

Скибицкий В.В.<sup>1</sup>, Гутова С.Р.<sup>2</sup>, Фендрикова А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», Майкоп, Россия

## ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ: ФОКУС НА ОРГАНОПРОТЕКЦИЮ

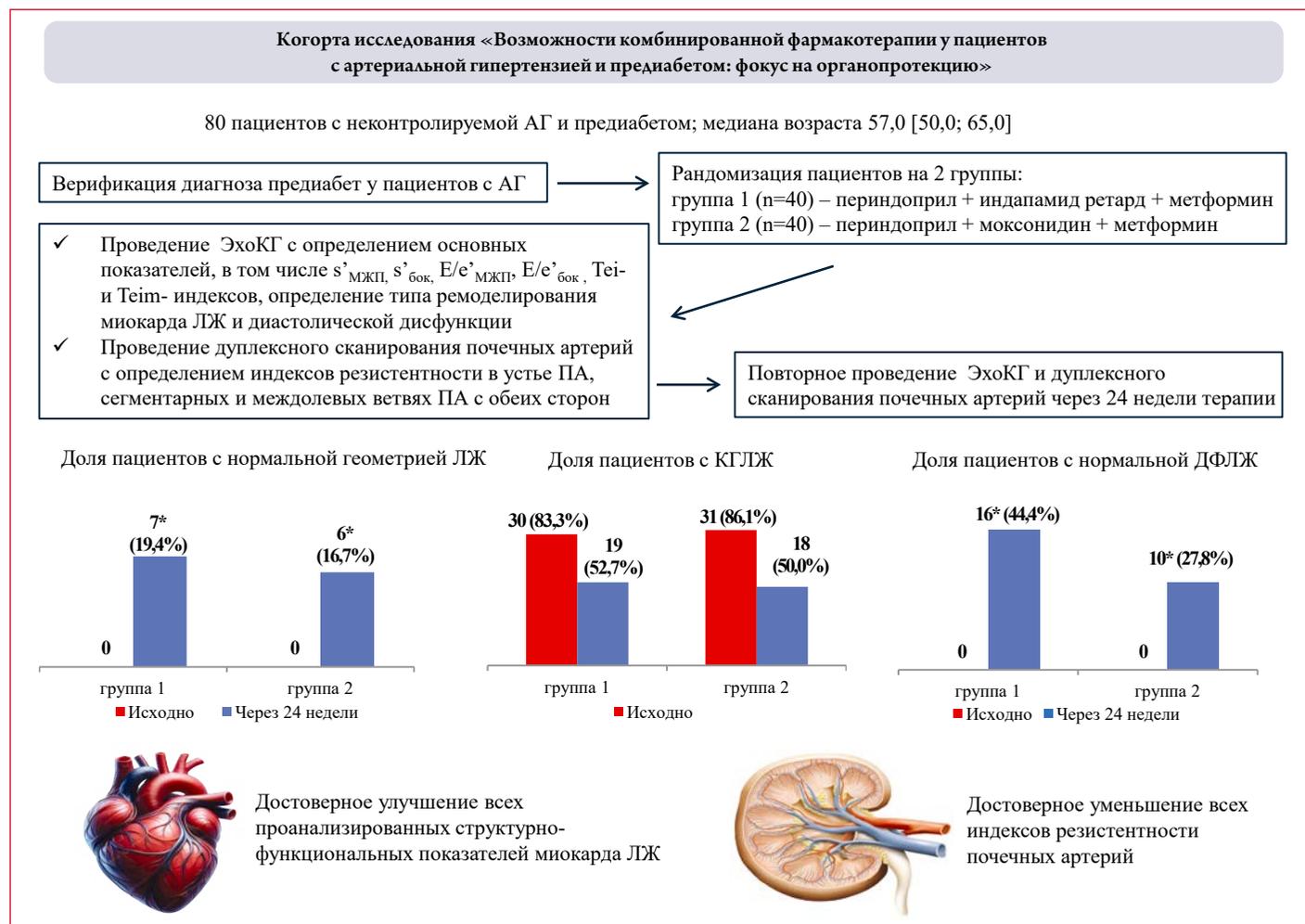
<i>Цель</i>	Сравнительная оценка влияния двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии на показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) и внутрипочечного сосудистого сопротивления у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и предиабетом.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 80 пациентов с неконтролируемой АГ и предиабетом, которые были рандомизированы в две группы: больные группы 1 (n=40) получали периндоприл в стартовой дозе 5 мг/сутки, индапамид замедленного высвобождения 1,5 мг/сутки и метформин 1000 мг/сутки; больные группы 2 (n=40) – периндоприл 5 мг/сутки, моксонидин в стартовой дозе 0,2 мг/сутки и метформин 1000 мг/сутки. В последующем при необходимости дозы периндоприла и моксонидина титровались до максимально разрешенных. Предиабет диагностировался на основании результатов перорального глюкозотолерантного теста. Ультразвуковое исследование сердца и почечных артерий выполняли на ультразвуковом аппарате «SIEMENS ACUSON X 300» (Корея). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США).
<i>Результаты</i>	В обеих группах через 24 недели фармакотерапии у лиц, достигших целевого уровня артериального давления, отмечалось статистически значимое и сопоставимое улучшение всех изучаемых показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и внутрипочечного сосудистого сопротивления. У сопоставимого количества пациентов в обеих группах лечение сопровождалось нормализацией геометрии и показателей диастолической функции миокарда ЛЖ. Применение комбинации, включавшей моксонидин, проявлялось значимым и более выраженным по сравнению с использованием диуретика уменьшением уровня инсулина плазмы натощак.
<i>Заключение</i>	У пациентов с АГ и предиабетом комбинированная терапия, включавшая периндоприл, метформин и моксонидин, обеспечивала статистически значимое улучшение показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ и внутрипочечное сосудистое сопротивление, сопоставимое с таковым при применении комбинации периндоприла, метформина и индапамида замедленного высвобождения. Комбинация ингибитора АПФ, бигуанида и моксонидина в ряде случаев может быть предпочтительным вариантом фармакотерапии для пациентов с АГ и ранними нарушениями углеводного обмена в связи с показанными значимыми позитивными метаболическими эффектами.
<i>Ключевые слова</i>	Артериальная гипертензия; предиабет; нарушения углеводного обмена; моксонидин; ремоделирование миокарда ЛЖ; внутрипочечное сосудистое сопротивление; почечная перфузия
<i>Для цитирования</i>	Skibitsky V.V., Gutova S. R., Fendrikova A.V. Potential of Combination Pharmacotherapy in Patients with Arterial Hypertension and Prediabetes: Focus on Organ Protection. <i>Kardiologiya</i> . 2025;65(3):26–34. [Russian: Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В. Возможности комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом: фокус на органопroteкцию. <i>Кардиология</i> . 2025;65(3):26–34].
<i>Автор для переписки</i>	Гутова Саида Руслановна. E-mail: saidagutova@mail.ru

