

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ И ГЛЮТЕО-ФЕМОРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

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

**Цель.** Изучить влияние комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или прямой ингибитор ренина (ПИР) на параметры суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у женщин в постменопаузе при различных типах ожирения.

**Материал и методы.** Обследованы 168 женщин с артериальной гипертензией (АГ) в постменопаузе: 97 — с абдоминальным ожирением (АО) и 71 — с глютео-фemorальным ожирением (ГФО). Пациентки с различными типами ожирения были рандомизированы в группы терапии иАПФ и диуретиком или ПИР и диуретиком. Длительность наблюдения — 24 недели.

**Результаты.** Через 4 недели лечения с использованием максимальной дозы иАПФ целевой уровень артериального давления (АД) достигался у 30 из 42 (71,4%) женщин с АО и 27 из 32 (84,4%) с ГФО, а применение максимальной дозы ПИР приводило к достижению целевого уровня АД у 37 из 41 (90,2%) женщин с АО и у 30 из 33 (90,9%) с ГФО. Остальным пациенткам потребовалось добавление к терапии дигидропиридинового антагониста кальция. Через 6 мес. терапии во всех группах больных отмечалась положительная динамика основных показателей суточного профиля АД (СПАД).

**Заключение.** Комбинации иАПФ или ПИР с индапамидом ретард оказывают выраженное антигипертензивное действие у женщин с АГ, как при АО, так и ГФО. Вместе с тем комбинация ПИР с диуретиком имеет ряд преимуществ перед комбинацией иАПФ и диуретика, которые проявлялись в частоте и скорости достижения целевого уровня АД, более выраженной позитивной динамике показателей СМАД и благоприятных изменениях в перераспределении больных с физиологическим и патологическим типами СПАД на фоне 24-нед. терапии, особенно у женщин с АО.

**Ключевые слова:** абдоминальное и глютео-фemorальное ожирение, артериальная гипертензия, постменопауза, прямой ингибитор ренина, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар; <sup>2</sup>МБУЗ Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Краснодар, Россия.

Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, заведующий 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.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexandra2310@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ВУП — величина утреннего подъема, ГФО — глютео-фemorальное ожирение, ДАД — диастолическое АД, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИВ — индекс времени, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПИР — прямой ингибитор ренина, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое АД, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование АД, СУП — скорость утреннего подъема, ТД — тиазидоподобный диуретик.

Рукопись получена 25.02.2016

Рецензия получена 29.02.2016

Принята к публикации 09.03.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 58–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-58-63>

## COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF COMBINATION ANTIHYPERTENSION THERAPY IN WOMEN WITH ABDOMINAL OR GLUTEO-FEMORAL OBESITY

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

**Aim.** To study the influence of combinational antihypertension therapy including inhibitor of angiotensin converting enzyme (ACEi) or direct renin inhibitor (DRI) on the parameters of 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) in postmenopausal women in different obesity patterns.

**Material and methods.** Totally, 168 women studied with arterial hypertension (AH) in postmenopause: 97 with abdominal obesity (AO) and 71 with gluteofemoral (GFO). Patients were randomized to groups of ACEi therapy and diuretic or DRI and diuretic. Follow-up lasted for 24 weeks.

**Results.** In 4 weeks of therapy with the usage of maximal ACEi dosages, target level of blood pressure (BP) was reached in 30 from 42 (71,4%) women with AO and 27 from 32 (84,4%) with GFO, and maximum dose of DRI led to target pressure achievement in 37 from 41 (90,2%) women with AO and 30 from 33 (90,9%) with GFO. Others required addition to the therapy a dihydropyridine calcium antagonist. In 6 months of therapy in all groups of patients there was positive dynamics of the main 24-hour profile parameters.

**Conclusion.** Combination of ACEi or DRI with indapamide retard have significant antihypertension effect in women with AH in AO and GFO. In addition, combination of DRI with diuretic is better than of ACEi that was showed by the prevalence and speed of target BP achievement, more significant dynamics of ABPM parameters and positive changes in patients spread upon physiologic and pathologic types of 24-hour profile in 24-week therapy, especially in AO.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 58–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-58-63>

**Key words:** abdominal and gluteo-femorale obesity, arterial hypertension, postmenopause, direct renin inhibitor, angiotensin converting enzyme inhibitor.

