

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-07

Метаболические эффекты комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Волгоград, Россия

Контактная информация:

Стаценко Михаил Евгеньевич,
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава
России,
пл. Павших борцов, д. 1, Волгоград,
Россия, 400131.
Тел.: 8(8442)38–53–57, 53–23–35.
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
21.07.21 и принята к печати 30.09.21.

Резюме

Цель исследования — оценить влияние комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом на инсулинорезистентность (ИР), углеводный, липидный и пуриновый обмен, а также структурно-функциональное состояние печени у больных артериальной гипертензией (АГ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). **Материалы и методы.** Проведено исследование до-после с участием 30 пациентов с АГ I–II стадии, 1–2-й степени в сочетании с НАЖБП (Fatty Liver Index (FLI) > 60) в возрасте от 45 до 65 лет. За 5–7 дней до первичного обследования больным отменяли антигипертензивные препараты, после чего всем пациентам была назначена одна из фиксированных комбинаций рамиприла (2,5/5 мг/сут) и индапамида (0,625/1,25 мг) в зависимости от необходимой дозировки и даны рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела (переход на средиземноморский тип питания с уменьшением калоража на 500–1000 ккал от исходного и физическая аэробная нагрузка не менее 150 минут в неделю). Проводили клиническое обследование, измерение офисного артериального давления (АД), исследовали показатели суточного мониторирования АД (СМАД), антропометрические параметры, оценивали индекс висцерального ожирения (VAI), определяли степень дисфункции жировой ткани (ATD), процентное содержание висцерального и подкожного жира методом биоэлектрического импеданса. Также проводили оценку липидного, углеводного, пуринового обменов и структурно-функционального состояния печени до и после лечения. **Результаты.** В результате проведенного исследования установлено, что на фоне 24-недельной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида (в средней дозировке $4,04 \pm 1,24$ и $1,01 \pm 0,31$ мг соответственно) у всех больных АГ и НАЖБП достигнуты целевые уровни АД. Отмечено снижение офисного систолического АД (САД) ($p < 0,001$) и диастолического АД (ДАД) ($p = 0,009$) у 100 % пациентов, а также основных показателей СМАД. Через 24 недели терапии рамиприлом и индапамидом наблюдается снижение окружности талии ($p < 0,001$) и окружности бедер ($p < 0,001$), доли подкожного ($p = 0,013$) и висцерального жира ($p = 0,002$). Отмечено увеличение числа пациентов с нормальным значением ATD ($p = 0,030$) и снижение доли пациентов со средней степенью

дисфункции ($p = 0,039$). Также наблюдается увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности ($p = 0,027$) и снижение инсулинорезистентности согласно данным расчета НОМА-IR ($p = 0,002$) и метаболического индекса ($p = 0,030$), улучшение показателей углеводного обмена без изменений показателей пуринового обмена. Наблюдалось благоприятное влияние комбинированной антигипертензивной терапии на структурно-функциональное состояние печени — отмечено снижение общего билирубина ($p = 0,004$), индекса стеатоза ($p = 0,027$) и фиброза ($p = 0,017$) печени. **Заключение.** 24-недельное лечение фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида совместно с рекомендациями по изменению образа жизни привели к снижению показателей АД, выраженности висцерального ожирения и оказали благоприятное влияние на показатели углеводного, липидного обменов у больных АГ и НАЖБП и структурно-функциональное состояние печени (снижение выраженности стеатоза и фиброза печени).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, пуриновый обмен, углеводный обмен, липидный обмен, печеночные показатели, метаболический индекс, инсулинорезистентность, антигипертензивная терапия

Для цитирования: Стаценко М. Е., Стрельцова А. М. Метаболические эффекты комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. Артериальная гипертензия. 2021;27(4):472–481. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-472-481

Metabolic effects of ramipril and indapamide in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease

M. E. Statsenko, A. M. Streltsova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author:

Mikhail E. Statsenko,
Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov sq., Volgograd,
400131 Russia.
Phone: 8(8442)38–53–57, 53–23–35.
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Received 21 July 2021;
accepted 30 September 2021.

