

## КАРДИОТРОПНАЯ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СОЧЕТАНИИ АГ С АНДРОГЕНОДЕФИЦИТОМ

**М. Хабибулина<sup>1</sup>**, доцент, кандидат медицинских наук,  
**Н. Федорова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет,  
Екатеринбург

<sup>2</sup>СОКБ №1, Екатеринбург

**E-mail:** mmk@edc.nexcom.ru

*У мужчин с андрогенодефицитом и артериальной гипертензией комбинированное лечение лизиноприлом и заместительная гормональная терапия в минимальных дозах положительно влияет на уровень АД, состояние сосудистого русла, эректильную дисфункцию, ремоделирование левых камер сердца, психологическое состояние пациентов.*

**Ключевые слова:** кардиология, мужчины, андрогенодефицит, артериальная гипертензия.

В настоящее время в распоряжении врача имеется большое количество фармакологических средств, способствующих при длительном лечении улучшению показателей АД, сосудистого русла, обратному развитию гипертрофии, наиболее эффективными из которых признаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [1–4]. При этом по данным литературы особое значение имеет тип ремоделирования левого желудочка (ЛЖ):  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают положительный гипотензивный эффект при нормальной геометрии ЛЖ, ИАПФ – при концентрическом типе, а антагонисты кальция и диуретики – при эксцентрической его гипертрофии [5–8].

R. Rosmond и соавт. [9] выявили, что низкий уровень тестостерона у мужчин имеет достоверную обратную связь с уровнем АД и ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Однако концентрация тестостерона в сыворотке крови с возрастом постепенно снижается (на 1,6% в год), особенно после 40 лет.

Таким образом, поддержание физиологической концентрации тестостерона у мужчин в любом возрасте заслуживает особого внимания, поскольку низкий его уровень у пожилых мужчин коррелирует с высокой смертностью [10]. Вовремя назначенный гель с минимальной дозой тестостерона может положительно влиять на сердечно-сосудистую систему и, главное, улучшать психологическое состояние мужчин.

С целью оценки влияния лизиноприла и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на гипертрофию миокарда ЛЖ (ГМЛЖ), эндотелиальную, эректильную дисфункцию и качество жизни нами проведено исследование (на условиях добровольного информированного согласия) у 196 мужчин с артериальной гипертензией (АГ) II стадии с андрогенодефицитом и ГМЛЖ. Средний возраст обследованных составил

40,5±3,5 года. Пациенты жаловались на плохое самочувствие, кардиалгии, эректильную дисфункцию, плохой сон, снижение аппетита и настроения.

Критериями исключения были: возраст моложе 35 лет, аллергическая реакция или побочные явления, возникавшие на фоне приема ИАПФ (любой давности) и андрогеля (сухость кожи, эритема, парестезия, алопеция); участие пациента в настоящее время в другом исследовании, клинические проявления ИБС, хроническая сердечная недостаточность, дислипидемия, сахарный диабет, реноваскулярная патология, злокачественные новообразования, печеночная или почечная недостаточность, эпилепсия, мигрень.

Исследование одобрено этическим комитетом.

Перед включением в исследование у каждого пациента собирали полный анамнез, проводили обязательное обследование, включавшее физикальное исследование, измеряли АД методом Короткова, после чего у обследованных, предварительно соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения, отменяли (только у лиц, регулярно принимавших гипотензивные препараты) предшествующую антигипертензивную терапию.

Результаты анализировали до и через 6 мес после лечения. Всем пациентам проводили эхо- и электрокардиографию (ЭхоКГ и ЭКГ), суточное мониторирование АД (СМАД), сканирование плечевой артерии с тестом эндотелийзависимой вазодилатации, осмотр уролога и тестирование с помощью стандартного опросника МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной дисфункции). С целью диагностики оперативной оценки самочувствия, активности и настроения пациенты заполняли опросник САН.

