

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-02-06>

Артериальная гипертензия в перименопаузе: влияние комбинированной терапии препаратами лизиноприл и Фемо-Клим на гипотензивный эффект, функциональное состояние эндотелия, ремоделирование сердца и качество жизни

М.М. Хабибулина, кандидат медицинских наук,
М.Д. Шамилов
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург
E-mail: m.xabibulina@mail.ru

В статье представлены опыт применения у пациенток с артериальной гипертензией (АГ) комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл) и препаратом Фемо-Клим и ее влияние на изменения структурно-геометрических показателей левого желудочка (ЛЖ) сердца, эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) периферических артерий, показатели АД, выраженные клинические проявления перименопаузы.

Материал и методы. В исследовании участвовали 77 женщин в периоде перименопаузы с АГ II стадии, с гипертрофией миокарда (ГМ) ЛЖ и дисфункцией эндотелия периферических артерий. Средний возраст – 50,3±4,2 года, средний уровень систолического АД – 171,67±2,81 мм рт. ст., диастолического АД – 99,70±0,63 мм рт. ст.; средний уровень эстрадиола – 0,20±0,05 пкг/мл; средние показатели фолликулостимулирующего гормона – 24,89±1,12 МЕ/мл; жалобы на гипергидроз, приливы, плохое самочувствие, беспокойный сон, снижение аппетита и настроения. Пациентки получали препараты лизиноприл по 10 мг в сутки в течение 6 мес и Фемо-Клим – по 2 таблетки в сутки в течение 1 мес. Осуществлялся контроль за состоянием пациенток – АД, частота сердечных сокращений, ЭКГ, тест ЭЗВД, эхокардиография. В исследовании не вошли пациентки с ИБС, хронической сердечной недостаточностью, дислипидемией, сахарным диабетом, реноваскулярной патологией.

Результаты. Применение препарата лизиноприл пациентками с АГ в период перименопаузы показало хороший антигипертензивный эффект, замедлило развитие ГМ ЛЖ, оказало положительное влияние на ремоделирование ЛЖ (прежде всего – на концентрический тип). Комбинированная терапия препаратами лизиноприл и Фемо-Клим оказала положительное влияние на дисфункцию эндотелия периферических артерий, а также хорошо переносилась пациентками. Препарат Фемо-Клим сочетается с кардиотропной терапией и эффективен в терапии клинических проявлений у пациенток с АГ в период перименопаузы.

Ключевые слова: терапия, кардиология, артериальная гипертензия, перименопауза, гипертрофия миокарда левого желудочка, артериальное давление, эндотелийзависимая вазодилатация, лизиноприл, Фемо-Клим.

Для цитирования: Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Артериальная гипертензия в перименопаузе: влияние комбинированной терапии препаратами лизиноприл и Фемо-Клим на гипотензивный эффект, функциональное состояние эндотелия, ремоделирование сердца и качество жизни. Врач. 2022; 33 (2): 41–47. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-02-06>

В последние годы появились исследования, в которых большое значение при возникновении и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) придается нарушению функции эндотелия [1–4]. У пациенток с АГ в период перименопаузы увеличивается продукция эндотелиальных вазоконстрикторных факторов, что вызывает повышение АД и ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Поскольку происходит снижение уровня эстрогенов, можно предположить, что подъем АД в данном периоде гормональной перестройки может быть в какой-то степени обусловлен снижением продукции эстрадиола [5–12]. Кроме того, доказано, что эстрадиол и прогестерон снижают общее периферическое сопротивление артериол при помощи воздействия на сосудистый тонус эндотелийзависимых механизмов. Низкий уровень эстрогенов и прогестерона наряду с другими факторами может приводить к эндотелиальной дисфункции и способствовать развитию АГ или ухудшать течение данного заболевания в перименопаузе.

Большинство работ посвящено оценке эффективности терапии у женщин с АГ старшего возраста в постменопаузальный период [13–22], тогда как значительно меньше внимания уделяется этой проблеме у женщин с АГ в более ранний период гормональных изменений [23–25].

В настоящее время в распоряжении практического врача имеется большое количество фармакологических средств, вызывающих при длительном лечении обратное развитие гипертрофии, наиболее эффективными из которых признаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [26–31]. На дисфункцию эндотелия оказывают положительное влияние ИАПФ [32–34] и заместительная терапия [21–25], которая применяется гинекологами-эндокринологами для лечения менопаузальных симптомов, улучшения качества жизни женщин в менопаузальном периоде [35–38].