<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.

Артериальная гипертензия (АГ) нередко сочетается с различными факторами риска, в том числе с ожирением [1]. Особенно часто АГ и ожирение формируются у женщин в ранний период постменопаузы, что может

существенно увеличивать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов у данной категории больных [2, 3]. Проведение рациональной антигипертензивной терапии (АГТ) позволяет, как

известно, снизить сердечно-сосудистый риск и улучшить прогноз при АГ.

Вместе с тем лечение АГ у больных с ожирением является трудной задачей и часто требует назначения различных комбинаций антигипертензивных препаратов, позволяющих во многих случаях не только обеспечить достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и предотвратить развитие и прогрессирование поражения органов-мишеней. В наибольшей мере, по современным представлениям, этим требованиям отвечают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II и, возможно, прямые ингибиторы ренина (ПИР), доказавшие высокую антигипертензивную и органопротективную эффективность, в том числе в комбинации с тиазидоподобными диуретиками (ТД) [4, 5]. Однако сравнительная эффективность различных блокаторов РАС у женщин с АГ и ожирением в ранней постменопаузе изучена недостаточно и остаётся дискуссионной.

Кроме того, нельзя не учитывать, что у женщин в постменопаузальном периоде могут выявляться различные типы ожирения, в частности абдоминальное (АО) или глутео-фemorальное (ГФО). Возможно, имеющиеся при АО и ГФО не только внешние (“антропометрически-конфигурационные”), но и гормонально-биохимические и гемодинамические особенности, могут по-разному влиять на механизмы формирования, развития АГ и поражения органов-мишеней и, соответственно, на эффективность проводимой АГТ у женщин в ранний период постменопаузы.

Однако не исследована сравнительная антигипертензивная эффективность применения у данной категории больных разных блокаторов РАС, в частности иАПФ и ПИР, в зависимости от типа ожирения.

Поиск ответа на этот вопрос, на наш взгляд, может способствовать улучшению контроля АГ, оптимизации выбора и проведения, с учётом типа ожирения АГТ, включающей один из блокаторов РАС в составе комбинации с ТД у женщин в ранней постменопаузе.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение влияния комбинированной АГТ, включающей иАПФ или ПИР, на параметры суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у женщин в постменопаузе при различных типах ожирения.

### Материал и методы

Обследованы 168 женщин с АГ и ожирением, находящихся в постменопаузе. Исследование проводилось на клинических базах кафедры госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета.

Критериями включения пациенток в исследование являлись: АГ (гипертензивная болезнь) 2 степени; АО и ГФО 1 и 2 степени; отсутствие достижения целевого

уровня АД на фоне предшествующей (2-3 мес.) АГТ; период постменопаузы до 5 лет; наличие информированного согласия пациенток на участие в исследовании.

Критериями исключения были: манифестные формы ишемической болезни сердца; перенесенные инфаркт миокарда и/или инсульт в предшествующие 6 месяцев; хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК (по NYHA); сложные нарушения ритма и проводимости; сахарный диабет I и II типов; заболевания щитовидной железы; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз в ближайшие годы.

АГ 2 степени (гипертензивная болезнь) диагностировалась в соответствии с критериями ВНОК/РМОАГ (2010г) [7]. Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных (общий и биохимический анализы крови, мочи, УЗИ почек, щитовидной железы, рентгенографии и др.).

Диагностика ожирения основывалась на критериях ВОЗ (1997г) с учетом показателей индекса массы тела (ИМТ), а также определения окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и индекса ОТ/ОБ. Ожирение 1 степени устанавливали при ИМТ = 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>, 2 степени — при 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>. Тип АО диагностировался при ОТ >80 см и ОТ/ОБ ≥0,85; ГФО — при ОТ/ОБ <0,85. Для уточнения типа ожирения оценивали также процентное содержание висцерального жира с помощью электронных весов — жираанализатора (OMRON BF-508).