В 1-й группе было 98 мужчин с АГ (средний возраст 39,9±3,6 года; длительность заболевания 4,57±1,6 года; средний уровень систолического АД – САД – 153,77±6,19 мм рт. ст., диастолического – ДАД – 98,61±4,57 мм рт. ст.), с пониженным уровнем тестостерона (среднее значение – 15,62±5,30 нмоль/л). Через 3–5 дней «чистого фона» больные начинали лечение ИАПФ лизиноприлом в дозе 10 мг/сут (по 1 таблетке однократно).

Во 2-ю группу вошли 98 мужчин с АГ (средний возраст 40,35±2,21 года; длительность заболевания 4,73±1,4 года; САД – 158,17±7,35 мм рт. ст., ДАД – 99,87±5,08 мм рт. ст.) с пониженным уровнем тестостерона (13,22±5,29 нмоль/л). Через 3–5 дней «чистого фона» больные начинали лечение лизиноприлом в дозе 10 мг/сут (по 1 таблетке однократно) и ЗГТ (препарат в виде геля, назначенного андрологом по показаниям). Гель наносили на чистую, сухую неповрежденную кожу плеч или живота, наружно в одно и то же время (предпочтительно – утром) – 5 г геля (50 мг тестостерона) 1 раз в день.

При нанесении гель быстро испаряется и тестостерон проникает через кожу. При этом большая его часть попадает в системный кровоток сразу, а некоторое количество задерживается в подкожной жировой клетчатке и высвобождается в системный кровоток постепенно. Максимальная концентрация в крови достигается через 3–4 ч. Биодоступность составляет >80%. При наружном применении эстрадиол не подвергается эффекту «первого прохождения», что обеспечивает более высокую концентрацию тестостерона в крови, чем при использовании пероральных форм. Площадь нанесения должна составлять не менее площади 2 ладоней. Нанесение считается правильным, если гель всасывается полностью в течение 2–3 мин. Если липкая консистенция сохраняется >5 мин, значит, гелем покрыта слишком ма-

ленькая площадь поверхности кожи. Побочных эффектов пациенты не отмечали.

Через 2 нед больным, не достигшим целевого уровня АД, назначали препараты других групп и исключали пациентов из исследования. При малейших подозрениях на любые побочные эффекты, характерные для лизиноприла и тестостерона, препараты отменяли. В случае достижения эффекта терапия продолжалась в той же дозе (1-я группа – 88 больных, 2-я – 85 больных). Всем пациентам проводили СМАД до и после лечения. При каждом визите контролировали клиническое АД, частоту сердечных сокращений, регистрировали имевшиеся жалобы; ЭКГ проводили 2 раза в месяц.

Для оценки гормональной сферы пациентов выполняли иммуноферментное исследование сыворотки крови на спектрофотометре Мультискан Asient фирмы Termo Lapsystems (Финляндия) с использованием тест-систем III поколения производства ООО «Алькор Био» (Санкт-Петербург) с определением количества тестостерона (нмоль/л) и эстрадиола (пг/мл) и последующим вычислением отношения тестостерона к эстрадиолу (ед).

С целью выявления эректильной дисфункции все пациенты были осмотрены урологом и протестированы с помощью стандартного опросника МИЭФ-5.

Дуплексное сканирование плечевой артерии с тестом эндотелийзависимой вазодилатации по методике, предложенной D. Celemajer (1992) в модификации О.В. Ивановой (1997) проводилось на ультразвуковом аппарате Esaote Caris Plus (ESAOTE, Италия) линейным датчиком 6,7–11,1 МГц.

Всем проводили ЭхоКГ-обследование с анализом структурно-геометрических показателей левых камер сердца, оценкой систолической и диастолической функций ЛЖ до лечения, на фоне проводимой терапии и через 12 мес на аппарате Acuson 128/XP 10 (США) векторным датчиком с частотой 2,5 МГц по стандартной методике.

1. Структурно-морфометрические показатели левых камер сердца оценивали по методу Teinholz, объемно-сферические показатели определяли одноплановым методом Симпсона в апикальном 4-камерном сечении: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, см; конечный систолический размер ЛЖ (КСР), см; толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (соответственно ТМЖП<sub>с</sub> и ТМЖП<sub>д</sub>), см; толщина задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (ТЗСЛЖ<sub>с</sub>, ТЗСЛЖ<sub>д</sub>), см; относительная толщина (ОТ) межжелудочковой перегородки в диастолу; ОТ задней стенки ЛЖ в диастолу; относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС); индекс сферичности левого предсердия (ИСЛП); индекс сферичности ЛЖ в диастолу (ИСЛЖ<sub>д</sub>). За уровень гипертрофии ЛЖ был принят критерий индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), превышающий 110 г/м<sup>2</sup>.

