for 24 weeks.

**Results.** Combination therapy that included DRI, led to target values of BP in 90,2% of patients with AO and 90,9% with GFO. Usage of DRI in AO and GFO was followed by significant decrease of wall thickness, left ventricle myocardium mass (MMLV) — by 22,6% and 17,9%, MMLV

index — by 23,1% and 18,8%, respectively, ( $p < 0,05$ ), and parameters of diastolic function of LV. On therapy by ACEi+diuretic target values of BP were recorded in 71,4% of AO patients, and in 84,4% with GFO. In 24 weeks of ACEi usage with diuretic in AO and GFO, there was significant change of diastolic LV function ( $p < 0,05$ ). Comparative analysis showed that DRI therapy was better comparing to ACEi in AO patients with AO in the sense of the LV structural-functional improvement.

**Conclusion.** Usage of ACEi or DRI in combination with diuretic in postmenopause led to significant cardioprotection not depending on obesity type. In addition, in AO the usage of DRI+diuretic was advantageous comparing to ACEi+diuretic in the sense of hypertrophy regression and LV diastolic function improvement.

**Key words:** obesity, arterial hypertension, postmenopause, direct renin inhibitor, angiotensine converting enzyme inhibitor.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (960) 493-59-11

e-mail: alexandra2310@rambler.ru

[Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Скибицкая С. В. — к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики, Фендрикова А. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Породенко Н. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГФО — глютеофеморальное ожирение, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММ — масса миокарда, НГ — нормальная геометрия, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПИР — прямой ингибитор ренина, РАС — ренин-ангиотензиновая система, ТЗС — толщина задней стенки, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ЦУ — целевой уровень, ЭЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

В настоящее время общепризнанным является факт частого сочетания таких социально-значимых заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и ожирение [1-3]. Подобное сочетание достаточно часто присутствует у женщин, особенно с наступлением менопаузы, и определяет высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений. Известно, что в условиях эстрогенного дефицита у женщин с АГ и ожирением достаточно быстро формируется гипертрофия и диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ), что также вносит определенный вклад в ухудшение прогноза [4]. Наличие ожирения у пациенток с АГ в менопаузе может существенно затруднять проведение эффективного антигипертензивного лечения для достижения не только целевых значений артериального давления (АД), но и обеспечения органопротекции, в частности, кардиопротекции [5].

В соответствии с современными рекомендациями при наличии ожирения целесообразно использовать в составе комбинированной антигипертензивной терапии блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которые обладают выраженным кардиопротективным эффектом, доказанной способностью улучшать прогноз и лишены неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмены. В последние годы определенный интерес представляет возможность применения при ожирении прямого ингибитора ренина (ПИР) алискирена. Однако до конца не ясно: зависят ли антигипертензивный и органопротективный эффекты препаратов, в частности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и ПИР, от наличия различных вариантов ожирения — абдоминального (АО) или глютеофеморального (ГФО), которые часто наблюдаются у женщин с АГ в ранней постменопаузе.

В связи с этим целью исследования явилось изучение динамики основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин в постменопаузе с АГ и различными типами ожирения — АО и ГФО, на фоне применения комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ИАПФ или ПИР.

## Материал и методы

Исследование является проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах.

В исследование включены 168 женщин с АГ и ожирением в постменопаузе.

Критерии включения: АГ 2 степени; ожирение 1 и 2 степени — АО и ГФО; отсутствие достижения целевого уровня АД на фоне предшествующей (2-3 мес.) антигипертензивной терапии; период постменопаузы до 5 лет; наличие подписанного информированного согласия пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения: манифестные формы ишемической болезни сердца; перенесенный инфаркт миокарда и/или инсульт в предшествующие 6 мес.; хроническая сердечная недостаточность II-IV функциональных классов (NYHA); сложные нарушения ритма и проводимости; сахарный диабет 1 и 2 типов; заболевания щитовидной железы; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз в ближайшие годы.

АГ 2 степени диагностировалась в соответствии с критериями ВНОК/РМОАГ (2010) [5]. Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных: общий и биохимический анализы крови, мочи, ультразвуковое исследование почек, щитовидной железы, рентгенография и др.

Диагностика ожирения основывалась на критериях ВОЗ (1997г) с учетом индекса массы тела (ИМТ), а также определения окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и индекса ОТ/ОБ. АО диагностировали при ОТ >80 см и ОТ/ОБ ≥0,85; ГФО — при ОТ/ОБ <0,85. На основании антропометрического обследования все женщины были распределены на 2 группы: 97 пациенток с АО и 71 — с ГФО.