Abstract

Objective. To assess the effects of combined antihypertensive therapy with ramipril and indapamide on insulin resistance, carbohydrate, lipid and purine metabolism, as well as the structure and function of the liver in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Design and methods.** In a pre-post study, we included 30 patients with hypertension (HTN) 1–2 degrees in combination with NAFLD (Fatty Liver Index (FLI) > 60) aged 45 to 65 years. Patients discontinued antihypertensive therapy 5–7 days before the initial examination. After that one of the fixed combinations of ramipril (2,5/5 mg/day) and indapamide (0,625/1,25 mg) were prescribed along with the lifestyle and weight reduction recommendations (the Mediterranean type of diet, a decrease in calorie intake by 500–1000 kcal from baseline, and physical aerobic exercise at least 150 minutes per week). All patients underwent clinical examination, measurement of office blood pressure (BP), ambulatory BP monitoring (ABPM), anthropometric parameters, assessment of the visceral obesity index (VAI), anthropometric parameters, VAI, the degree of adipose tissue dysfunction (ATD), the percentage of visceral and subcutaneous fat by the bioelectrical impedance method. We also assessed lipid, carbohydrate, purine metabolism and the structural and functional state of the liver before and after the treatment. **Results.** After 24-week therapy

with a fixed combination of ramipril and indapamide (average dosage of $4,04 \pm 1,24$ and $1,01 \pm 0,31$ mg, respectively) HTN patients with NAFLD achieved target BP. There was a decrease in both office systolic BP (SBP) ($p < 0,001$) and office diastolic BP (DBP) ($p = 0,007$) in 100% of patients, as well as in ABPM indices. We observed a decrease in waist and hip circumferences ($p \leq 0,001$ and $p \leq 0,001$, respectively), the proportion of subcutaneous ($p = 0,0134$) and visceral ($p = 0,002$) fat. The number of patients with normal ATD increased ($p = 0,030$), while the proportion of patients with dysfunction decreased ($p = 0,039$). There was also a significant increase in high-density lipoprotein cholesterol ($p = 0,027$) and a decrease in insulin resistance ($p = 0,002$) and metabolic index ($p = 0,030$). We also found an improvement in carbohydrate metabolism with no change in purine metabolism. There was a favorable effect on the liver structure and function, and the number of patients with high alaninaminotransferase > 40 U/L decreased (5 (16,7%) vs 0, $p = 0,026$). **Conclusions.** Twenty-four-week treatment with a fixed combination of ramipril and indapamide, together with recommendations for lifestyle changes and weight loss, led to a significant decrease in BP levels, the severity of insulin resistance, and visceral obesity. In addition, the treatment had a beneficial effect on the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, as well as liver structure and function (decreased severity of steatosis and fibrosis).

Key words: hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, purine metabolism, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, liver parameters, metabolic index, insulin resistance, antihypertensive therapy

For citation: Statsenko ME, Streltsova AM. Metabolic effects of ramipril and indapamide in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):472–481. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-472-481

Введение

На сегодняшний день отмечаются высокие темпы роста распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди пациентов разных возрастных групп [1, 2]. Ожидается, что наличие эффективного лечения гепатита С, сложный патогенез, трудности в диагностике и отсутствие единых доказанных методов лечения приведет к тому, что в ближайшие десять лет НАЖБП станет основным показанием для трансплантации печени среди взрослых и детей [3, 4]. Ряд исследователей рассматривают НАЖБП как печеночный компонент метаболического синдрома и отмечают наличие связи с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией [5], что обуславливает необходимость изучать влияние антигипертензивной терапии не только на основные компоненты метаболического синдрома, но и на структурно-функциональное состояние печени. Кроме того, в литературе представлены данные, что НАЖБП тесно ассоциирована с сердечно-сосудистыми рисками [6, 7] и часто встречается у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [8, 9].

В литературе представлены работы, демонстрирующие высокий риск развития эссенциальной АГ при наличии НАЖБП, а также высокую вероятность выявления НАЖБП при АГ [10, 11]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и инсулинорезистентность (ИР) рассматриваются как патофизиологические механизмы совместного возникновения АГ и НАЖБП [12, 13]. Ранее нами установлено, что пациенты с АГ и НАЖБП имеют более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с больными с изо-

лированной АГ [14], что требует более детального и тщательного подхода как к наблюдению, так и к терапии коморбидных больных. При этом ни в одних клинических рекомендациях не рассмотрен фенотип больного АГ и НАЖБП [15, 16], но для других групп пациентов одной из основных комбинаций предложен вариант совместного применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика [17, 18].