### Введение

Неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), как известно, неизменно сопровождается ремоделированием миокарда и сосудистой стенки, что способствует дальнейшему прогрессированию заболевания и увеличению риска кардиореноваскулярных осложнений. Вместе с тем выраженность структурных и функциональных нарушений миокарда левого желудочка (ЛЖ) возрастает при присоединении к АГ нарушений углеводного об-

мена. В нашей работе, опубликованной ранее, показано, что у больных АГ в сочетании как с предиабетом, так и сахарным диабетом (СД) 2 типа, негативные изменения параметров ремоделирования миокарда ЛЖ сопоставимы и более выражены, чем у лиц с АГ без нарушений углеводного обмена [1]. Кроме того, у пациентов с АГ и предиабетом концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (КГЛЖ) диагностировалась в 3,3 раза чаще, чем у респондентов с «изолированной» АГ, а диастолическая

Центральная иллюстрация. Возможности комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом: фокус на органопротекцию



АГ – артериальная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография;  $s'_{\text{МЖП}}$  – пиковая скорость систолического движения фиброзного кольца в области межжелудочковой перегородки;  $s'_{\text{бок}}$  – пиковая скорость систолического движения фиброзного кольца в области боковой стенки;  $e'_{\text{МЖП}}$  – пиковая скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца в области межжелудочковой перегородки;  $e'_{\text{бок}}$  – пиковая скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца в области боковой стенки; E – скорость потока раннего наполнения; ЛЖ – левый желудочек;  $Tei$ - и  $Teim$ - индексы – глобальный и региональный индексы производительности миокарда ЛЖ; ПА – почечная артерия; КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ; ДФЛЖ – диастолическая функция ЛЖ.

дисфункция (ДД) ЛЖ с нарушением расслабления регистрировалась при наличии ранних нарушений углеводного обмена в 100% случаев [1].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям большинству пациентов с АГ рекомендована стартовая антигипертензивная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокатором рецепторов ангиотензина II с диуретиком или антагонистом кальция [2]. Вместе с тем у лиц с метаболическими нарушениями в качестве одного из компонентов бинарной или тройной комбинации антигипертензивных средств может быть использован агонист имидазоловых рецепторов (АИР) моксонидин, как препарат с доказанным позитивным влиянием на показатели углеводного и липидного обменов [3]. В то же время у лиц с предиабетом целесообразно применение метформина для коррекции инсулинорезистентности (ИР) [3, 4]. Та-

ким образом, при лечении больных АГ с нарушениями углеводного обмена, в частности, предиабетом, представляется оптимальным назначение комбинированной антигипертензивной терапии, включающей иАПФ или БРА, и метформина. Однако у практикующего врача имеется выбор при назначении второго компонента комбинации – диуретик, антагонист кальция или АИР. В этой связи заслуживает внимания вопрос: обеспечит ли комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и моксонидина такой же антигипертензивный, кардио- и вазопротективный эффекты, как и достаточно хорошо изученная комбинация блокатора РАС и диуретика?

Так, в исследовании LIVE было показано, что пролонгированная форма индапамида уменьшает индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ в 4,4 раза больше, чем эналаприл [5]. Имеются данные и о способности моксонидина уменьшать толщину стенок миокарда [6]. Между тем ис-

следований, посвященных изучению влияния моксонидина не только на ИММЛЖ, но и на другие структурно-функциональные показатели миокарда ЛЖ, не проводилось, в том числе у лиц с предиабетом.

При выборе антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и нарушениями углеводного обмена следует учитывать и высокий риск развития нефропатии, субклиническими проявлениями которой являются не только микроальбуминурия и снижение скорости клубочковой фильтрации, но и повышение внутривисцерального сосудистого сопротивления. В ряде работ продемонстрирована способность как индапамид, так и моксонидина уменьшать выраженность альбуминурии [7–10]. Вместе с тем влияние этих препаратов на внутривисцеральное сосудистое сопротивление практически не изучено.

### **Цель исследования**

Целью исследования является сравнительная оценка влияния двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии на показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и внутривисцерального сосудистого сопротивления у пациентов с АГ и предиабетом.