Для сравнительной оценки эффективности 2 вариантов комбинированной антигипертензивной терапии обе группы женщин с АО и ГФО с неконтролируемой АГ были рандомизированы методом “конвертов” в 4 группы лечения:

- пациентки с АО и ГФО, получавшие комбинацию ИАПФ спираприла в стартовой дозе 3 мг/сут. + диуретик индапамид ретард в дозе 1,5 мг/сут;
- больные с АО и ГФО, получавшие комбинацию ПИР алискирена в стартовой дозе 150 мг/сут. + индапамид ретард в дозе 1,5 мг/сут.

Через 4 нед. терапии пациенток, достигших целевого уровня (ЦУ) АД (n=14 с АО и 6 с ГФО), вывели из исследования, и не включали в последующий анализ по оценке органопротективного эффекта при более длительном, 24-недельном, лечении.

У оставшихся 83 женщин с АО и 65 с ГФО, у которых через 4 нед. лечения наблюдалось снижение АД, но без достижения ЦУ <140/90 мм рт.ст., стартовые дозы блокаторов РАС увеличивали: спираприла до 6 мг/сут., алискирена до 300 мг/сут. Еще через 4 нед. (8 нед. от начала лечения) в случаях не достижения ЦУ АД у 11 женщин с АО и у 5 с ГФО к проводимой терапии добавляли дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин в дозе 5 мг/сут. с последующей промежуточной оценкой эффективности лечения через 4 нед.

Таблица 1

Динамика основных ЭхоКГ параметров ЛЖ на фоне комбинированной антигипертензивной терапии ИАПФ + диуретик в зависимости от типа ожирения ( $M \pm m$ )

Тип ожирения	АО				ГФО			
Показатель	До лечения (n=42)	Через 24 нед. (n=42)	$\Delta\%$	P	До лечения (n=32)	Через 24 нед. (n=32)	$\Delta\%$	p
КДР, мм	54,1 $\pm$ 2,8	52,8 $\pm$ 2,4	2,4	нд	52,8 $\pm$ 3,2	51,2 $\pm$ 3,2	3,0	нд
КСР, мм	32,8 $\pm$ 2,2	31,9 $\pm$ 3,0	2,7	нд	32,2 $\pm$ 2,2	31,1 $\pm$ 2,6	3,4	нд
ТМЖП, мм	12,9 $\pm$ 0,09	11,8 $\pm$ 0,08	8,5	0,001	11,3 $\pm$ 0,1	10,1 $\pm$ 0,09	10,6	0,0001
ТЗСЛЖ, мм	11,9 $\pm$ 0,13	11,1 $\pm$ 0,11	6,7	0,001	10,9 $\pm$ 0,08	10,0 $\pm$ 0,07	8,3	0,0001
ФВ, %	60,8 $\pm$ 4,7	61,3 $\pm$ 4,1	1,0	нд	57,9 $\pm$ 5,2	58,8 $\pm$ 4,7	1,6	нд
ММЛЖ, г	296,5 $\pm$ 5,9	265,9 $\pm$ 5,2	10,3	0,01	251,8 $\pm$ 5,3	216,5 $\pm$ 4,8	14,0	0,0001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	157,7 $\pm$ 4,4	140,7 $\pm$ 4,7	10,8	0,01	134,9 $\pm$ 5,9	115,2 $\pm$ 4,9	14,6	0,013
Е/А	0,81 $\pm$ 0,04	1,0 $\pm$ 0,02	23,5	0,001	0,83 $\pm$ 0,04	1,08 $\pm$ 0,03	30,1	0,0001
DT, мс	218,5 $\pm$ 6,9	201,1 $\pm$ 7,1	8,0	нд	240,3 $\pm$ 8,1	218,4 $\pm$ 7,8	9,1	нд
IVRT, мс	129,3 $\pm$ 4,9	116,1 $\pm$ 3,1	10,2	0,025	112,6 $\pm$ 3,8	100,2 $\pm$ 2,9	11,0	0,032

Примечание: здесь и далее:  $\Delta\%$  — разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения, p — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения, нд — недостоверно.