На основании антропометрического обследования были выделены 2 категории женщин с различными типами ожирения: 97 пациенток с АО и 71 — ГФО.

Обе категории женщин (с АО и ГФО) с неконтролируемой АГ были распределены на 4 группы в зависимости от выбранной комбинации лекарственных препаратов для сравнительной оценки эффективности 2 вариантов комбинированной АГТ. 1 группа — 48 пациенток с АО, получавших иАПФ спираприл в стартовой дозе 3 мг/сут. и ТД индапамид ретард в дозе 1,5 мг/сут.; 2 группа — 49 пациенток с АО, получавших ПИР алискирен в стартовой дозе 150 мг/сут. и индапамид ретард 1,5 мг/сут.; 3 группа — 36 пациенток с ГФО, получавших иАПФ спираприл в стартовой дозе 3 мг/сут. и индапамид ретард 1,5 мг/сут.; 4 группа — 35 пациенток с ГФО, получавших ПИР алискирен в стартовой дозе 150 мг/сут. и индапамид ретард 1,5 мг/сут.

По основным изученным клинико-анамнестическим и физиологическим параметрам группы обследованных женщин, включенных в исследование, статистически значимо между собой не различались (табл. 1).

Эффект АГТ оценивали через 4 недели. Пациентки, достигшие целевого уровня АД на фоне стартовой терапии (14 женщин с АО и 6 с ГФО), выбывали из исследования и не включались в последующий

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика больных АГ с различными типами ожирения до начала комбинированной АГТ (M±m)**

Показатель	АО		ГФО	
	1 группа n=48	2 группа n=49	3 группа n=36	4 группа n=35
Возраст, годы	54,8±3,2	55,2±3,4	55,7±4,1	54,1±3,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,2±1,4	34,1±1,2	32,9±1,1	33,2±1,3
ОТ/ОБ	0,94±0,04	0,96±0,05	0,81±0,03	0,82±0,02
ЧСС, уд./мин	72,2±5,1	73,2±4,3	69,8±6,1	74,5±4,4
САД, мм рт.ст.	166,1±4,1	168,2±2,3	165,3±3,5	167,4±5,3
ДАД, мм рт.ст.	101,3±3,4	103,4±2,8	100,5±2,6	102,5±3,3
Степень ожирения				
1 степень, n	31 (64,6%)	30 (61,2%)	23 (63,9%)	24 (68,5%)
2 степень, n	17 (35,4%)	19 (38,8%)	13 (36,1%)	11 (31,5%)
Длительность АГ, годы	3,8±1,9	4,0±2,3	5,7±2,8	5,3±3,0
Длительность менопаузы, месяцы	28,5±6,4	30,6±5,9	26,8±7,2	27,9±6,1

**Сокращения:** ЧСС — число сердечных сокращений, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия.

анализ по оценке антигипертензивного эффекта при более длительном, 24-недельном лечении.

У оставшихся 83 женщин с АО и 65 с ГФО, у которых через 4 недели лечения наблюдалось снижение АД, но без достижения целевого уровня (<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 целевого уровня АД (у 11 женщин с АО и у 5 с ГФО) к проводимой терапии добавлялся третий антигипертензивный препарат — дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин в дозе 5 мг/сут. с последующей промежуточной оценкой эффективности лечения через 4 нед.

Всем, включенным в исследование, пациенткам исходно и через 6 мес. терапии проводилось общеклиническое исследование (в том числе определение ИМТ и ОТ), суточное мониторирование АД (Топоррт V, Германия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 30 мин в дневные и 60 мин в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность АД, индекс времени (ИВ) АГ, суточный индекс (СИ), величину утреннего подъема (ВУП) и скорость утрен-