В доступных источниках мы не обнаружили данных, посвященных изучению влияния комбинации рамирилла и индапамида на ИР, показатели углеводного, липидного и пуринового обменов, структурно-функциональное состояние печени, а также безопасности ее применения у пациентов с АГ и НАЖБП, что стало **целью** нашего исследования.

Материалы и методы

Проведено исследование до-после с участием 30 пациентов с АГ I–II стадии, 1–2-й степени в сочетании с НАЖБП (индекс стеатоза печени — Fatty Liver Index (FLI) — > 60) в возрасте от 45 до 65 лет. Были исключены пациенты с ранее перенесенным инфарктом, инсультом, а также с хроническими формами ишемической болезни сердца, ассоциированными клиническими состояниями, в том числе сахарным диабетом и предиабетом, хронической болезнью почек 4-й стадии и выше. Кроме того, из исследования исключались больные с вторичными гипертензиями, ожирением II–III степени, алкогольными и вирусными гепатитами, аутоиммунными заболеваниями печени. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 001–2019, экспертное заключение № 001/5). На всех этапах работы руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008) и соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP).

Все пациенты, которые принимали антигипертензивные препараты до включения в исследование, не достигали целевых значений артериального давления (АД) (АД < 140/90 мм рт. ст.) [17]. За 5–7 дней до первичного обследования больным отменяли антигипертензивные препараты, после чего всем пациентам была назначена одна из фиксированных комбинаций рамиприла (2,5/5 мг/сут) и индапамида (0,625/1,25 мг) в зависимости от необходимой дозировки (Консилар-Д24 ВЕРТЕКС АО, Россия) и даны рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела (переход на средиземноморский тип питания с уменьшением калоража на 500–1000 ккал от исходного и физическая аэробная нагрузка не менее 150 минут в неделю) [19]. При необходимости в процессе лечения проводили титрацию доз рамиприла и индапамида до достижения целевого уровня АД.

НАЖБП диагностировали в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [5].

При осмотре пациентов осуществляли клиническое обследование: сбор анамнеза, измерение офисного АД, антропометрических показателей, расчет индекса массы тела (ИМТ), отношения окружности талии к окружности бедер, индекса висцерального ожирения (VAI) (возрастная норма для изучаемой группы пациентов $\leq 1,92$ условных единиц (у.е.)), определена степень дисфункции жировой ткани (ATD) [20], процентное содержание висцерального и подкожного жира методом биоэлектрического импеданса. Также проведена оценка показателей липидного, углеводного, пуринового обменов и структурно-функциональных показателей печени: аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), индекс стеатоза печени FLI [21], индекс фиброза печени (NAFLD fibrosis score, NFS [22]) — до и после лечения.

Суточное мониторирование АД (СМАД) оценивали с помощью комплекса BPLab и программно-

го обеспечения Vasotens 24 (ООО «Петр Телегин», Россия).

ИР определяли с помощью индексов, характеризующих чувствительность тканей к инсулину: индекс НОМА-IR и метаболический индекс (МИ). При значении индекса НОМА-IR > 2 у.е. и МИ ≥ 7 у.е. говорили о наличии резистентности к инсулину [23].

Статистический анализ проведен с применением непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (Stat Soft Inc., США). По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей методом Шапиро–Уилка для описательной статистики применяли медиану Me [Q25; Q75], где Q25 и Q75 — верхний и нижний квартили соответственно. При сравнении связанных групп использовали критерий Вилкоксона (для количественных значений), точный критерий Фишера (для качественных переменных). По результатам показателя p менее 0,05 различие в группе считали статистически значимым.

Результаты

В таблице 1 представлены основные клинико-демографические показатели пациентов с АГ и НАЖБП, включенных в исследование.