2. Показатели систолической функции ЛЖ: конечный диастолический объем ЛЖ, индексированный к площади тела (КДО<sub>н</sub>), мл/м<sup>2</sup>; конечный систолический объем ЛЖ, индексированный к площади тела (КСО<sub>н</sub>), мл/м<sup>2</sup>; фракция выброса (ФВ) ЛЖ в систолу, %, рассчитываемая по Teichholz и Simpson; фракция сократимости ЛЖ (FS), %; ударный объем (УО), мл; конечный систолический миокардиальный стресс (КСМС), дин/см<sup>2</sup>, интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР), пиковая скорость аортального потока (Ао пик. скор.), м/с; интеграл пиковой скорости аортального потока (Ао инт. потока), м; время ускорения аортального потока (Ао вр. ускор.), м/с; пиковый градиент аортального потока (Ао пик. градиент).

3. Показатели диастолической функции ЛЖ: пиковая скорость раннедиастолического наполнения ЛЖ (скорость E), м/с; пиковая скорость позднедиастолического наполнения ЛЖ (скорость A), м/с; интеграл пиковой скорости раннедиастолического наполнения (инт. E), м; интеграл пиковой скорости позднедиастолического наполнения (инт. A), м; общий

интеграл трансмитрального потока (общ. инт.), ед.; отношение интеграла позднедиастолического наполнения к интегралу раннедиастолического наполнения ЛЖ (инт. A/E), ед.; отношение интеграла раннедиастолического наполнения ЛЖ к общему интегралу трансмитрального потока (инт. E/общ. инт.), ед.; отношение интеграла позднедиастолического наполнения ЛЖ к общему интегралу трансмитрального потока (инт. A/общ. инт.), ед.; время изоволюмического расслабления (ВИР), мс; время замедления пика E, мс; конечное диастолическое давление в полости ЛЖ (КДД), мм рт. ст.; конечное диастолическое напряжение стенки ЛЖ (КДНС), дин/см<sup>2</sup> определяли по уравнению Лапласа.

С целью диагностики оперативной оценки самочувствия, активности и настроения пациенты заполняли опросник САН [11].

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Оценка значимости различий долей (процентов) проводилась с использованием уточненного критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Гипотензивный эффект при терапии лизиноприлом и ЗГТ регистрировался у пациентов с АГ с андрогенодефицитом (2-я группа) в течение 3 дней. К концу 2-недельного курса лечения показатели САД и ДАД нормализовались и сохранялись на этом уровне до конца наблюдения. У лиц с АГ с андрогенодефицитом, получавших терапию лизиноприлом (1-я группа), к концу 2-недельного лечения САД и ДАД достоверно понизились по сравнению с исходным уровнем, а к концу 3–5-й недели нормализовались и тоже сохранялись на этом уровне до конца наблюдения (табл. 1).

Рассмотрим изменение показателей эндотелиальной функции по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у больных 2 групп с андрогенодефицитом и АГ. Согласно современным данным, одно из важнейших мест в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии занимает дисфункция эндотелия, регулирующая равновесие таких процессов, как поддержание тонуса и структуры сосудов, гемостаза, местного воспаления и проницаемости сосудистой стенки. Наличие поражения органов-мишеней и прежде всего – сосудистого русла с развитием артериосклероза позволяет предполагать снижение вазомоторной функции эндотелия уже у молодых мужчин с АГ с измененным гормональным фоном.

При проведении пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией для пациентов, страдающих АГ с андрогенодефицитом, характерно увеличение показателей прироста диаметра плечевой артерии после терапии в обеих группах, но более эффективное – во 2-й группе. Так, дилатация плечевой артерии после лечения составила в 1-й группе  $8,8 \pm 0,4$ , во 2-й –  $9,2 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ).