**Таблица 2**  
**Динамика показателей СПАД у женщин с АО на фоне комбинированной АГТ — ПИР и ТД (M±m)**

Показатель	До лечения (n=41)	Через 24 недели лечения (n=41)	Δ%	p
Среднесуточные значения показателей				
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	168,1±3,4	122,2±3,2	-27,3	0,0001
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	103,8±3,0	81,2±3,5	-21,8	0,0001
Дневные значения показателей				
САДд, мм рт.ст.	166,5±5,1	123,0±4,1	-26,1	0,0001
ДАДд, мм рт.ст.	103,6±3,9	82,0±3,2	-20,9	0,0001
ИВ САДд, %	78,8±3,7	45,7±3,9	-42,0	0,0001
ИВ ДАДд, %	71,0±4,4	38,1±4,1	-46,3	0,0001
ВарСАДд, мм рт.ст.	26,3±3,7	15,4±1,8	-41,5	0,01
ВарДАДд, мм рт.ст.	24,5±1,9	13,8±1,5	-43,7	0,0001
Ночные значения показателей				
САДн, мм рт.ст.	156,8±5,0	121,4±3,0	-22,6	0,0001
ДАДн, мм рт.ст.	96,1±4,3	79,9±2,2	-16,9	0,001
ИВ САДн, %	74,9±4,4	39,2±4,2	-47,7	0,0001
ИВ ДАДн, %	65,1±4,0	34,4±4,8	-47,5	0,0001
ВарСАДн, мм рт.ст.	23,8±1,9	12,0±1,6	-49,6	0,0001
ВарДАДн, мм рт.ст.	21,0±2,1	11,2±1,4	-41,9	0,0001
ВУП САД, мм рт.ст.	46,5±2,2	39,4±1,8	-36,8	0,015
ВУП ДАД, мм рт.ст.	38,5±3,4	22,7±2,6	-41,0	0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	24,8±1,9	13,1±1,2	-47,2	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	22,1±2,1	12,8±1,1	-42,1	0,0001

**Примечание:** Δ% — разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения, p — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения.

**Таблица 3**  
**Динамика показателей СПАД у женщин с ГФО на фоне комбинированной АГТ — ПИР и ТД (M±m)**

Показатель	До лечения (n=33)	Через 24 недели лечения (n=33)	Δ%	p
Среднесуточные значения показателей				
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	165,8±4,1	122,3±4,9	-26,3	0,0001
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	102,9±2,1	80,9±5,0	-21,4	0,0001
Дневные значения показателей				
САДд, мм рт.ст.	164,3±4,4	124,8±5,7	-24,0	0,0001
ДАДд, мм рт.ст.	100,2±2,6	81,8±3,1	-18,4	0,0001
ИВ САДд, %	75,3±5,1	42,1±3,8	-44,1	0,0001
ИВ ДАДд, %	66,0±4,3	35,2±3,2	-46,7	0,0001
ВарСАДд, мм рт.ст.	17,9±2,2	10,2±1,3	-43,0	0,004
ВарДАДд, мм рт.ст.	17,0±2,8	9,9±1,0	-41,8	0,02
Ночные значения показателей				
САДн, мм рт.ст.	143,8±3,3	122,9±5,1	-14,6	0,001
ДАДн, мм рт.ст.	92,8±3,3	78,8±2,9	-15,1	0,002
ИВ САДн, %	51,9±4,1	26,5±2,8	-48,9	0,0001
ИВ ДАДн, %	48,1±5,0	23,8±2,3	-50,5	0,0001
ВарСАДн, мм рт.ст.	16,9±2,4	9,7±1,2	-42,6	0,009
ВарДАДн, мм рт.ст.	14,3±2,1	8,9±1,1	-37,8	0,026
ВУП САД, мм рт.ст.	33,4±2,7	19,8±2,2	-40,7	0,0001
ВУП ДАД, мм рт.ст.	29,5±2,9	17,1±2,1	-42,0	0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	16,9±1,2	9,0±0,9	-46,7	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	14,9±1,3	8,8±0,7	-40,9	0,0001

**Примечание:** Δ% — разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения, p — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения.

него подъема (СУП) АД. С учетом величины СИ выделялись 4 типа суточных кривых АД: “dipper”, “non-dipper”, “over-dipper” и “night-peaker”.