Цель нашего исследования – изучить изменения гипертрофии миокарда (ГМ) левого желудочка (ЛЖ), уровень АД, эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) периферических артерий, клинические проявления под влиянием терапии препаратами лизиноприлом и Фемо-Клим у женщин с АГ в период перименопаузы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 77 женщин в возрасте 45–55 лет (средний возраст – 50,3±4,2 года) с АГ II стадии с ГМ ЛЖ, ЭЗВД периферических артерий в период перименопаузы с нарушениями ритма и характера менструаций, прогрессирующими в динамике (за 4 мес), снижением уровня эстрадиола (среднее значение последних показателей до лечения – 0,20±0,05 пкг/мл) и прогрессирующим в динамике (за 4 мес) повышением уровня фолликулостимулирующего гормона в крови (среднее значение послед-

них показателей до лечения – $24,89 \pm 1,12$ МЕ/мл). Длительность заболевания АГ составила в среднем $8,3 \pm 2,7$ года; средний уровень систолического АД (САД) – $171,67 \pm 2,81$ мм рт. ст., диастолического (ДАД) – $99,7 \pm 0,63$ мм рт. ст. Жалобы на гипергидроз, приливы, плохое самочувствие, плохой сон, снижение аппетита и настроения.

Всем женщинам проводился тест (ЭЗВД) по методике D.S. Celemajer (1999) [39], исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Acuson 128 XP/10 (США) линейным датчиком с частотой 10 МГц до и после лечения. У всех пациенток до терапии отмечена дисфункция эндотелия периферических артерий (при проведении теста ЭЗВД прирост диаметра плечевой артерии оказался ниже нормального – $<10\%$).

У всех пациенток диагностирована ГМ ЛЖ. Критерием ее наличия являлись 2 из 3 показателей – гипертрофия стенок ЛЖ – толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу и/или толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ в диастолу $\geq 1,1$ см; увеличение массы миокарда (ММ) ($\text{ММ}_{\text{ЛЖ}} \geq 210$ г; индекс ММ ($\text{ИММ}_{\text{ЛЖ}} \geq 109$ г/м²) [40]. Пациентки, вошедшие в исследование, были сопоставимы по возрасту, тяжести течения и продолжительности АГ.

В исследование не вошли пациентки с ИБС, хронической сердечной недостаточностью, дислипидемией, сахарным диабетом, реноваскулярной патологией. При установлении диагноза АГ II стадии после короткого «отмывочного» периода (3 сут) начиналась терапия ИАПФ лизиноприлом, принимаемым по 10 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес. Также пациенткам был назначен препарат Фемо-Клим (натуральное негормональное средство) – по 2 таблетки 2 раза в сутки во время еды в течение 1 мес на 6-м месяце лечения лизиноприлом. В 1 таблетке препарата Фемо-Клим содержится:

- β-аланин – 170 мг;
- глицин – 90 мг;
- гомогенат трутневый – 100 мг;
- клевер красный – 25 мг;
- корень солодки – 25 мг;
- листья шалфея – 25 мг;
- пиридоксина гидрохлорид – 0,2 мг.

В состав препарат входят порошки из цельных растений-лидеров по содержанию фитостероидов, схожие по структуре с 17-β-эстрадиолом – основным женским половым гормоном. Все компоненты препарата физиологически близки организму человека и не нарушают протекающих в нем естественных процессов. Препарат Фемо-Клим обладает высокой эффективностью, имеет широкий спектр действия, оказывает комплексное гармонизирующее влияние на организм. Положительно влияет на состояние сосудистой стенки артерий, способствует снижению повышенной утомляемости у женщин, стабилизирует психоэмоциональное состояние, облегчает клинические проявления.

У всех пациенток собирался полный анамнез, проводилось обязательное обследование, включающее маммографию, УЗИ органов малого таза, взятие мазков, в том числе и на онкоцитологию. Препарат Фемо-Клим назначался врачом-гинекологом при наличии показаний и после исключения возможных противопоказаний.