### **Материал и методы**

В исследование включено 80 пациентов с сочетанием неконтролируемой АГ и предиабета, медиана возраста которых составила 57 (50–65) лет. Диагностика АГ и ранних нарушений углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе и/или нарушенная гликемия натощак) осуществлялась в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [2–4]. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения считались: АГ вторичного генеза, СД, инфаркт миокарда и/или реваскуляризация миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса (НУНА), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сложные нарушения сердечного ритма и проводимости, требующие назначения антиаритмических препаратов (фибриляция предсердий, трепетание предсердий, блокада левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярные блокады), выраженные нарушения функции печени (класс В, С по Чайлд-Пью) и почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), непереносимость ингибиторов АПФ, АИР, тиазидоподобных диуретиков (ТД) и бигуанидов, беременность и лактация.

Исследование было проспективным рандомизированным сравнительным проведенным в параллельных группах. Протокол исследования одобрен этическим комитетом государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края на заседании №60 от 3 июня 2015 года.

Дизайн исследования предполагал рандомизацию пациентов методом конвертов на две группы по 40 человек в каждой. Больным первой группы была назначена комбинированная фармакотерапия, включавшая ингибитор АПФ периндоприл (Престариум А, Servier) в стартовой дозе 5 мг, ТД индапамид (Арифон ретард, Servier) в дозе 1,5 мг и бигуанид метформин (Глюкофаж, Nycomed) 1000 мг/сутки. Во второй группе пациенты получали ингибитор АПФ периндоприл (Престариум А, Servier) в стартовой дозе 5 мг, АИР моксонидин (Физитенз, Abbott Laboratories) в стартовой дозе 0,2 мг и бигуанид метформин (Глюкофаж, Nycomed) 1000 мг/сутки. Через 4 недели лицам, не достигшим целевого уровня (ЦУ) артериального давления (АД), дозу периндоприла увеличивали в обеих группах до 10 мг/сутки. Через 8 недель пациентам второй группы, не достигшим ЦУ АД, дозу моксонидина увеличивали до 0,4 мг/сутки, а при необходимости через 12 недель – до 0,6 мг/сутки. Длительность наблюдения составила 24 недели. Сравнительный анализ влияния описанных выше вариантов комбинированной терапии на показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и внутривисцерального сосудистого сопротивления проводился в выборке лиц, достигших ЦУ АД.

Всем пациентам исходно и через 24 недели выполнялось эхокардиографическое исследование на ультразвуковом аппарате «SIEMENS ACUSON X 300» (Корея). Анализировались такие показатели, как фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ и конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ. ИММЛЖ и ИММЛЖ рассчитывали согласно рекомендациям American Society of Echocardiography [11, 12]. Полученные результаты изменений сопоставляли с референсными значениями, указанными в Рекомендациях Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации и Американского эхокардиографического общества [11, 12].

Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ у женщин > 47 г/м<sup>2,7</sup>, у мужчин > 50 г/м<sup>2,7</sup> [2]. Относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ рассчитывалась по формуле: (ТЗСЛЖ в диастолу + ТМЖП в диастолу)/КДР [11]. Увеличение ИММЛЖ выше пороговых значений и ОТС ≤ 0,42 расценивалась, как эксцентрическая гипертрофия, а при ОТС > 0,42 – как КГЛЖ [11]. При сочетании нормального ИММЛЖ и ОТС > 0,42 диагностировали концентрическое ремоделирование ЛЖ.

Для оценки диастолической функции ЛЖ определяли максимальную скорость потока раннего (Е) и позднего (А) наполнения по трансмитральному кровотоку, соотношение Е/А, время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), время изоволюметрического

расслабления (IVRT) ЛЖ [11, 12]. Определялись пиковые скорости систолического ( $s'$ ), раннего и позднего диастолического ( $e'$  и  $a'$ ) движения фиброзного кольца в области межжелудочковой перегородки (МЖП) и боковой стенки ( $s'$ МЖП,  $s'$ бок,  $e'$ МЖП,  $e'$ бок,  $a'$ МЖП,  $a'$ бок), объем левого предсердия и скорость трикуспидальной регургитации. Кроме того, рассчитывалась величина  $E/e'$  в области МЖП и боковой стенки ( $E/e'$ МЖП,  $E/e'$ бок), которая ассоциируется с уровнем давления заклинивания ЛЖ [11, 12]. Выделяли следующие типы ДДЛЖ: замедление расслабления (I тип), псевдонормальный, рестриктивный. Кроме того, вычисляли глобальный и региональный индексы производительности миокарда ЛЖ ( $Tei$ - и  $Teim$ -индексы), отражающие систолическую и диастолическую функцию сердца.  $Tei$ -индекс, рассчитывался по формуле  $Tei C. et al.: (IVRT+IVCT)/ET$ , где  $IVCT$ - время изоволюметрического сокращения,  $ET$ -время выброса в аорту [12]. Модифицированный  $Teim$ -индекс, определялся как отношение разницы продолжительности интервалов  $a' - e'$  и волны  $s'$ , к длительности волны  $s'$  [12].

Внутрипочечное сосудистое сопротивление оценивали по индексу резистентности (IR) в артериях. Определяли IR в устье почечной артерии (ПА), сегментарных и междолевых ветвях почечных артерий с обеих сторон. Диапазон референсных значений для IR в сегментах ПА: устье –  $0,62 \pm 0,05$ , сегментарные –  $0,6 \pm 0,05$ , междолевые –  $0,59 \pm 0,04$  [13].

Рассчитывали индексы ИР по следующим формулам [14]. 1) Индекс  $HOMeostasis Model Assessment$  (НОМА-IR) = (произведение инсулина плазмы крови натощак и глюкозы плазмы крови натощак)/22,5; 2) Индекс  $Саго$  = глюкоза плазмы крови натощак/инсулин плазмы крови натощак.