Обработка результатов исследования проводилась 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 проводились между качественными признаками по критерию хи-квадрат с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

Комбинация ПИР в дозе 150 мг/сут. и ТД обеспечила снижение АД до целевого уровня у 8 (16,3%) женщин с АО и у 2 (5,7%) — с ГФО. При этом назначение иАПФ в стартовой дозе в составе двухкомпонентной комбинированной терапии также способствовало достижению целевых значений АД у 6 (12,5%) пациенток с АО и у 4 (11,1%) — с ГФО. Из последующего анализа данная категория женщин исключалась, а остальным больным дозы блокаторов РАС были удвоены.

Использование максимальной дозы ПИР привело к достижению целевого уровня АД у 37 из 41 (90,2%) женщин с АО и у 30 из 33 (90,9%) с ГФО. Применение максимальной дозы иАПФ в течение 4 недель способствовало достижению целевого уровня АД у 30 из 42 (71,4%) женщин с АО и у 27 из 32 (84,4%) с ГФО. Остальным пациенткам потребовалось добавление к терапии дигидропиридинового антагониста кальция.

В группах пациенток, получавших комбинацию ПИР и ТД, выявлено существенное улучшение основных параметров АД в течение суток, как при АО, так и при ГФО (табл. 2, 3). Независимо от типа ожирения через 24 недели лечения наблюдалось достоверное снижение среднесуточных, дневных и ночных показателей САД и ДАД на 15–27% ( $p < 0,05$ ), уменьшение показателей “нагрузки давлением” (ИВ САД и ИВ ДАД) в течение суток. Также имело место достаточно выраженное и статистически значимое уменьшение величины и скорости утреннего подъема АД, как у женщин с АО, так и с ГФО (табл. 2, 3).

При сопоставлении в обеих группах больных степени уменьшения патологически повышенных основных показателей СПАД не было обнаружено достоверных межгрупповых различий, то есть степень положительных изменений СПАД на фоне терапии ПИР с ТД не зависела от типа ожирения и регистрировалась практически в той же мере, как при АО, так и при ГФО.

Кроме того, использование комбинации ПИР и ТД привело к существенному изменению соотношения доли женщин с патологическими и физиологическими типами СПАД в пользу последнего. Так, через 24 недели лечения как при АО, так и при ГФО, доля лиц с адекватным ночным снижением АД достоверно увеличилась до 30 пациенток (73,2%) при АО и до 24 (72,7%) — при ГФО против, соответственно, 8

(19,5%) и 11 (33,3%) до лечения ( $p < 0,05$ ). При этом число женщин с патологическим типом СПАД “non-dipper” статистически значимо уменьшилось в 3 раза: с 28 (68,3%) до 9 (22,0%) пациенток с АО и с 15 (45,4%) до 5 (15,2%) — с ГФО. Частота встречаемости профилей АД “over-dipper” и “night-peaker” в обеих группах существенно не изменилась.

Таким образом, использование комбинации ПИР и ТД приводит как при АО, так и при ГФО, к достаточно выраженным позитивным изменениям основных показателей СПАД, а также структуры распределения патологических и физиологического вариантов суточного профиля АД, способствуя нормализации циркадного ритма АД у большинства пациенток независимо от типа ожирения.

Как следует из данных таблиц 4 и 5, через 24 недели применения иАПФ и ТД у пациенток с АО и ГФО достоверно снижались не только среднесуточные, дневные и ночные САД и ДАД, но и параметры “нагрузки давлением”, а также величина утреннего подъема АД. Вместе с тем статистически значимое снижение вариабельности АД в дневные и ночные часы, а также скорости утреннего подъема САД и ДАД на фоне терапии с использованием иАПФ наблюдалось только у пациенток с ГФО, но не с АО (табл. 4, 5).

Кроме того, сравнительный анализ динамики основных показателей СПАД у больных с разными типами ожирения показал, что комбинированная терапия иАПФ и ТД более эффективна при ГФО, так как сопровождалась достоверно более выраженным снижением ИВ САД и ДАД днем, вариабельности АД днем и ночью, а также уменьшением времени и скорости утреннего подъема САД и ДАД ( $p < 0,05$ ).