Осуществлялся контроль за состоянием пациенток:

- 3-кратное измерение АД по методу Короткова в положении сидя с фиксацией в протоколе средних показаний;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) – аналогичным образом по пульсу и аускультативно (дополнительно женщины веди дневники по АД, в которых фиксировали значения АД и ЧСС утром и вечером);
- регистрация ЭКГ проводилась 2 раза в месяц.

Всем пациенткам проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) обследование с анализом структурно-геометрических показателей левых камер сердца, оценкой систолической и диастолической функций ЛЖ до лечения, на фоне контролируемой терапии и через 6 мес лечения. Исследование осуществлялось на ультразвуковом аппарате Acuson 128/XP10(USA) векторным датчиком с частотой 2,5 МГц по общепринятой методике. В соответствии с принципами R. Lang и соавт. [40] выделялись следующие типы ремоделирования ЛЖ:

- концентрическое ремоделирование ЛЖ ($\text{КР}_{\text{ЛЖ}}$) – относительная толщина стенки ЛЖ ($\text{ОТС}_{\text{ЛЖ}} \geq 0,45$ Ед., $\text{ИММ}_{\text{ЛЖ}} < 105$ г/м²);
- концентрическая гипертрофия ($\text{КГ}_{\text{ЛЖ}}$) – $\text{ОТС}_{\text{ЛЖ}} \geq 0,45$ Ед., $\text{ИММ}_{\text{ЛЖ}} \geq 105$ г/м²;
- эксцентрическая гипертрофия ($\text{ЭГ}_{\text{ЛЖ}}$) – $\text{ОТС}_{\text{ЛЖ}} < 0,45$ Ед., $\text{ИММ}_{\text{ЛЖ}} \geq 105$ г/м².

Контроль за состоянием пациенток, измерение АД, ЧСС, ЭКГ, тест ЭЗВД, ЭхоКГ проводилось до, во время и через 7 мес после лечения.

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гипотензивный эффект регистрировался у женщин к 10–12-му дню лечения. К концу 3-й недели лечения САД и ДАД нормализовались и сохранялись на нормальном уровне до конца наблюдения (табл. 1).

Выраженные клинические проявления (гипергидроз, приливы, плохое самочувствие, плохой сон, снижение настроения и аппетита) у всех 77 пациенток снижались к 4–6-му дню лечения препаратом Фемо-Клим и купировались в течение 10–14 дней. Побочных эффектов при приеме препарата не наблюдалось.

Улучшение ЭЗВД периферических артерий на фоне терапии отмечено в 67,8% случаев – при проведении теста ЭЗВД прирост диаметра плечевой артерии укладывался в границы нормативных значений (прирост >10%) после лечения.

Результаты ЭхоКГ обследования женщин с АГ в период перименопаузы свидетельствовали о наличии до начала терапии у пациенток структурно-геометрических особенностей левых отделов сердца и признаков диастолической дисфункции. Выявлялись увеличение средних значений толщины стенок и ИММ_{ЛЖ} при умеренно выраженной его дилатации и ЭхоКГ-признаки диастолической дисфункции ЛЖ. Под влиянием непрерывной терапии у пациенток в целом наблюдалась благоприятная тенденция к уменьшению гипертрофии и улучшение диастолической функции. Так, по данным нашего исследования, в 49,7% случаев у женщин наблюдалась достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функции ЛЖ в течение 4 мес. У 43,6% пациенток динамика ряда показателей, характеризующих структурно-геометрическое состояние ЛЖ, достигала статистической значимости через 6 мес терапии (табл. 2) и наблюдалось улучшение диастолической функции ЛЖ, о чем свидетельствовало достоверное ($p < 0,05$) уменьшение значений соотношения интеграла наполнения ЛЖ к интегралу ранне-диастолического наполнения ЛЖ (инт.А/инт.Е) трансмитрального потока и инт.А/общий интеграл потока. В 6,7% случаев не отмечено динамики показателей ни систолической, ни диастолической функций ЛЖ. В табл. 2 представлены гемодинамические эффекты у 77 пациенток с АГ в период перименопаузы до и через 6 мес лечения.