В результате 24-недельной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида (в средней дозировке $4,04 \pm 1,24$ и $1,01 \pm 0,31$ мг соответственно) у больных АГ и НАЖБП достигнут целевой диапазон АД. Отмечено снижение как офисного систолического АД (САД) ($154,5 [148,0; 160,0]$ против $133,0 [131,0; 136,0]$ мм рт. ст., $p < 0,001$), так и офисного диастолического АД (ДАД) ($94,0 [90,0; 99,0]$ против $82,0 [75,0; 87,0]$ мм рт. ст., $p = 0,007$) у 100% пациентов. При оценке СМАД установлено статистически значимое снижение как САД, так и ДАД в дневные (СрСАД $142,0 [140,0; 147,0]$ против $132,0 [125,0; 135,0]$ мм рт. ст., $p < 0,001$; СрДАД $92,5 [91,0; 95,0]$ против $86,5 [83,0; 88,0]$ мм рт. ст., $p = 0,002$) и ночные часы (СрСАД $128,5 [119,0; 135,0]$ против $115,0 [110,0; 121,7]$ мм рт. ст., $p < 0,001$; СрДАД $74,0 [65,0; 84,0]$ против $68,5 [60,0; 73,0]$ мм рт. ст., $p = 0,005$).

При оценке клинических данных и биоимпедансометрии установлено снижение ИМТ ($p < 0,001$), окружности талии ($104,0 [100,0; 112,0]$ против $101,0 [98,0; 109,0]$ см, $p < 0,001$) и окружности бедер ($116,0 [111,0; 121,0]$ против $114,0 [108,0; 116,0]$ см, $p < 0,001$), доли подкожного ($p = 0,013$) и висцерального жира ($p = 0,002$), что может свидетельствовать об уменьшении степени выраженности висцерального ожирения. При расчете VAI и определении дисфункции жировой ткани (ATD) до и после лечения обращает

Таблица 1

**КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

Показатель		Больные АГ + НАЖБП (n = 30) Me [Q25; Q75]
Возраст, годы		56,0 [52,0; 58,0]
Пол, женщины/мужчины, n (%)		6 (20,0) / 24 (80,0)
ИМТ, кг/м ²		33,0 [31,3; 34,7]
Избыточная масса тела, n (%)		5 (16,7)
Ожирение 1 ст., n (%)		25 (83,3)
ОТ/ОБ		0,92 [0,87; 0,95]
Длительность АГ, годы		5,0 [2,0; 10,0]
АГ I стадии, n (%)		4 (13,3)
АГ II стадии, n (%)		26 (86,7)
АГ 1-й степени, n (%)		9 (30,0)
АГ 2-й степени, n (%)		21 (70,0)
Общий сердечно-сосудистый риск, n (%):		
Низкий		6 (20,0)
Средний		8 (26,7)
Высокий		16 (53,3)
Офисное САД, мм рт. ст.		154,5 [148,0; 160,0]
Офисное ДАД, мм рт. ст.		94,0 [90,0; 99,0]
ЧСС, уд/мин		71,0 [67,0; 77,0]
ПАД, мм рт. ст.		60,0 [55,0; 69,0]
СМАД, дневные часы	СрСАД, мм рт. ст.	142,0 [140,0; 147,0]
	СрДАД, мм рт. ст.	92,5 [91,0; 95,0]
СМАД, ночные часы	СрСАД, мм рт. ст.	128,5 [119,0; 135,0]
	СрДАД, мм рт. ст.	74,0 [65,0; 84,0]
Курение табака, n (%)		13 (26,0)
ИММЛЖ, г/м ²		135,5 [129,0–142,0]
ИММЛЖ больше 95 г/м ² у женщин и больше 115 г/м ² у мужчин, n (%)		27 (90,0)
ХБП 3а, СКФ, мл/мин/1,73 м ²		5 (16,6)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ИМТ — индекс массы тела; ОТ/ОБ — отношение объема талии к объему бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПАД — пульсовое артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

на себя внимание увеличение числа пациентов с нормальным значением АГД ($p = 0,030$) и снижение доли пациентов со средней степенью дисфункции ($p = 0,039$). Кроме того, отмечается увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности ($p = 0,027$) после проведенного лечения. Также обращает на себя внимание снижение глюкозы крови ($p = 0,024$) и резистентности к инсулину, согласно данным расчета НОМА-IR ($p = 0,002$) и МИ ($p = 0,030$). При этом

24-недельное лечение рамиприлом и индапамидом не привело к значимым изменениям основных показателей пуринового обмена (табл. 2).