Использование комбинированной АГТ иАПФ и ТД способствовало заметному увеличению количества женщин с нормальным СПАД (тип “dipper”). Исходно в группе больных с АО профиль “dipper” определялся у 9 (21,4%) женщин, а через 24 недели — у 16 (38,1%) пациенток. Вместе с тем среди женщин с ГФО на фоне такого лечения число пациенток с нормальным профилем достоверно увеличилось с 11 (34,4%) до 27 (84,4%) ( $p < 0,05$ ). Важно и то, что позитивные изменения структуры СПАД у женщин с ГФО проявлялись в большей, чем при АО, степени уменьшения частоты регистрации патологических типов профиля. Так, через 6 мес. лечения количество пациенток с ГФО и профилем “non-dipper” уменьшилось с 13 (40,6%) до 4 (12,5%) ( $p < 0,05$ ), тогда как при АО изменение числа больных с недостаточным снижением АД в ночные часы было незначимым (исходно профиль “non-dipper” имел место у 25 (59,6%) женщин, на фоне терапии — у 19 (45,3%). Более того, в группе пациенток с ГФО отмечалось достоверное уменьшение числа женщин с профилем “over-dipper”, который регистрировался на фоне терапии у 1 (3,1%) против 5 (15,6%) обследованных до лечения ( $p < 0,05$ ). При этом у всех 3

**Таблица 4**

**Динамика показателей СПАД у женщин с АО на фоне комбинированной АГТ — иАПФ и ТД (M±m)**

Показатель	До лечения (n=42)	Через 24 недели лечения (n=42)	Δ%	p
Среднесуточные значения показателей				
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	166,9±4,4	130,1±4,1	-22,1	0,001
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	102,1±3,9	83,2±2,9	-18,5	0,001
Дневные значения показателей				
САДд, мм рт.ст.	167,4±3,8	134,1±3,2	-19,9	0,001
ДАДд, мм рт.ст.	100,6±4,1	82,9±3,9	-17,6	0,001
ИБ САДд, %	76,3±5,8	59,2±4,1	-22,4	0,018
ИБ ДАДд, %	68,2±5,3	54,7±4,1	-19,8	0,047
ВарСАДд, мм рт.ст.	25,0±3,9	22,5±3,7	-10,0	нд
ВарДАДд, мм рт.ст.	22,7±2,8	20,7±2,9	-8,9	нд
Ночные значения показателей				
САДн, мм рт.ст.	155,1±6,3	122,6±3,5	-20,9	0,001
ДАДн, мм рт.ст.	95,4±5,8	78,4±2,9	-18,7	0,001
ИБ САДн, %	71,8±5,3	58,2±3,1	-18,9	0,03
ИБ ДАДн, %	66,0±3,9	54,8±2,8	-17,0	0,022
ВарСАДн, мм рт.ст.	21,5±3,8	19,8±2,4	-7,9	нд
ВарДАДн, мм рт.ст.	18,9±3,6	17,1±2,1	-9,5	нд
ВУП САД, мм рт.ст.	44,8±2,4	37,7±1,9	-15,8	0,023
ВУП ДАД, мм рт.ст.	38,1±2,1	32,6±1,6	-14,4	0,04
СУП САД, мм рт.ст./ч	22,1±2,3	19,5±2,4	-11,8	нд
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	21,3±2,0	19,2±1,9	-9,9	нд

**Примечание:** Δ% — разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения, p — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения.

(9,4%) больных с исходным типом “night-peaker” произошла нормализация суточного профиля АД. В то же время в группе пациенток с АО количество женщин с типами “over-dipper” и “night-peaker” осталось прежним на фоне данного варианта лечения.

Следовательно, использование в течение 24 недель у женщин с АГ и ГФО комбинации иАПФ и ТД обеспечивает достаточно значимый совокупный эффект АГТ (достижение целевого уровня АД, улучшение показателей СПАД), выраженный, однако, в меньшей мере при АО.

**Обсуждение**

В настоящее время общепризнано, что АГ и ожирение встречаются достаточно часто и тесно ассоциированы с соответствующими гормональными изменениями, имеющими место в раннем периоде постменопаузы. У женщин с АГ и ожирением чаще, чем у мужчин, особенно в период наступления менопаузы и сопутствующей ей гипоестрогении, встречается АО [8].