Ремоделирование левых камер сердца у женщин с АГ в перименопаузе с ЭЗВД протекает с развитием ГМ ЛЖ (как при концентрическом, так и эксцентрическим вариантами). В исследуемой группе женщин отмечалось ремоделирование с более частым развитием концентрического типа ГМ ЛЖ. Нормальная геометрия встречалась до лечения у пациенток с АГ в период перименопаузы лишь в 17% случаев. У больных с ЭЗВД 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, увеличение постнагрузки и формирование преимущественно концентрического варианта ГМ ЛЖ. В табл. 3 представлены изменения типов структурно-геометрической перестройки ЛЖ у лиц с АГ в перименопаузе с ЭЗВД, из которых видно, что лизиноприл оказывает положительное влияние на ремоделирование ЛЖ (прежде всего на концентрический тип). Кроме того, у пациентов исследуемой группы нормализация геометрии после лечения возросла на 21%.

Таблица 2
Гемодинамические эффекты у женщин с АГ в период перименопаузы
Table 2
Hemodynamic effects in female patients with AH during perimenopause

Показатель	До лечения	После лечения
ИММ _{ЛЖ} , г/м ²	118,74±5,31	81,43±12,30***
ТМЖП, см	1,34±0,05	1,28±0,04
ТЗСЛЖ, см	1,32±0,03	1,20±0,02*
МС, дин/см ²	128,93±8,70	108,45±8,50*
КДОи, мл/м ²	83,43±6,76	79,21±8,93
КСОи, мл/м ²	30,83±5,91	30,46±6,67
Инт.А/инт.Е	1,97±0,01	1,7±0,2*
Инт.А/общий интеграл потока	0,79±0,01	0,60±0,05*

Примечание. Достоверность различий до и после лечения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; МС – миокардиальный стресс; КДОи – индекс конечного диастолического объема; КСОи – индекс конечного систолического объема.

Note. Significance of differences before and after treatment: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 3
Типы структурно-геометрической перестройки ЛЖ у пациенток с АГ в перименопаузе; %
Table 3
Types of LV structural and geometric reorganization in patients with AH during perimenopause

Показатель	До лечения	После лечения
КГ _{ЛЖ}	43	29*
ЭГ _{ЛЖ}	17	14
Всего случаев ремоделирования с формированием гипертрофии миокарда ЛЖ	60	43
КР _{ЛЖ}	23	19
Нормальная геометрия	17	38*

Примечание. * – $p < 0,05$.

Note. * $p < 0,05$.

Таблица 1
Динамика показателей САД и ДАД у пациенток с АГ в перименопаузе, мм рт. ст.

Table 1
Dynamics of systolic and diastolic BP and in patients with AH in perimenopause; mm Hg

Показатель	До лечения	После лечения	p
САД	171,58±2,80	126,96±7,03	<0,0001
ДАД	99,70±0,64	87,92±5,83	<0,0001

Следует отметить, что при выборе гипотензивной терапии следует обращать внимание на тип ремоделирования ЛЖ. Так, по литературным данным, β-адреноблокаторы обладают положительным гипотензивным эффектом при нормальной геометрии ЛЖ, антагонисты кальция при эксцентрической его гипертрофии, а ИАПФ – при концентрическом типе [11, 16, 19, 25].

Способность ИАПФ улучшать функцию эндотелия и тормозить атерогенез впервые продемонстрирована в клиническом исследовании TREND (Trial on Reversing ENdotelial Dysfunction), результаты которого подтвердили данные многочисленных экспериментальных работ о наличии у ИАПФ эндотелий-модулирующих и антиатеросклеротических свойств [32]. При эндотелиальной дисфункции у женщин с АГ в период перименопаузы ремоделирование сосудистой стенки может наступить из-за дефицита эстрогенов, который оказывают отрицательное влияние на сосудистую стенку, к тому же эндотелий сосуда постоянно испытывает нагрузку давлением и повреждается из-за высокого АД; оксид азота (NO), который эндотелий секретирует для расширения просвета сосудов, не выделяется в нужном количестве (развивается дефицит NO), увеличивается жесткость, сосуд теряет эластичность, не может достаточно расширяться, снижается доставка O₂, развивается ишемия.