Таблица 2

Динамика основных ЭхоКГ параметров ЛЖ на фоне комбинированной антигипертензивной терапии ПИР + диуретик в зависимости от типа ожирения ( $M \pm m$ )

Тип ожирения	АО				ГФО			
Показатель	До лечения (n=41)	Через 24 нед. лечения (n=41)	$\Delta\%$	p	До лечения (n=33)	Через 24 нед. лечения (n=33)	$\Delta\%$	p
КДР, мм		52,5 $\pm$ 2,9	4,0	нд	52,4 $\pm$ 2,6	50,9 $\pm$ 2,4	2,9	нд
КСР, мм	32,9 $\pm$ 2,3	31,8 $\pm$ 2,9	3,3	нд	32,4 $\pm$ 2,8	31,8 $\pm$ 2,2	1,9	нд
ТМЖП, мм	13,1 $\pm$ 0,08	10,6 $\pm$ 0,07	19,1	0,001	11,9 $\pm$ 0,09	9,9 $\pm$ 0,08	16,8	0,001
ТЗСЛЖ, мм	12,1 $\pm$ 0,09	11,0 $\pm$ 0,08	9,1	0,001	11,0 $\pm$ 0,08	10,2 $\pm$ 0,07	7,3	0,002
ФВ, %	60,4 $\pm$ 3,1	61,3 $\pm$ 3,5	1,5	нд	58,8 $\pm$ 5,1	59,9 $\pm$ 5,6	1,9	нд
ММЛЖ, г	311,2 $\pm$ 4,8	240,9 $\pm$ 4,1	22,6	0,0001	249,4 $\pm$ 5,1	204,7 $\pm$ 3,9	17,9	0,0001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	164,7 $\pm$ 4,5	126,7 $\pm$ 4,2	23,1	0,0001	134,1 $\pm$ 5,0	108,9 $\pm$ 3,7	18,8	0,0001
Е/А	0,80 $\pm$ 0,03	1,19 $\pm$ 0,03	48,8	0,001	0,82 $\pm$ 0,04	1,19 $\pm$ 0,03	45,1	0,001
DT, мс	228,4 $\pm$ 3,1	183,3 $\pm$ 2,9	19,7	0,0001	239,6 $\pm$ 3,7	198,8 $\pm$ 2,8	17,0	0,0001
IVRT, мс	132,5 $\pm$ 4,0	101,1 $\pm$ 2,7	23,7	0,0001	110,7 $\pm$ 4,3	90,3 $\pm$ 3,7	18,4	0,001

Всем пациенткам исходно и через 6 мес. терапии выполняли общеклиническое, антропометрическое исследования с определением ИМТ и ОТ, а также эхокардиография (ЭхоКГ) при помощи аппарата “Siemens Sonoline Q 10”. Оценивали основные показатели ремоделирования миокарда ЛЖ: фракцию выброса ЛЖ, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ, толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ  $>95$  г/м<sup>2</sup> [1]. Выделяли пациенток с нормальной геометрией (НГ) ЛЖ, а также со следующими типами ремоделирования ЛЖ: концентрическое ремоделирование (КРЛЖ), концентрическая гипертрофия (КГЛЖ), эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в режиме доплер-ЭхоКГ и определяли пиковую скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), пиковую скорость позднего диастолического наполнения (А), коэффициент Е/А, время замедления раннего диастолического кровотока (DT), время изоволюметрического расслабления (IVRT). На основании результатов доплер-

ЭхоКГ диагностировали гипертрофический или псевдонормальный типы диастолической дисфункции миокарда ЛЖ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы “STATISTICA 6.1” (StatSoft Inc, США). Применялись методы параметрической статистики. Статистические данные в работе представлены в виде  $M \pm m$ . Множественные сопоставления выполняли между качественными признаками по критерию  $\chi^2$  с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

По основным изученным клинико-анамнестическим и физиологическим параметрам группы статистически значимо между собой не различались. Антигипертензивная эффективность терапии оценивалась по результатам измерения офисного АД, анализа данных самоконтроля и суточного мониторинга АД. Комбинация ИАПФ + диуретик способствовала достижению ЦУ АД у 6 (12,5%) пациенток с АО и 4 (11,1%)

Таблица 3

Количество женщин с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 24 нед. лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов

Тип ожирения	АО				ГФО			
Вариант терапии	“ИАПФ+ТД” (n=42)		“ПИР+ТД” (n=41)		“ИАПФ+ТД” (n=32)		“ПИР+ТД” (n=33)	
Вариант ремоделирования	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.
НГ	6	17*	3	22*	10	18	9	18
КРЛЖ	7	5	5	3	8	5	9	6
КГЛЖ	21	15	26	10*	11	7	10	6
ЭГЛЖ	8	5	7	6	3	2	5	3

Примечание: ТД — тиазидный диуретик, \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий показателей до и через 24 нед. лечения.