Наличие сочетанной патологии требовало дополнительной оценки состояния печени у больных АГ и НАЖБП. Наблюдалось благоприятное влияние комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом на структурно-функциональное состояние печени (табл. 3): отмечено снижение общего би-

Таблица 2

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ, УГЛЕВОДНОГО,
ЛИПИДНОГО И ПУРИНОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

Показатель		До лечения (n = 30), Ме [Q25; Q75]	После лечения (n = 30), Ме [Q25; Q75]	p-значение
ИМТ, кг/м ²		33,3 [31,3; 34,7]	32,8 [30,9; 34,4]	< 0,001*
Подкожный жир, %		43,0 [37,2; 46,0]	41,5 [36,0; 45,0]	0,002*
Висцеральный жир, %		12,0 [10,0; 13,0]	10,0 [9,0; 11,0]	0,002*
АТД n (%)	Норма (VAI до 1,93)	7 (23,3)	15 (50,0)	0,029*
	Легкая степень (VAI > 1,93 < 2,32)	6 (20,0)	6 (20,0)	1,000
	Средняя степень (VAI = 2,32–3,24)	8 (26,7)	2 (6,7)	0,039*
	Тяжелая степень (VAI > 3,24)	9 (30,0)	7 (23,3)	0,385
ОХС, ммоль/л		5,5 [4,5; 6,2]	5,5 [4,2; 5,6]	0,866
ХС ЛПВП, ммоль/л		1,5 [1,3; 1,6]	1,7 [1,5; 2,1]	0,027*
ХС ЛПНП, ммоль/л		3,0 [2,4; 3,8]	2,5 [2,4; 3,0]	0,262
ХС ЛПОНП, ммоль/л		0,9 [0,8; 1,2]	0,9 [0,7; 1,3]	0,672
ТГ, ммоль/л		2,1 [1,7; 2,6]	2,0 [1,6; 2,9]	0,491
ИА, у.е.		2,4 [1,7; 3,5]	2,2 [1,5; 2,8]	0,125
Глюкоза, ммоль/л		5,4 [4,9; 6,2]	5,0 [5,0; 5,5]	0,024*
Инсулин, мкМЕ/мл		5,2 [3,5; 5,7]	4,6 [2,6; 5,3]	0,082
МИ, у.е.		5,0 [3,5; 7,4]	4,3 [3,1; 5,7]	0,030*
МИ > 7,0 у.е., n (%)		8 (26,7)	3 (10,0)	0,090
НОМА-IR, у.е.		1,4 [1,0; 3,2]	1,0 [0,6; 1,4]	0,002*
НОМА-IR > 2 у.е., n (%)		9 (30,0)	5 (16,7)	0,180
МК, мкмоль/л		357,0 [309,4; 399,8]	357,0 [307,0; 401,6]	0,489

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ТГ — триглицериды; ИА — индекс атерогенности; МИ — метаболический индекс; МК — мочевая кислота; * — статистически значимое различие (p < 0,05).

Таблица 3

**ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕЧЕНИ
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

Показатель	До лечения (n = 30), Ме [Q25; Q75]	После лечения (n = 30), Ме [Q25; Q75]	p-значение
Общий билирубин, мкмоль/л	10,8 [9,1; 15,2]	9,3 [8,7; 10,3]	0,004*
АлАТ, ЕД/л	18,0 [11,0; 29,0]	15,0 [11,7; 22,3]	0,988
АсАТ, ЕД/л	21,0 [16,0; 22,7]	19,5 [16,0; 25,0]	0,767
ГГТП, Ед/л	29,6 [19,0; 47,5]	18,4 [10,1; 25,2]	0,049*
ЩФ, Ед/л	146,5 [136; 176]	135 [133,2; 169,2]	0,465
FLI, ед.	82 [75; 93]	77,5 [68; 79]	0,028*
NFS, ед.	–1,8 [–2,1; –1,5]	–2,3 [–2,9; –1,7]	0,017*

Примечание: АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; FLI (Fatty Liver Index) — индекс стеатоза печени; NFS (NAFLD fibrosis score) — индекс фиброза печени; * — статистически значимое различие (p < 0,05).