Наличие инсулинорезистентности диагностировали при значениях для индексов НОМА-IR и  $Саго > 2,77$  и  $< 0,33$  соответственно.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США).  $\Delta\%$  рассчитывался по формуле «значение показателя после лечения – значение показателя до лечения/значение показателя до лечения  $\times 100\%$ ». В связи с тем, что число пациентов в группах было менее 50, количественные значения оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку большинство из исследуемых показателей не соответствовали нормальному распределению, результаты анализа количественных переменных представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Сравнение количественных показателей в зависимых группах осуществлялось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна-Уитни. Множественные сопоставления по качественным по-

казателям проводились по критерию  $\chi^2$  в модификации Пирсона. Отличия считались статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

На момент включения в исследование группы пациентов по основным антропометрическим, клиническим и лабораторным показателям статистически значимо не различались (табл. 1).

Во второй группе с целью достижения ЦУ АД дозу моксонидина постепенно титровали до максимальной. В результате 21 человек (52,5%) принимал 0,2 мг в сутки, 7 человек (17,5%) – 0,4 мг в сутки и 8 человек (20%) – 0,6 мг в сутки. Через 24 недели комбинированной фармакотерапии ЦУ АД был зафиксирован у 36 (90%) больных в каждой группе. В то же время степень снижения среднесуточных, дневных и ночных показателей систолического и диастолического АД была более значимой во второй группе, что было подробно рассмотрено в нашей предыдущей публикации [15].

Изменения и межгрупповое сравнение показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и внутрипочечного сосудистого сопротивления на фоне лечения оценивались у лиц, достигших ЦУ АД.

В обеих группах комбинированная антигипертензивная терапия способствовала статистически значимому и сопоставимому улучшению всех изучаемых эхокардиографических показателей (табл. 2). Вместе с повышением ФВ отмечалось также повышение  $s'$ МЖП и  $s'$ бок ( $p < 0,05$ ), что могло свидетельствовать об улучшении сокращения эндо- и эпикардальных слоев миокарда (табл. 2). Фиксировалось и статистически значимое снижение  $Teim$ -индекса, отражающего региональную систолическую и диастолическую функции сердца. Кроме того, наблюдалось уменьшение DT и IVRT, повышение соотношения  $E/A$  у пациентов каждой группы, что сопровождалось уменьшением  $Tei$ -индекса ( $p < 0,05$ ), также характеризующего глобальную диастолическую функцию.

Нормальная геометрия ЛЖ, не наблюдавшаяся до лечения, регистрировалась через 24 недели фармакотерапии фактически с одинаковой частотой у пациентов первой и второй групп: 19,4% и 16,7% соответственно, и данные изменения были статистически значимы по сравнению с исходными значениями (рис. 1). Количество пациентов с КГЛЖ уменьшилось практически равнозначно – на 30,6% и 36,1% соответственно в каждой группе ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

У всех обследуемых до начала терапии выявлялась ДДЛЖ с замедленным расслаблением. Через 24 недели нормализация диастолической функции ЛЖ наблюдалась у 44,4% и 27,8% пациентов соответственно в каждой группе без статистически значимых межгрупповых раз-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АГ и предиабетом, включенных в исследование

Параметры	Группа 1 (иАПФ + ТД + бигуанид) (n=40)	Группа 2 (иАПФ + АИР + бигуанид) (n=40)	P
Возраст, годы	60 [55; 67]	54 [47; 60]	0,243
Число мужчин, n (%)	18 (45)	22 (55)	0,221
Число женщин, n (%)	22 (55)	18 (45)	0,221
Длительность анамнеза АГ, годы	5 [3; 7]	5 [3; 7]	0,781
ЧСС, ударов в минуту	71 [60; 82]	75 [63; 90]	0,341
Офисное САД, мм рт.ст.	165 [158; 172]	162 [156; 171]	0,352
Офисное ДАД, мм рт.ст.	90 [83; 96]	92 [88; 99]	0,383
ИМТ	32,6 [28,75; 35,25]	31,3 [29; 35]	0,187
Гликемия натощак, ммоль/л	5,7 [5,45; 6]	5,6 [5,5; 5,9]	0,29
Гликемия через 2 часа после ПГТТ, ммоль/л	8,3 [6,6; 9,5]	7,7 [6,95; 8,65]	0,151
НbA1c, %	5,95 [5,6; 6,3]	5,95 [5,65; 6,3]	0,351
Инсулин крови натощак, мкЕд/мл	10,9 [7,5; 16,4]	13,3 [8,5; 15,6]	0,144

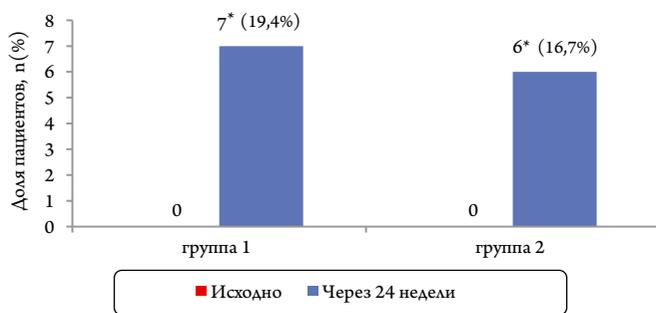
Данные представлены в виде числа пациентов – n (%), медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1; Q3]; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ТД – тиазидоподобный диуретик; АИР – агонист имидазолиновых рецепторов; АГ – артериальная гипертензия; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; НbA1c – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2. Изменение показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ через 24 недели комбинированной фармакотерапии у пациентов с АГ и предиабетом, достигших ЦУ АД