Таблица 4

Количество женщин с различными типами диастолической дисфункции миокарда ЛЖ до и через 24 нед. лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов

Тип ожирения	АО				ГФО			
Вариант терапии	“ИАПФ+ТД” (n=42)		“ПИР+ТД” (n=41)		“ИАПФ+ТД” (n=32)		“ПИР+ТД” (n=33)	
Вариант ДДЛЖ	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.
Нормальная ДФЛЖ	5	15	3	19*	7	17	8	18
Гипертрофический	34	25	36	20	24	15	23	13
Псевдонормальный	3	2	2	2	1	0	2	2

Примечание: ДДЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ, ДФЛЖ — диастолическая функция ЛЖ, ТД — тиазидный диуретик, \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий показателей до и через 24 нед. лечения.

Таблица 5

Степень изменения основных ЭхоКГ параметров ЛЖ при АО и ГФО через 24 нед. лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов

Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями до лечения ( $\Delta\%$ )				
Тип ожирения	АО		ГФО	
Показатель	“ИАПФ+ТД” (n=42)		“ПИР+ТД” (n=41)	
КДР, мм	-2,4		-4,0	
КСР, мм	-2,7		3,3	
ТМЖП, мм	-8,5		-19,1*	
ТЗСЛЖ, мм	-6,7		-9,1	
ФВ, %	+1,0		+1,5	
ММЛЖ, г	-10,3		-22,6*	
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-10,8		-23,1*	
Е/А	+23,5		+48,8*	
DT, мс	-8,0		-9,1	
IVRT, мс	-10,2		-23,7*	

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различия степени изменения показателей структурно-функционального состояния ЛЖ у женщин с АО через 24 нед. лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов, ТД — тиазидный диуретик.

с ГФО, тогда как применение алискирена 150 мг/сут. + диуретик обеспечивало снижение АД до ЦУ у 8 (16,3%) женщин с АО и 2 (5,7%) с ГФО. В соответствии с протоколом исследования эти пациентки исключались из последующего анализа, а остальным больным дозы блокаторов РАС были удвоены.

При использовании максимальной дозы спираприла через 4 нед. ЦУ АД достигли 30 (71,4%) из 42 женщин с АО и 27 (84,4%) из 32 с ГФО, а применение максимальной дозы ПИР привело к достижению целевых значений АД у 37 (90,2%) из 41 жен-

щины с АО и 30 (90,9%) из 33 с ГФО. Остальным пациенткам потребовалось добавление к терапии дигидропиридинового антагониста кальция.

Через 6 мес. терапии в обеих группах больных, достигших ЦУ АД, отмечалась положительная, но неравнозначная динамика показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ (таблицы 1 и 2). Применение спираприла и индапамида ретард у пациенток с АО и ГФО сопровождалось достоверным уменьшением исходно увеличенных значений ТМЖП,

ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ и улучшением таких показателей диастолической функции ЛЖ, как E/A и IVRT (таблица 1).

На фоне терапии ПИР + диуретик также отмечался регресс гипертрофии ЛЖ, что проявлялось достоверным снижением в группах больных с АО и ГФО средних значений ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, а также статистически значимой позитивной динамикой всех исследуемых параметров диастолической функции ЛЖ (таблица 2).

Положительная динамика основных ЭхоКГ параметров на фоне использования обоих вариантов антигипертензивной терапии сопровождалась изменением соотношения количества регистрируемых до и после лечения типов ремоделирования миокарда ЛЖ и доли пациенток с его НГ (таблица 3). Нормализация геометрии ЛЖ отмечалась во всех группах, однако в определенной степени определялась как вариантом используемой комбинации препаратов, так и типом ожирения. Увеличение числа больных с НГ ЛЖ, очевидно, происходило благодаря регрессу гипертрофии ЛЖ и уменьшению доли лиц, прежде всего с КГЛЖ и частично — с КРЛЖ и ЭГЛЖ. Особенно отчетливо эта тенденция прослеживалась у женщин с АО, лечившихся ПИР + диуретик: НГ ЛЖ отмечена у 53,7% пациенток. Только в этой группе уменьшение числа больных с КГЛЖ достигло статистической значимости (таблица 3).