лирубина ($p = 0,004$), ГГТП ($p = 0,049$), индексов стеатоза FLI ($p = 0,027$) и фиброза NFS ($p = 0,017$) печени. Также статистически значимо снизилось число пациентов с АлАТ > 40 ЕД/л (5 (16,7%) против 0, $p = 0,026$).

За период наблюдения пациентов нежелательные явления не были зарегистрированы.

Обсуждение

Фиксированная комбинация рамиприла и индапамида (Консилар-Д24), используемая в течение 24 недель, показала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у больных АГ и НАЖБП.

В ряде крупных исследований было установлено, что ИАПФ благоприятно воздействуют на ИР, углеводный и липидный обмен [24, 25]. Так, в обзоре N. S. Kalurahana (2011) подчеркивается, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к улучшению чувствительности к инсулину, тем самым способствуя устранению метаболических нарушений [26]. В отношении рамиприла в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях доказана его высокая антигипертензивная эффективность. Прием рамиприла в виде монотерапии (2,5–10 мг/сут) приводил к снижению САД и ДАД, а также способствовал достижению целевого уровня АД у большинства больных, включенных в исследование [27, 28]. Рамиприл продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность, ангио- и нефропротективные свойства у пациентов с АГ и метаболическим синдромом [29, 30]. Также в крупных исследованиях показано положительное влияние рамиприла на ИР, углеводный и липидный обмен у пациентов с АГ и предиабетом [31, 32].

Благоприятный эффект имеет сочетанное назначение ИАПФ с индапамидом, так как последний, являясь тиазидоподобным диуретиком, обладает не только мочегонным, но и прямым вазодилатирующим действием, который осуществляется за счет блокирования медленных кальциевых каналов в клетках сосудистой стенки, повышения синтеза простагландина E2 (ПГЕ2) в почках и простациклина в сосудистой стенке, также он подавляет синтез эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора и не обладает негативными метаболическими эффектами [33–35]. Согласно данным российского многоцентрового исследования МИНОТАВР, которое включало в себя пациентов с метаболическим синдромом и АГ, индапамид проявил себя как препарат, эффективно снижающий АД. При этом он оказывал положительное влияние на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена, об-

ладал доказанным кардио-, ангио- и нефропротективным действием [36, 37]. Также С. И. Ксенева и соавторы (2011) отмечают отсутствие негативного влияния индапамида на ИР у больных с метаболическим синдромом [38]. В исследовании с участием пожилых пациентов с хроническим вирусным гепатитом, алкогольным гепатитом и АГ изучалась эффективность и безопасность комбинаций индапамида и ИАПФ. Ученые пришли к выводу, что данные комбинации не приводят к ухудшению функций печени у коморбидных больных [39].

В литературе представлены многочисленные данные о негативном влиянии гормонов висцерального ожирения на ИР, углеводный и липидный обмен [40, 41]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о снижении выраженности висцерального ожирения и степени дисфункции жировой ткани через 24 недели комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом в сочетании с выполнением рекомендаций по изменению образа жизни и снижению массы тела (средиземноморский тип питания с уменьшением калоража на 500–1000 ккал от исходного и регулярная физическая активность), что способствовало улучшению показателей углеводного и липидного обменов [19]. Кроме того, отмечается уменьшение МИ и НОМА-IR, что подтверждает снижение степени ИР у больных АГ и НАЖБП при применении комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом в совокупности с нормализацией образа жизни. Важной особенностью данной антигипертензивной терапии является благоприятное влияние на структурно-функциональное состояние печени у данной категории пациентов, что также способствовало улучшению показателей углеводного и липидного обменов.

Необходимо отметить важное ограничение данного исследования, заключающееся в отсутствии контрольной группы. Эффект терапии оценивался по анализу показателей до и после проводимого лечения на одной группе пациентов.