Назначение комбинированной АГТ при сочетании АГ и ожирения, особенно с включением в схему блокаторов РАС, является обоснованным, учитывая механизмы возникновения и поддержания высокого давления у данной категории пациентов [9]. Неоднократно в исследованиях демонстрировалась эффективность

**Таблица 5**

**Динамика показателей СПАД у женщин с ГФО на фоне комбинированной АГТ — иАПФ и ТД (M±m)**

Показатель	До лечения (n=32)	Через 24 недели лечения (n=32)	Δ%	p
Среднесуточные значения показателей				
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	167,2±5,2	130,4±6,2	-22,0	0,0001
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	101,8±2,7	80,1±4,0	-21,3	0,0001
Дневные значения показателей				
САДд, мм рт.ст.	162,8±5,6	127,9±6,	-21,4	0,0001
ДАДд, мм рт.ст.	99,1±3,7	79,3±4,1	-20,0	0,0001
ИБ САДд, %	73,9±6,0	45,4±4,1	-38,6	0,0001
ИБ ДАДд, %	64,7±5,1	36,4±3,2	-43,7	0,0001
ВарСАДд, мм рт.ст.	17,0±2,1	10,4±1,3	-38,8	0,01
ВарДАДд, мм рт.ст.	16,7±2,4	10,6±1,2	-36,5	0,026
Ночные значения показателей				
САДн, мм рт.ст.	141,2±4,3	119,2±3,0	-16,0	0,0001
ДАДн, мм рт.ст.	88,2±3,0	72,1±3,1	-18,3	0,0001
ИБ САДн, %	48,5±3,9	34,7±3,2	-28,5	0,008
ИБ ДАДн, %	47,3±4,8	35,1±2,9	-26,0	0,035
ВарСАДн, мм рт.ст.	16,8±1,6	13,1±0,9	-22,0	0,048
ВарДАДн, мм рт.ст.	13,8±0,8	11,6±0,7	-23,2	0,043
ВУП САД, мм рт.ст.	31,8±3,9	21,2±2,0	-33,3	0,019
ВУП ДАД, мм рт.ст.	27,3±3,0	17,7±1,6	-35,2	0,006
СУП САД, мм рт.ст./ч	15,4±2,0	10,1±1,1	-34,4	0,024
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	14,5±1,8	9,9±1,2	-31,7	0,037

**Примечание:** Δ% — разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения, p — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения.

иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с АГ и ожирением [10]. Вместе с тем продолжает изучаться вопрос применения ПИР у этих больных [11, 12]. Остается малоизученной возможность коррекции АГ блокаторами РАС с учетом различных типов ожирения, особенно у женщин в период постменопаузы.

Проанализированная нами в сравнительном аспекте эффективность 2-х комбинаций препаратов, основанных на ТД индапамиде ретард и одном из блокаторов РАС — иАПФ спираприле или ПИР алискирени, показала достаточно высокую их эффективность в достижении целевого уровня АД, как у женщин с АО, так и с ГФО. Однако через 8 недель лечения максимальными дозами препаратов (ПИР 300 мг/сут., иАПФ 6 мг/сут., ТД 1,5 мг/сут.) число пациенток с АО, достигших целевого уровня АД оказалось на 18,8% большим на фоне терапии “ПИР+ТД”, чем “иАПФ+ТД” (90,2% против 71,4%, соответственно). В этой связи вполне закономерным стало то, что для достижения целевого уровня АД при использовании “иАПФ+ТД” в 3 раза большему количеству больных с АО (12 человек, 28,6%) потребовалось добавление 3-го препарата (дигидропиридинового антагониста кальция), чем в группе женщин, получавших альтернативную (“ПИР+ТД”) комбинацию препаратов (4 пациентки, 9,8%).

В то же время применение обеих бинарных комбинаций при ГФО продемонстрировало их практически равнозначную эффективность по достижению целевого уровня АД, которая составила 84,4% в группе “иАПФ+ТД” и 90,9% — в группе “ПИР+ТД”.