Независимо от типа ожирения и варианта применяемой комбинации наблюдалось увеличение доли лиц с нормальной диастолической функцией миокарда ЛЖ, однако в группе пациенток с АО, получающих комбинацию ПИР + диуретик, данная позитивная динамика оказалась достоверной (таблица 4).

Сравнение кардиопротективного действия двух использованных бинарных комбинаций показало, что при наличии АО применение алискирена + индапамида ретард обеспечивало достоверно более значимое, чем на фоне терапии ИАПФ + диуретик уменьшение ТМЖП, ММ и ИММЛЖ, а также сопровождалось статистически значимо более выраженной позитивной динамикой изученных показателей диастолической функции миокарда ЛЖ (таблица 5). В то же время у пациенток с ГФО кардиопротективные эффекты ПИР или ИАПФ в составе комбинации с диуретиком оказались сопоставимыми.

## Обсуждение

Тесная взаимосвязь АГ и различных типов ожирения продемонстрирована в ряде исследований последних лет [6-8]. Наиболее частым типом распределения жировой ткани у женщин с АГ, особенно в период наступления менопаузы и сопутствующей ей гипопэстрогении, является АО. Известно, что прогрессирование АГ и ожирения, в т.ч. в постменопаузе, сопровождается развитием

процессов ремоделирования миокарда ЛЖ вследствие повышения активности РАС и симпато-адреналовой системы, а также чрезмерной задержки натрия и жидкости в организме. В данной ситуации целесообразно применение комбинированной антигипертензивной терапии, основным компонентом которой являются блокаторы РАС. Эффективность ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с АГ и ожирением изучалась и ранее [9]. Вместе с тем использование ПИР у данной категории больных продолжает быть предметом ряда научных исследований [10, 11]. Остается практически не изучена результативность дифференцированного подхода к применению блокаторов РАС в лечении АГ с учетом типа ожирения [12].

В представленной работе была предпринята попытка оценить антигипертензивную и кардиопротективную эффективность двух вариантов комбинированной терапии, включавших диуретик с ИАПФ или с ПИР, у пациенток с АГ и различными типами ожирения. Результаты сравнительного исследования показали достаточно высокую эффективность как ИАПФ, так и ПИР в составе двойных комбинаций по достижению ЦУ АД у женщин с АО и ГФО. Вместе с тем, через 8 нед. лечения максимальными дозами препаратов (спираприл 6 мг/сут., алискирен 300 мг/сут., индапамид ретард 1,5 мг/сут.) количество пациенток с АО, достигших ЦУ АД на фоне терапии ИАПФ, оказалось на 13% меньшим, чем у женщин с ГФО — 71,4% vs 84,4%, соответственно. В то же время применение в составе комбинации алискирена обеспечивало одинаковую частоту достижения ЦУ АД как при АО у 90,2% больных, так и ГФО у 90,9% пациенток.

Оба варианта комбинированной антигипертензивной терапии способствовали значимому улучшению основных параметров ремоделирования миокарда ЛЖ независимо от типа ожирения. Вместе с тем терапия, включавшая алискирен, сопровождалась достоверной динамикой всех показателей диастолической функции ЛЖ как при АО, так и ГФО, тогда как применение комбинации ИАПФ + диуретик независимо от типа ожирения не оказывало существенного влияния на показатель DT. Важно и то, что у пациенток с ГФО выраженность регресса гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ оказалась сопоставимой при назначении как спираприла, так и алискирена в составе комбинированной терапии. Напротив, у женщин с АО двойная комбинация, включавшая алискирен, показала преимущества перед терапией ИАПФ в отношении улучшения структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, а также увеличения числа пациенток с нормальной геометрией и диастолической функцией миокарда ЛЖ.