Показатель	Группа 1 - иАПФ + ТД + бигуанид (n=36)			Группа 2 - иАПФ + АИР + бигуанид (n=36)		
	До лечения	Через 24 недели	Δ%	До лечения	Через 24 недели	Δ%
ФВ, %	61,25 [59,1; 65,5]	63,25 [61; 66,7]	1,8*	60,2 [59,1; 61,9]	61,5 [60; 63,1]	1,8*
КДР, см	5,12 [4,85; 5,3]	4,99 [4,8; 5,2]	-1,25*	5,11 [4,9; 5,33]	5,08 [4,86; 5,25]	-1,1*
ТЗСЛЖ, см	1,13 [1,05; 1,18]	1,08 [1; 1,13]	-3,6*	1,12 [1,08; 1,18]	1,08 [1,05; 1,14]	-3,4*
ТМЖП, см	1,2 [1,14; 1,25]	1,16 [1,09; 1,2]	-3,9*	1,19 [1,13; 1,26]	1,14 [1,08; 1,2]	-3,6*
ММЛЖ, г	273,9 [229,6; 317,5]	252,8 [210,7; 297,5]	-7,8*	270,2 [244,3; 314,4]	253,7 [223,8; 291,6]	-6,9*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> ,7	72,1 [67,4; 77,2]	66,0 [60,1; 70,7]	-7,9*	65,1 [61,9; 73,8]	60,5 [57,9; 70,0]	-6,4*
КСР, см	3,8 [3,7; 3,9]	3,76 [3,6; 3,86]	-1,1*	3,89 [3,74; 3,94]	3,84 [3,7; 3,87]	-1,04*
s'МЖП, см/с	8,2 [7,65; 9,05]	9,1 [8,6; 9,8]	6,9*	7,8 [7; 8,7]	8,5 [8; 8,9]	6,96*
s'бок, см/с	8,75 [7,75; 9,7]	9,3 [8,7; 10]	5,8*	8,25 [7,6; 8,95]	8,85 [8,1; 9,6]	6,5*
DT, мс	173 [133; 194,5]	149,5 [126,5; 164]	-9,3*	188 [163; 203]	164,5 [141,5; 175]	-11,4*
IVRT, мс	111 [95; 133]	96 [90; 112,5]	-7,5*	106 [98,5; 113,5]	95 [88; 100]	-9,8*
Е/А	0,76 [0,6; 0,86]	0,9 [0,76; 1]	19,5*	0,76 [0,69; 0,84]	0,89 [0,85; 1]	16,0*
Е/е'МЖП	6,7 [6,1; 7,8]	6,6 [5,8; 7,3]	-4,7*	6,6 [5,6; 7,8]	6,4 [5,5; 7,3]	-5,3*
Е/е'бок	6,25 [5,6; 7,2]	5,95 [5,3; 6,7]	-3,5*	6,6 [5,2; 7,4]	5,8 [4,9; 7,2]	-4,8*
Tei-индекс	0,65 [0,52; 0,74]	0,54 [0,47; 0,6]	-12,3*	0,54 [0,49; 0,58]	0,46 [0,42; 0,52]	-12,8*
Teim-индекс МЖП	0,75 [0,62; 0,83]	0,65 [0,53; 0,72]	-14,1*	0,7 [0,58; 0,8]	0,57 [0,47; 0,65]	-14,8*
Teim-индекс бок. стенки	0,72 [0,63; 0,9]	0,62 [0,5; 0,72]	-12,4*	0,63 [0,54; 0,78]	0,58 [0,48; 0,65]	-13,4*

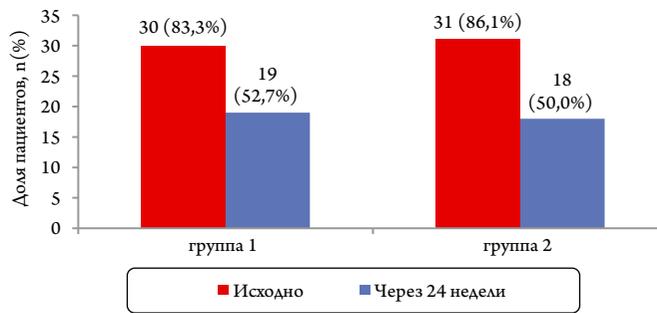
Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1; Q3]; \* – статистическая значимость различий при сравнении показателей до и через 24 недели лечения – p<0,05; Δ% – процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ТД – тиазидоподобный диуретик; АИР – агонист имидазолиновых рецепторов; ФВ – фракция выброса; КДР – конечно-диастолический размер; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; КСР – конечно-систолический размер; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; s'МЖП – пиковая скорость систолического движения фиброзного кольца в области межжелудочковой перегородки; s'бок – пиковая скорость систолического движения фиброзного кольца в области боковой стенки; е'МЖП – пиковая скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца в области межжелудочковой перегородки; е'бок – пиковая скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца в области боковой стенки; Е – скорость потока раннего наполнения; А – скорость потока позднего наполнения; DT – время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка, IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; АГ – артериальная гипертензия; ЦУ – целевой уровень; АД – артериальное давление.

**Рисунок 1.** Доля пациентов с АГ и предиабетом, достигших ЦУ АД с нормальной геометрией ЛЖ до и через 24 недели комбинированной фармакотерапии



Данные представлены в виде числа пациентов – n (%); \* – статистическая значимость различий при сравнении показателей до и через 24 недели лечения –  $p < 0,05$ ; АГ – артериальная гипертензия; ЦУ – целевой уровень; АД – артериальное давление; ЛЖ – левый желудочек.