Оценка результатов СМАД у женщин с АО выявил более выраженные позитивные антигипертензивные эффекты комбинации “ПИР+ТД”, чем “иАПФ+ТД”. В этой связи важным было и то, что у больных с АО положительная динамика показателей нагрузки давлением и вариабельности АД регистрировалась на фоне “ПИР+ТД” не только днем, но и в ночной период суток и, кроме того, в большей степени, чем при лечении “иАПФ+ТД”.

Несколько иными оказались результаты терапии у женщин с ГФО. Использование обеих комбинаций блокаторов РАС с ТД у женщин с ГФО оказывало достаточно выраженное положительное влияние на показатели СПАД. Однако применение ПИР с ТД у данной категории больных АГ имеет некоторые преимущества перед иАПФ с ТД, проявляющиеся более значимым улучшением ночных и предутренних параметров АД, что является принципиально важным в контексте известных данных литературы о тесной взаимосвязи риска осложнений АГ и патологически измененного ночного профиля АД.

Закономерным следствием улучшения показателей СМАД стали позитивные изменения соотношения числа больных с физиологическим и патологическим типами СПАД, зарегистрированными через 24 недели лечения женщин с АО, и которые оказались более выраженными при использовании “ПИР+ТД”, нежели при “иАПФ+ТД”.

У пациенток с ГФО обе изученные комбинации антигипертензивных препаратов практически в рав-

ной мере способствовали позитивным изменениям соотношения физиологического и патологического типов СПАД.

Все полученные результаты можно объяснить особенностями развития АГ при наличии именно абдоминального ожирения. Висцеральный жир продуцирует значительное количество гормонов, цитокинов и других биологически активных соединений, участвующих в липидном, углеводном обменах, воспалении, коагуляции и активации РАС [13, 14]. Возможно, с подавлением активности этих механизмов в определенной мере связана достаточно высокая активность иАПФ и более значимая — ПИР как у пациенток с ГФО, так и с АО. Вероятно, это обусловлено тем, что в адипоцитах имеются рецепторы к ренину, существенно повышено содержание ренина и белка, связывающего ренин. В ряде исследований представлены данные о способности ПИР проникать непосредственно в жировую ткань и накапливаться в ней, вызывая блокирование активности ренина и рениновых рецепторов [15], что может оказывать более выраженную блокаду тканевой РАС и оптимизировать основные параметры суточного профиля АД.

### Заключение

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что изученные комбинации блокаторов РАС (ПИР и иАПФ) с ТД оказывают выраженное антигипертензивное действие у женщин с АГ как при АО, так и при ГФО. Вместе с тем при АО комбинация ПИР с диуретиком имеет ряд преимуществ перед комбинацией иАПФ и диуретика. Эффективность АГТ обеих изученных комбинаций препаратов в определенной степени зависит от типа ожирения (АО или ГФО).

### Литература

1. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens.* 2004; 17(10): 904-10.
2. Kulakov VI, Smetnik VP. The management on a klimakteriya M., MIA: 2001; 685 p. Russian (Кулаков В. И., Сметник В. П. Руководство по климактерию. М., МИА: 2001; 685 с.).
3. Skibickij VV, Medvedeva JuN, Shuhardina E.L. 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).
4. Neutel JM, Saunders E, Bakris GL, et al. The efficacy and safety of low — and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7(10): 578-86. Zaprowska-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 Aug 29; 10 (4): 830-6.
5. Skibickij VV, Skibickaja SV, Fendrikova AV. Efficiency of the combined antihypertensive therapy at various types of obesity at women with an arterial hypertension in a post menopause. *Problems of women health* 2013; 1(8): 3038. 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).
6. 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).
7. Rosano GM, Vitale C, Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric* 2006; 9(Suppl.1): 19-27.
8. 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).
9. Reisin E, Weir M, Falkner B et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multi-center placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group.* *Hypertension* 1997; 30(1): 2140-5.
10. 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.
11. 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).
12. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis* 2001; 157: 495-503.
13. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803.
14. Boschmann M, Nussberger J, Engeli S, et al. Aliskiren penetrates adipose and skeletal muscle tissue and reduces renin-angiotensin system activity in obese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2012; 30(3): 561-6.