Более выраженный при АО кардиопротективный эффект алискирена в сравнении с ИАПФ, воз-



можно, объясняется особенностями механизма действия ПИР. Во-первых, как известно, алискирен блокирует активный сайт молекулы ренина и предотвращает его связывание с ангиотензиногеном, и, следовательно, способствует уменьшению образования ангиотензина II и устранению в определенной мере негативных эффектов РАС [13]. Во-вторых, ПИР блокируют связывание ренина и проренина с тканевыми прорениновыми рецепторами, высокая аффинность которых в значительной степени определяет выраженность повреждения органов-мишеней [14]. Вероятно, что большая кардиопротекция при использовании ПИР у пациенток с АО может быть обусловлена и другим его дополнительным действием. Хорошо известно, что при АО под влиянием значительного числа стимулирующих агентов — инсулина, свободных жирных кислот, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , эстрогенов и др., значительно увеличивается продукция адипоцитами лептина. В экспериментальных исследованиях показано, что лептин индуцирует гипертрофию и гиперплазию кардиомиоцитов, вызывает ремоделирование экс-

трацеллюлярного матрикса и определяет ремоделирование миокарда. По некоторым данным, алискирен способен уменьшать концентрацию плазменного лептина, подавлять его активность [15]. Не исключено, что именно это свойство препарата играет определенную роль в реализации кардиопротективного действия ПИР при АО.

## Заключение

Таким образом, применение ИАПФ спираприла или ПИР алискирена в комбинации с тиазидоподобным диуретиком обеспечивало значимый регресс гипертрофии и улучшение диастолической функции ЛЖ у женщин в постменопаузе как с АО, так и ГФО. Вместе с тем у пациенток с АГ и АО использование алискирена в комбинации с индапамидом ретард сопровождалось более выраженными кардиопротективным эффектом по сравнению с терапией спираприлом и диуретиком, тогда как при наличии ГФО обе бинарные комбинации оказывали сопоставимое позитивное влияние на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ.

## Литература

- 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). Eur Heart J. 2013; 34(28): 2159-219.
- Shal'nova SA, Deev AD, Kapustina AV, et al. The body weight and its contribution to mortality from cardiovascular diseases and all reasons among the Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13(1): 44-8. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(1): 44-8).
- Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Epidemiology of an arterial hypertension in Russia. Results of federal monitoring in 2003 — 2010. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 1: 9-13. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 1: 9-13).
- Skibitsky VV, Medvedeva JuN, Shuhardina EL, et al. Risk factors and structure of cardiovascular pathology at women in a climax of various genesis. Problems of women health 2007; 2(3): 21-8. Russian (Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. и др. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. Проблемы женского здоровья 2007; 2(3): 21-8).
- Diagnostics and treatment of arterial hypertension: Russian recommendations. System hypertension 2010; 3: 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации. Системные гипертензии 2010; 3: 5-26).
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. 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: 898-918.
- Rosano GM, Vitale C, Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. Climacteric. 2006; 9 (Suppl. 1): 19-27.
- Astashkin EI, Glezer MG. Obesity and arterial hypertension. Problems of women health. 2008; 4(3): 23-33. Russian (Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия. Проблемы женского здоровья 2008; 4(3): 23-33).
- Jordan J, Boye SW, Breton SL, et al. Antihypertensive treatment in patients with class 3 obesity. Ther Adv Endocrinol Metab. 2012; 3(3): 93-8.
- Zaporowska-Stachowiak I, Hoffmann K, Bryl W, et al. Aliskiren — an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in the therapy of arterial hypertension. Arch Med Sci. 2014; 10(4): 830-6.
- Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. J Hypertens. 2009; 27(7): 1493-501.
- Skibitsky VV, Skibitskaya SV, Fendrikova AV. Efficiency of the combined antihypertensive therapy at various types of obesity at women with an arterial hypertension in a postmenopause. Problems of women health. 2013; 1(8): 30-8. Russian (Скибицкий В.В., Скибицкая С.В., Фендрикова А.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии при различных типах ожирения у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. Проблемы женского здоровья. 2013; 1(8): 30-8).
- Muhin NA, Fomin VV. Activity of a renin of plasma — risk factor and an independent target of antihypertensive therapy: role of an aliskiren. Consilium Medicum. 2009; 11(10): 3-6. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В. Активность ренина плазмы — фактор риска и самостоятельная мишень антигипертензивной терапии: роль алискирена. Consilium Medicum. 2009; 11(10): 3-6).
- Danser AH, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (pro)renin receptor. Hypertension. 2005; 46(5): 1069-76.
- Stucchi P, Cano V, Ruiz-Gayo M, Fernández-Alfonso MS. Aliskiren reduces body-weight gain, adiposity and plasma leptin during diet-induced obesity. Br J Pharmacol. 2009; 158(3): 771-8.