Динамика показателей САД и ДАД на фоне лечения обследованных лизиноприлом и комбинированной терапии лизиноприлом и ЗГТ; мм рт. ст.

Таблица 1

Группа	Показатель АД	Исходно	Через 12 нед	p
1-я (n=88)	САД	154,78±6,17	127,71±8,13	<0,001
	ДАД	98,33±4,55	85,55±4,44	<0,05
2-я (n=85)	САД	157,17±6,77	124,49±6,03	<0,001
	ДАД	99,44±5,03	83,94±4,54	<0,05

Эректильная дисфункция была выявлена практически у половины пациентов (48 мужчин) в 1-й группе и больше, чем у половины (55 мужчин), – во 2-й, а после терапии она отмечалась соответственно у 34 и лишь у 13 мужчин.

Результаты ЭхоКГ-обследования свидетельствовали о наличии до начала терапии у всех пациентов с АГ и андрогенодефицитом структурно-геометрических и структурно-функциональных особенностей левых отделов сердца, а также признаков диастолической дисфункции. После лечения в 1-й группе выявлены увеличение средних значений толщины стенок и ИММЛЖ при умеренно выраженной его дилатации, а также ЭхоКГ-признаки диастолической дисфункции ЛЖ (табл. 2). У получавших комбинированную терапию (2-я группа) отмечены более выраженные положительное влияние терапии на ГМЛЖ и улучшение диастолической функции (табл. 3).

При длительном лечении во 2-й группе у 45,5% пациентов и в 1-й – у 40,2% наблюдалась регрессия ГМЛЖ; не отмечено динамики показателей систолической и диастолической функций ЛЖ соответственно у 7,9 и 10,7% мужчин. У остальных обследованных обеих групп динамика ряда показателей, характеризующих структурно-геометрическое состояние ЛЖ, достигала статистической значимости через 2,5–4,0 мес непрерывной терапии, а через 6 мес лечения наблюдалось улучшение диастолической функции ЛЖ, о чем свидетельствовало

Гемодинамические эффекты лечения лизиноприлом (1-я группа)

Таблица 2

Показатель	До лечения	После лечения
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	130,12±2,55	84,26±1,17***
ТМЖП, см	1,30±0,02	1,24±0,02*
ТЗСЛЖ, см	1,60±0,01	1,50±0,02*
ОТС, усл.ед.	0,46±0,01	0,45±0,01
КСМС, дин/см <sup>2</sup>	128,69±3,36	110,47±4,20**
КДО <sub>и</sub> , мл/м <sup>2</sup>	63,30±1,41	55,23±2,51*
КСО <sub>и</sub> , мл/м <sup>2</sup>	19,69±0,89	17,79±0,39*
ФВ, %	69,04±0,74	72,12±0,59**
FS, %	43,23±0,61	39,06±0,49
ИСИР, ед.	78,94±0,68	100,28±1,11
Инт. А/инт. Е	0,87±0,07	0,77±0,07*
Инт. А/общ. инт.	0,45±0,03	0,35±0,04

**Примечание.** Достоверность различий \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  (здесь и в табл. 3).

достоверное уменьшение значений соотношений инт. А/инт. Е и инт. А/общ. инт.

Ремоделирование левых камер сердца у мужчин с АГ и андрогенодефицитом протекает достоверно чаще с развитием ГМЛЖ (как с концентрическим, так и с эксцентрическим вариантом), чем у больных АГ с нормальным уровнем половых гормонов [12]. У больных с АГ с андрогенодефицитом левые камеры сердца испытывают большую хроническую перегрузку давлением из-за добавочного вклада повышенного периферического сопротивления в ремоделирующемся сосуде вследствие нарушения баланса между вазодилатирующими и вазоконстриктивными факторами (возможно, в какой-то степени это связано с измененным гормональным фоном), с увеличением постнагрузки и формированием ГМЛЖ.

В табл. 4 представлены изменения типов структурно-геометрической перестройки ЛЖ у пациентов обеих групп.