Заключение

24-недельное лечение фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида (Консилар Д-24) совместно с рекомендациями по изменению образа жизни и снижению массы тела привели к снижению уровней офисного САД и ДАД, а также основных показателей СМАД, уменьшили степень выраженности ИР и частоту дисфункции жировой ткани, снизили выраженность висцерального ожирения в исследуемой группе. Кроме того, соблюдение лечебных рекомендаций оказало благоприятное влияние на показатели углеводного, липидного обменов у больных АГ и НАЖБП и привело к улучшению

структурно-функционального состояния печени — отмечалось снижение выраженности стеатоза и фиброза печени по данным расчетных индексов FLI и NFS. Полученные данные позволяют говорить о том, что комбинированная антигипертензивная терапия рамиприлом и индапамидом является высокоэффективной и демонстрирует хороший профиль безопасности.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет средств гранта молодых ученых ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, приказ 29-КО от 02.06.2020. / The study was carried out with the support of the grant of young scientists of Volgograd State Medical University, order 29-KO of 02.06.2020.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Вертекс», Россия. Компания не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании. / The article was published with the financial support of Vertex JSC, Russia. The company was not involved in obtaining the data and writing the article. The opinion of the authors may not coincide with the opinion of the company.

Список литературы / References

- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274–285. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
- Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective. *J Hepatol.* 2019;70(3):531–544. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.033
- Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017;15(1):45. doi:10.1186/s12916-017-0806-8
- Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond).* 2018;18(3):245–250. doi:10.7861/clinmedicine.18-3-245
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4–52. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(1):4–52. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. In Russian].
- Драпкина О. М., Яфарова А. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):645–650. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650 [Drapkina OM, Yafarova AA. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: scientific problem state. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):645–650. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650. In Russian].
- Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429 [Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429. In Russian].
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
- Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1923–1994. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
- Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol.* 2014;60(5):1040–1045. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.009
- Feng RN, Du SS, Wang C, Li YC, Liu LY, Guo FC et al. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):17932–17940. doi:10.3748/wjg.v20.i47.17932
- Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulos A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(9):979–985. doi:10.1097/meg.0000000000001191
- Ono M, Ochi T, Munekage K, Ogasawara M, Hirose A, Nozaki Y et al. Angiotensinogen gene haplotype is associated with the prevalence of Japanese non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2011;41(12):1223–1229. doi:10.1111/j.1872-034X.2011.00883
- Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Туровец М. И. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. Архив внутренней медицины. 2020;10(4):296–304. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304 [Statsenko ME, Streltsova AM, Turovets MI. The influence of non-alcoholic fatty liver disease on indicators of arterial stiffness and risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. *Russian Archive of Internal Medicine.* 2020;10(4):296–304. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304. In Russian].
- Севостьянова Е. В., Николаев Ю. А., Митрофанов И. М., Поляков В. Я. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных неалкогольной жировой болезнью печени при полиморбидности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):74–79. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-74-79 [Sevostyanova EV, Nikolaev YuA, Mitrofanov IM, Polyakov VY. Risk factors for cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease with polymorbidity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(5):74–79. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-74-79. In Russian].
- Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429 [Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429. In 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 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian]

18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940

19. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Ершова Е. В. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832 [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nicenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832. In Russian].

20. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920–922. doi:10.2337/dc09-1825

21. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33–38. doi:10.1186/1471-230X-6-33

22. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, GC Farrell et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–854. doi:10.1002/hep.21496

23. Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Шархун О. О., Ушакова Т. И., Трубино Е. А. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(3):264–274. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274 [Roytberg GE, Dorosh JV, Sharhun OO, Ushakova TI, Trubino EA et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):264–274. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274. In Russian].

24. Zhou MS, Schulman IH, Zeng Q. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2012;17(5):330–341. doi:10.1177/1358863x12450094

25. Mahmood IH, Abed MN, Merkhani MM. Effects of blocking of angiotensin system on the prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Pak J Med Sci*. 2013;29(1):140–143. doi:10.12669/pjms.291.2782

26. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev*. 2011;13(2):136–149. doi:10.1111/j.1467-789x.2011.00942.x

27. Frampton JE, Peters DH. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs*. 1995;49(3):440–466. doi:10.2165/00003495-199549030-00008

28. Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г., Либис Р. А., Арутюнов Г. П. и др. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):89–97. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782 [Konradi AO, Nedogoda SV,

Nedoshivin AO, Ratova LG, Libis RA, Arutyunov GP et al. Modern antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique Russian fixed-dose combination of ramipril and indapamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):89–97. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782. In Russian].

29. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355(9200):253–259. doi:10.1016/s0140-6736(99)12323-7

30. Колос И. П., Мартынюк Т. В., Сафарян А. С., Небиеридзе Д. В., Чазова И. Е. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(2):65–71. [Kolos IP, Martynyuk TV, Safaryan AS, Nebieridze DV, Chazova IE. Effectiveness of ACE inhibitor ramipril and its combination with hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension and overweight: CHARISMA Study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(2):65–71. In Russian].

31. DREAM Trial Investigators. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551–1562. doi:10.1056/NEJMoa065061

32. Zidek W, Schrader J, Lüders S, Matthaes S, Hasslacher C, Hoyer J et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:1. doi:10.1186/1475-2840-11-1

33. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):90–93. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Correction of endothelial dysfunction in hypertensive patients with Type 2 diabetes on the background of combined antihypertensive therapy. *Ter Arkh*. 2014;86(8):90–93. In Russian].

34. Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol*. 1996;77(6):12b-16b. doi:10.1016/s0002-9149(97)89233-8

35. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, Scapellato L. Tolerability and well-being with indapamid in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. *Am J Med*. 1988;84(1B):59–64.

36. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНО-ТАВР: промежуточный анализ результатов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(2):81–88. [Chazova IE, Mychka VB. Open, multicenter, randomized, scientific and practical program MINOTAUR: intermediate analysis of results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(2):81–88. In Russian].

37. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(6):637–645. doi:10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x

38. Ксенева С. И., Бородулина Е. В., Кулакова Н. В., Семиглазова Т. А., Удут В. В. и др. Низкодозовая комбинация периндоприла с индапамидом в коррекции метаболического синдрома. *Терапевтический архив*. 2011;83(10):40–45. [Kseneva SI, Baradulina EV, Kulakova NV, Semiglazova TA, Udut VV. Low-dose combination of perindopril arginine with indapamide in correction of metabolic syndrome. *Ter Arkh*. 2011;83(10):40–45. In Russian].

39. Алферов П. К., Третьяков А. Ю. Ассоциированная патология печени в контексте длительной лекарственной коррекции

артериальной гипертензии. Клиническая геронтология. 2007;12:63–66. [Alferov PK, Tretyakov AYU. Associated liver pathology in the context of long-term drug correction of arterial hypertension. Clinical Gerontology. 2007;12:63–66. In Russian].

40. Таянский Д. А., Фирова Э. М., Шатилина Л. В., Денисенко А. Д. Роль адипокинов и незэтерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности. Проблемы эндокринологии. 2009;55(3):13–16. doi:10.14341/probl200955313–16 [Tanyanskiy DA, Firova EM, Shatilina LV, Denisenko AD. Role of adipokines and nonesterified fatty acids in the development of insulin resistance. Probl Endocrinol (Mosk). 2009;55(3):13–16. doi:10.14341/probl200955313–16. In Russian].

41. Груздева О. В., Акбашева О. Е., Бородкина Д. А. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2-го типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2015;4(120):59–67. doi:10.15829/1560-4071-2015-04-59-67 [Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA. Relationship of obesity parameters and adiponectins with the risk of 2nd type diabetes development in a year after myocardial infarction. Russ J Cardiol. 2015;4(120):59–67. doi:10.15829/1560-4071-2015-04-59-67. In Russian].

Информация об авторах

Стаценко Михаил Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3306–0312, e-mail: mestatsenko@rambler.ru;

Стрельцова Анастасия Михайловна — аспирант кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0001–9016–3011, e-mail: nastyc03@mail.ru.

Author information

Mikhail E. Statsenko, MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Research, Head, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0002–3306–0312, e-mail: mestatsenko@rambler.ru;

Anastasia M. Streltsova, MD, Post-Graduate Student, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0001–9016–3011, e-mail: nastyc03@mail.ru.