**Рисунок 2.** Доля пациентов с АГ и предиабетом, достигших ЦУ АД с КГЛЖ до и через 24 недели комбинированной фармакотерапии



Данные представлены в виде числа пациентов – n (%); АГ – артериальная гипертензия; ЦУ – целевой уровень; АД – артериальное давление; КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка.

**Таблица 3.** Изменение показателей индекса резистентности почечных артерий через 24 недели комбинированной фармакотерапии у пациентов с АГ и предиабетом, достигших ЦУ АД

Показатель	Правая ПА			Левая ПА		
	до лечения	через 24 недели	Δ%	до лечения	через 24 недели	Δ%
<b>Группа 1 - иАПФ + ТД + бигуанид (n=36)</b>						
IR устья ПА	0,64 [0,61; 0,65]	0,61 [0,57; 0,63]	-4,9%*	0,65 [0,63; 0,66]	0,62 [0,59; 0,63]	-4,7%*
IR сегментарных артерий	0,64 [0,63; 0,66]	0,61 [0,59; 0,64]	-5,4%*	0,65 [0,62; 0,65]	0,62 [0,59; 0,63]	-4,6%*
IR междолевых артерий	0,64 [0,62; 0,65]	0,61 [0,59; 0,62]	-4,7%*	0,64 [0,62-0,65]	0,60 [0,59; 0,62]	-4,8%*
<b>Группа 2 - иАПФ + АИР + бигуанид (n=36)</b>						
IR устья ПА	0,64 [0,61; 0,65]	0,60 [0,57; 0,62]	-6,1%*	0,65 [0,64; 0,66]	0,62 [0,6; 0,63]	-4,6%*
IR сегментарных артерий	0,65 [0,63; 0,65]	0,61 [0,59; 0,62]	-4,9%*	0,65 [0,63; 0,66]	0,61 [0,58; 0,62]	-5,5%*
IR междолевых артерий	0,65 [0,63; 0,65]	0,62 [0,6; 0,63]	-3,2%*	0,63 [0,62; 0,64]	0,60 [0,58; 0,61]	-4,7%*

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1; Q3]; \* – статистическая значимость различий при сравнении показателей до и через 24 недели лечения –  $p < 0,05$ ; Δ% – процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ТД – тиазидоподобный диуретик; АИР – агонист имидазолиновых рецепторов; IR – индекс резистентности; ПА – почечная артерия; АГ – артериальная гипертензия; ЦУ – целевой уровень; АД – артериальное давление.

**Таблица 4.** Изменение метаболических показателей через 24 недели комбинированной фармакотерапии у пациентов с АГ и предиабетом, достигших ЦУ АД

Показатель	Группа 1 – иАПФ + ТД + бигуанид (n=36)			Группа 2 – иАПФ + АИР + бигуанид (n=36)		
	До лечения	Через 24 недели	Δ%	До лечения	Через 24 недели	Δ%
Гликемия натощак, ммоль/л	5,7 [5,45; 6]	5,3 [4,75; 5,5]	-6,8*	5,6 [5,5; 5,9]	5,15 [5; 5,4]	-7,1*
Гликемия через 2 часа после ПГТТ, ммоль/л	8,3 [6,6; 9,5]	6,9 [5,7; 7,7]	-10,1*	7,7 [6,95; 8,65]	6,4 [6,05; 7,35]	-13,6*
Инсулин крови натощак, мкЕД/мл	10,9 [7,5; 16,4]	11,2 [7,6; 16,7]	-0,8	13,3 [8,5; 15,6]	12,4 [7,6; 14,6]	-5,2**
HbA1c, %	5,95 [5,6; 6,3]	5,85 [5,4; 6]	-3,3*	5,95 [5,65; 6,3]	5,85 [5,4; 6,1]	-3,5*
Индекс НОМА-IR	2,91 [1,86; 3,75]	2,77 [1,74; 4,04]	-9,2*	3,4 [2,06; 4,0]	2,8 [1,73; 3,43]	-13,6*
Индекс Саго	0,52 [0,34; 0,76]	0,46 [0,32; 0,7]	-5,4	0,42 [0,36; 0,68]	0,41 [0,36; 0,66]	-2,2

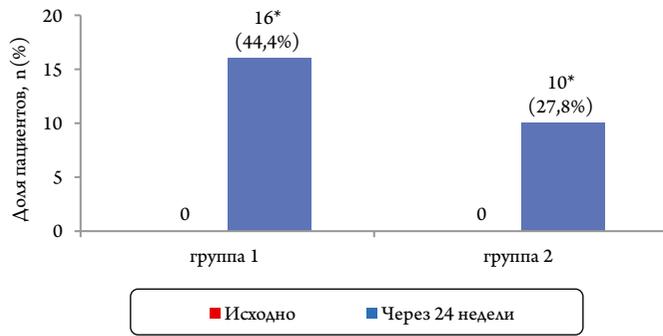
Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1; Q3]; \* – статистическая значимость различий при сравнении показателей до и через 24 недели лечения –  $p < 0,05$ ; Δ% – процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями; # – значимость различий Δ% между группами 1 и 2; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ТД – тиазидоподобный диуретик; АИР – агонист имидазолиновых рецепторов; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; HbA1c – гликированный гемоглобин; АГ – артериальная гипертензия; ЦУ – целевой уровень; АД – артериальное давление.