Таблица 3

**Гемодинамические эффекты комбинированного лечения лизиноприлом и ЗГТ (2-я группа)**

Показатель	До лечения	После лечения
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	138,78±1,33	78,330±2,008***
ТМЖП, см	1,31±0,02	1,22±0,03**
ТЗСЛЖ, см	1,60±0,01	1,56±0,03
ОТС, усл. ед.	0,46±0,01	0,44±0,01
КСМС, дин/см <sup>2</sup>	136,96±9,30	111,11±4,21**
КДО <sub>и</sub> , мл/м <sup>2</sup>	64,22±2,12	51,99±2,22**
КСО <sub>и</sub> , мл/м <sup>2</sup>	19,76±0,96	15,56±0,46**
ФВ, %	68,92±0,73	72,13±0,83***
FS, %	46,19±0,73	35,03±0,63***
ИСИР, ед.	69,57±1,29	105,29±1,23***
Инт. А/инт. Е	0,89±0,04	0,66±0,04
Инт. А/общ. инт.	0,46±0,02	0,36±0,02

Таблица 4

**Изменения под влиянием терапии типа ремоделирования ЛЖ у пациентов двух групп; n (%)**

Показатель	До лечения	После лечения
<i>1-я группа (n=88)</i>		
Ремоделирование с формированием ГМЛЖ:		
концентрический вариант	66 (75)	55 (64,4)
эксцентрический вариант	29 (33)	23 (28,1)
эксцентрический вариант	37 (42)	32 (36,3)
Нормальная геометрия	22 (25)	33 (37,6)
<i>2-я группа (n=85)</i>		
Ремоделирование с формированием ГМЛЖ:		
концентрический вариант	64 (75,2)	49 (57,7)*
эксцентрический вариант	27 (31,7)	18 (21,2)
эксцентрический вариант	37 (43,5)	31 (36,5)
Нормальная геометрия	21 (24,8)	36 (42,3)*

*Примечание.* \* – p<0,05.

Видно, что терапия в обеих группах оказывает положительное влияние на ремоделирование ЛЖ (как на концентрический, так и на эксцентрический типы), однако достоверно лучший эффект получен во 2-й группе больных. Кроме того, в 2-й группе частота нормальной геометрии увеличилась на 17,5 %, а в 1-й – лишь на 12,6%.

При определении взаимосвязи психических нарушений и андрогенемии у мужчин с АГ субъективно воспринимаемые ощущения самочувствия, активности и настроения оказались довольно низкими. Средние оценки <4 баллов по шкалам «Самочувствие», «Активность» свидетельствовали о неблагоприятном состоянии пациентов с АГ и андрогенемией. Показатели психологического состояния мужчин с АГ с пониженным уровнем тестостерона до и после лечения представлены на рис. 1, 2.

Полученные нами результаты подтверждают существование определенных психических отклонений у лиц с измененным гормональным фоном. Для данной группы пациентов характерны пониженный жизненный тонус и невысокая физическая активность, плохое настроение, угнетенность, снижение жизненных интересов в целом приводят к негативному изменению общего самочувствия.

После лечения лизиноприлом у пациентов отмечено улучшение самочувствия, активности, настроения, более выраженные изменения были при комбинированной терапии лизиноприлом и ЗГТ (p<0,05). Возможно, заместительная гормональная коррекция способствует улучшению качества жизни в целом у мужчин с АГ и дефицитом тестостерона.

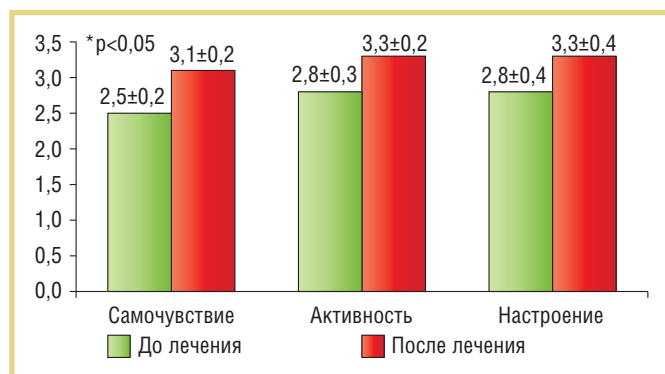


Рис. 1. Показатели психологического состояния обследованных 1-й группы (опросник САН)