личий (рис. 3). Важно отметить, что показатель E/e', ассоциированный с жесткостью миокарда и изначально повышенный у 10% и 25% больных в первой и второй группах соответственно, через 24 недели лечения находился в референсном диапазоне (менее 8) у всех пациентов, включенных в исследование.

Таким образом, при межгрупповом сравнении динамики эхокардиографических показателей на фоне лечения не было получено статистически значимых различий.

В обеих группах пациентов на фоне терапии наблюдалось уменьшение показателей IR ПА ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). При межгрупповом сравнении степень изменения изуча-

**Рисунок 3.** Доля пациентов с АГ и предиабетом, достигших ЦУ АД с нормальной ДФЛЖ до и через 24 недели приема комбинированной фармакотерапии



Данные представлены в виде числа пациентов – n (%); \* – статистическая значимость различий при сравнении показателей до и через 24 недели лечения –  $p < 0,05$ ; АГ – артериальная гипертензия; ЦУ – целевой уровень; АД – артериальное давление; ДФЛЖ – диастолическая функция левого желудочка.

емых параметров внутривисочечного сосудистого сопротивления через 24 недели наблюдения была сопоставимой и статистически значимо не различалась.

На фоне проводимой терапии в обеих группах больных регистрировалась позитивная динамика метаболических параметров. Так, отмечалось снижение глюкозы крови натощак и через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста, гликированного гемоглобина и индекса НОМА-IR в обеих группах ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). При этом более выраженные изменения, хотя и статистически незначимые, регистрировались у пациентов, принимавших моксонидин в составе комбинированной терапии. Однако статистически значимое снижение инсулина крови натощак фиксировалось только в группе пациентов, получавших комбинацию с моксонидином (табл. 4). Следует отметить, что через 24 недели лечения в группе 2 число пациентов с нормализовавшимися показателями гликемического профиля составило 29 (80,6%), тогда как в группе 1 – 23 (63,9%) и у одного больного развился СД 2 типа.

## Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что применение как индапамида замедленного высвобождения, так и моксонидина в составе комбинированной терапии у пациентов с АГ и предиабетом сопровождалось статистически значимым и сопоставимым улучшением всех изучаемых показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и внутривисочечного сосудистого сопротивления. Возможно, данный результат можно объяснить совместным влиянием периндоприла, метформина, индапамида или моксонидина на патологические эффекты локальной РАС, в том числе за счет подавления эффектов ангиотензина II [16].

Так, хорошо изучена способность периндоприла обеспечивать регресс гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток стенок артерий, тормозить пролиферацию фибробластов [2, 16]. Пролонгированная форма индапамида, в дополнение к мягкому салуретическому эффекту, обладает прямым вазодилатирующим действием за счет увеличения синтеза эндотелиального простаглицлина и повышения биодоступности оксида азота [17]. В исследовании MET-REMODEL у пациентов с ИР на фоне применения метформина отмечалось уменьшение ИММЛЖ [18].

В нашей работе комбинированная терапия, включавшая моксонидин, показала сопоставимый антиремоделлирующий эффект с другим вариантом лечения, предполагающим использование пролонгированной формы индапамида. Не исключено, что это в определенной степени обусловлено способностью моксонидина уменьшать выраженность ИР. Моксонидин повышает тканевую чувствительность к инсулину и подавляет его митогенное действие, проявляющееся в активации роста гладкомышечных клеток, их пролиферации и миграции, путем стимуляции митоген-активированной протеинкиназы, что может обуславливать развитие гипертрофии [16]. Препарат стимулирует образование оксида азота, тем самым улучшая эндотелиальную функцию и способствуя уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления и постнагрузки – факторов, играющих значимую роль в прогрессировании ремоделирования миокарда ЛЖ [2, 16]. В работе Raquette P.A. и соавторов, было показано, что при длительном приеме моксонидин способен подавлять синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты гладкомышечных клеток и приводить к ее фрагментации, а также повышать уровень белка caspase-3, участвующего в апоптозе клеток, что способствует предотвращению и регрессу гипертрофии миокарда ЛЖ [19]. Также известно, что при использовании моксонидина снижается уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена и тромбомодулина, которые играют важную роль в обеспечении адекватной функции эндотелия [9, 10]. Совокупность вышеизложенных механизмов может вносить, как мы полагаем, определенный вклад в обеспечение не только антигипертензивного, но и кардио-вазопротективного эффектов, которые проявлялись в уменьшении гипертрофии и улучшении диастолической функции миокарда ЛЖ, снижении ИР ПА, что продемонстрировано в нашем исследовании.

## Заключение

У пациентов с АГ и предиабетом комбинированная терапия, включавшая периндоприл, метформин и моксонидин, обеспечивала статистически значимый антире-

# 57% ЖИТЕЛЕЙ СТРАНЫ ИСПЫТАЛИ СТРЕСС ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПОЛГОДА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА ВЦИОМ<sup>1</sup>

ПРИ ЭТОМ 53% РОССИЯН ИСПЫТЫВАЮТ ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ И НЕДОСЫПАЮТ<sup>2</sup>



## НАЧАЛО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ (ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ АД, ИЗМЕРЕННОГО В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ<sup>3</sup>



### ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АД ДЛЯ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ<sup>3,4</sup>:

\* при хорошей переносимости

- АД <130/80 мм рт. ст. — у пациентов 18–65 лет без ХБП\*;
- АД ~130–139/70–79 мм рт. ст. >65 лет или с ХБП в любом возрасте;
- Каждый шаг терапии 2–4 недели, необходимо обеспечить **достижение целевого АД в течение 3 месяцев.**

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ПОМ — поражение органов-мишеней, опосредованное артериальной гипертензией. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/687>.

1. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2022/07/25/stress/?ysclid=ldvlulcc9k413234358> (дата обращения 05.12.2023). 2. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2019/11/>. 3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62_2). Дата доступа 05.12.2023. 4. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension European Heart Journal (2018) 00, 1-98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»  
Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

моделирующий эффект и уменьшение внутривисцерального сосудистого сопротивления, сопоставимые с таковыми при применении комбинации периндоприла, метформина и индапамида замедленного высвобождения. Вместе с тем комбинация ингибитора АПФ, бигуанида и моксонидина в ряде случаев может быть предпочтительным ва-

риантом фармакотерапии для пациентов с АГ и ранними нарушениями углеводного обмена в связи с имеющимися значимыми позитивными метаболическими эффектами.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 12.02.2025**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Fendrikova A.V., Gutova S.R., Skibitsky V.V., Skibitsky A.V. Features of diurnal blood pressure profile, arterial stiffness and left ventricular structure and function in patients with arterial hypertension, prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Systemic Hypertension*. 2018;15(3):44–9. [Russian: Фендрикова А.В., Гугова С.Р., Скибицкий В.В., Скибицкий А.В. Особенности суточного профиля артериального давления, показатели артериальной жесткости и структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией с нарушениями углеводного обмена. *Системные гипертензии*. 2018;15(3):44–9]. DOI: 10.26442/2075-082X\_2018.3.44-49
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):230–329. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):230–329]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117
- Chazova I.E., Shestakova M.V., Zhernakova Yu.V., Markova T.N., Mazurina N.V., Yezhov M.V. et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension*. 2020;17(1):7–45. [Russian: Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В., Маркова Т.Н., Мазурина Н.В., Ежов М.В. и др. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. *Системные гипертензии*. 2020;17(1):7–45]. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200051
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Andreeva E.N., Bezlepikina O.B. et al. Standards of Specialized Diabetes Care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11<sup>th</sup> Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1–157. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1–157]. DOI: 10.14341/DM13042
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *Journal of Hypertension*. 2000;18(10):1465–75. DOI: 10.1097/00004872-200018100-00015
- Naczynski J, Flasiński J, Przewlocka-Kosmala M, Spring A. Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 2001;4(1):61–5. [Av. at: <https://www.kup.at/kup/pdf/716.pdf>]
- Hanon O, Bouilly C, Caillard L, Labourée F, Cochiello S, Chaussade E. Treatment of Hypertensive Patients With Diabetes and Microalbuminuria With Combination Indapamide SR/Amlodipine: Retrospective Analysis of NESTOR. *American Journal of Hypertension*. 2015;28(8):1064–71. DOI: 10.1093/ajh/hpu297
- Strojek K, Grzeszczak W, Górska J, Leschinger MI, Ritz E. Lowering of Microalbuminuria in Diabetic Patients by a Sympathicoplegic Agent: Novel Approach to Prevent Progression of Diabetic Nephropathy? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(3):602–5. DOI: 10.1681/ASN.V123602
- Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, Triposkiadis P, Tsoukala C, Kyriaki D et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, throm-
- bomodulin, and plasminogen activator inhibitor – 1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1998;12(5):463–7. DOI: 10.1023/A:1007702132210
- Nebieridze D.V., Safaryan A.S. Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):114–9. [Russian: Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. Место агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):114–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3129
- Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(6):577–605. DOI: 10.1093/ehjci/jev076
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.jecho.2014.10.003
- Nanchikeeva M.L., Konechnaya E.Ya., Bulanov M.N., Gladkaya A.A., Kozlovskaya L.V. Possibilities of early diagnostics of kidney damage in patients with hypertension. *Therapeutic Archive*. 2004;76(9):29–34. [Russian: Нанчикеева М.Л., Конечная Е.Я., Буланов М.Н., Гладкая А.А., Козловская Л.В. Возможности ранней диагностики поражения почек у больных гипертонической болезнью. *Терапевтический архив*. 2004;76(9):29–34]
- Roytberg G.E. *Metabolic syndrome*. - М.: MED-press-inform; 2021. - 120p. [Russian: Ройтберг Г.Е. *Метаболический синдром*. - М.: МЕД-пресс-информ; 2021. - 120с]. ISBN 978-5-00030-832-5
- Skibitskiy V.V., Gutova S.R., Fendrikova A.V., Skibitskiy A.V. Antihypertensive and Vasoprotective Effects of Combined Pharmacotherapy in Patients with Arterial Hypertension and Prediabetes. *Kardiologia*. 2020;60(4):10–7. [Russian: Скибицкий В.В., Гугова С.Р., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. *Кардиология*. 2020;60(4):10–7]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1112
- Dedov I.I., Shestakova M.V. *Diabetes mellitus and arterial hypertension. A guide for doctors*. - М.: ООО 'Medical Information Agency'; 2006. - 344p. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В. *Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Руководство для врачей*. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006. - 344с]
- Chazov E.I., Karpov Yu.A. *Rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases*. - М.: Litterra; 2016. - 784p. [Russian: Чазов Е.И., Карпов Ю.А. *Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний*. - М.: Литерра; 2016. - 784с]. ISBN 978-5-4235-0243-0
- Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, Mordi IR, Singh JSS, Gandy SJ et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *European Heart Journal*. 2019;40(41):3409–17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz203
- Raquette P, Duguay D, Ayoubi RE, Menaouar A, Danalache B, Gutkowska J et al. Control of left ventricular mass by moxonidine involves reduced DNA synthesis and enhanced DNA fragmentation. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153(3):459–67. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707588