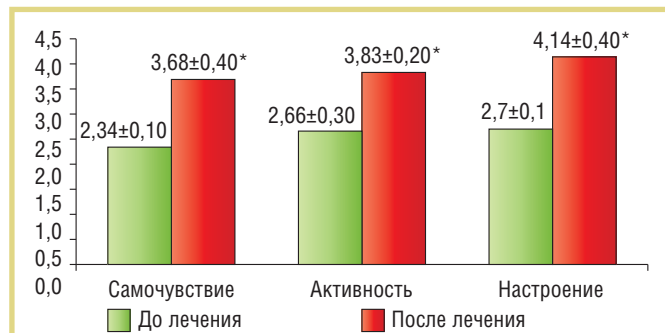


Рис. 2. Показатели психологического состояния обследованных 2-й группы (опросник САН)

Таким образом, при комбинированной терапии лизиноприлом и ЗГТ у всех мужчин с АГ и дефицитом тестостерона получен хороший антигипертензивный эффект; доказано положительное влияние терапии на ремоделирование ЛЖ. У большинства пациентов улучшились структурно-геометрические, систолические и диастолические показатели ЛЖ, эндотелиальная и эректильная функции, отмечено также положительное влияние на психологическое состояние мужчин.

## Литература

1. Карпов Ю.А. Ингибиторы АПФ: от снижения АД до профилактики осложнений и улучшения прогноза // Сердце. – 2002; 4: 192–4.
2. Постникова С.Л. ИАПФ в кардиологической практике // Рус. мед. журн. – 2004; 12 (7): 496–500.
3. Хабибулина М.М. Оценка влияния длительной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом на морфофункциональные показатели левого желудочка, дисфункцию эндотелия периферических артерий, безболевою ишемию миокарда у женщин с гипертонической болезнью в период менопаузы // Кардиология. – 2010; 1: 16–21.
4. Хабибулина М.М. Влияние иАПФ лизиноприла на состояние сосудистого русла у женщин с АГ в период менопаузы // Кардиология. – 2013; 2: 38–43.
5. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф. и др. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на гипертрофию левого желудочка сердца у больных артериальными гипертониями // Тер. арх. – 1995; 8: 65–7.
6. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Синицин В.А. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и сердечного гликозида дигоксина на ремоделирование левого желудочка // Кардиология. – 1997; 2: 4–9.
7. Вебер В.Р., Рубанова М.П. и др. Эффективность небиволола, амлодипина у больных АГ женщин в постменопаузе с различными типами ремоделирования левого желудочка // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2004; 3 (6, ч.2): 15–9.
8. Хабибулина М.М. Кардиоваскулярный риск при эстрогенодефиците в доклимактерических периодах / Екатеринбург, 2014; 193 с.
9. Rosmond R., Wallerius S., Wanger P. et al. A 5-year follow-up study of disease incidence in men with an abnormal hormone pattern // J. Intl. Med. – 2003; 254 (4): 386–90.
10. Shores M., Matsumoto A., Sloan K. et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans // Arch. Intern. Med. – 2006; 166: 1660–5.
11. Zigmond A., Snaith R. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatr. Scand. – 1983; 67: 361.
12. Федорова Н.Н., Хабибулина М.М. Ремоделирование левых камер сердца у мужчин с АГ при нормальном и измененном гормональном фоне // Врач. – 2015; 12: 25–8.

## CARDIOTROPIC AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY FOR ARTERIAL HYPERTENSION CONCURRENT WITH ANDROGEN DEFICIENCY

*M. Khabibulina*<sup>1</sup>, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; *N. Fedorova*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg

<sup>2</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg

*Combined treatment with Lisinopril and hormone replacement therapy in minimal doses has a positive impact on blood pressure, vascular bed, erectile dysfunction, left cardiac remodeling, and psychological status in hypertensive men with androgen deficiency.*

**Key words:** cardiology, men, androgen deficiency, hypertension.