У женщин при снижении функции яичников регистрируется более высокий уровень САД и ДАД. Полученные нами результаты согласуются с таковыми других авторов [41]. Влияние дефицита эстрогенов на уровни АД и частоту сердечно-сосудистых осложнений опосредовано различными механизмами – уменьшением эластичности артерий [42], подавлением превращения ангиотензина-I в ангиотензин-II, а также повышением активности ренина при наступлении менопаузы [43], уровня эндотелина в плазме [1–4, 21]. Известно, что в основе наиболее клинически значимых фармакологических эффектов ИАПФ лежит их способность снижать активность ангиотензин-I-превращающего фермента (или кининазы II) и оказывать таким образом подавляющее влияние на функционирование ренин-ангиотензиновой системы [29, 43, 44]. Высокая эффективность терапии АГ у женщин старших возрастных групп достигалась при приеме ИАПФ, это подтверждено в широкомасштабном исследовании МАДАМ и ряде других работ [17, 45]. Имеются данные об эффективности лизиноприла у женщин с АГ и климактерическим синдромом [14, 15, 44, 46].

Благоприятное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему обнаружено при проведении экспериментальных работ, эпидемиологических исследований, в том числе «Исследование здоровья медсестер», результаты которых свидетельствуют о снижении на 30–40% риска развития сердечно-сосудистых заболе-

ваний при применении заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [47, 48].

Международное общество по менопаузе [49] было первой организацией, которая выступила «в защиту» ЗГТ и подчеркнула важность возраста женщины для определения профиля рисков гормональной терапии. ЗГТ назначается прежде всего для лечения клинических симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов в менопаузе и нет никаких причин отказывать в этой терапии женщинам, которые в ней нуждаются.

Доказано, что фитоэстрогены действуют гораздо мягче, чем «родные» человеческие гормоны, попадая в организм, они активно включаются в обменные процессы, являются мощными антиоксидантами [50–56]. Терапия фитоэстрогенами является безопасной и эффективной, особенно если она начата своевременно и с учетом имеющихся показаний и возможных противопоказаний. Она повышает качество жизни у женщин с менопаузальными симптомами и уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования для определения идеальной дозы, типа, пути введения продолжительности заместительной терапии, ее сочетание с кардиотропной терапией для получения максимальных преимуществ в отношении сердечно-сосудистой системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что лизиноприл (диротон) является высокоэффективным средством лечения АГ. У всех пациенток при использовании этого препарата получен хороший гипотензивный эффект. В большинстве случаев улучшились структурно-геометрические, систолические и диастолические показатели ЛЖ. Лизиноприл оказывает положительное влияние на ремоделирование ЛЖ, прежде всего – на концентрический тип. Оба лекарственных препарата хорошо переносились пациентками.

Значительное улучшение ЭЗВД периферических артерий на фоне терапии подтверждает положительное влияние препаратов (лизиноприл, Фемо-Клим) на дисфункцию эндотелия периферических артерий. Исследование показало, что натуральный негормональный препарат Фемо-Клим хорошо сочетается с кардиотропной терапией и является эффективным препаратом в терапии менопаузальных проявлений у женщин с АГ в период перименопаузы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Винник Т.А. Дисфункция эндотелия у больных ГБ в сочетании с другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 2002 [Vinnik T.A. Disfunktsiya endoteliya u bol'nykh GB v sochetanii s drugimi faktorami riska serdechno-sosudistykh oslozhenii. Diss. ... kand. med. nauk. SPb, 2002 (in Russ.)].

2. Хабибулина М.М. Показатели структурно-функционального состояния сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией в период пременопаузы. *Тер арх.* 2011; 83 (12): 11–5 [Khabibulina M.M. Structural and functional parameters of the vascular bed in premenopausal hypertensive women. *Ter arkh.* 2011; 83 (12): 11–5 (in Russ.)].
3. Коломоец Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение: Новое направление в кардиологии. *Военно-медицинский журнал.* 2002; 5: 29–35 [Kolomoets N.M. Endotelial'naya disfunktsiya i ee klinicheskoe znachenie: Novoe napravlenie v kardiologii. *Voенно-meditsinskii zhurnal.* 2002; 5: 29–35 (in Russ.)].
4. Хабибулина М.М. Состояние сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией и дислипидемией в пременопаузе при эстрогенодефиците. *Врач.* 2013; 12: 31–6 [Khabibulina M. The vascular bed in premenopausal women with arterial hypertension and dyslipidemia in estrogen deficiency. *Vrach.* 2013; 12: 31–6 (in Russ.)].
5. Сметник В.П., Ильина Л.М. Коррекция климактерического синдрома (индивидуализация терапии). В кн. «Медицина климактерия». Литера, 2006; с. 217–74 [Smetnik V.P., Il'ina L.M. Korrektsiya klimaktericheskogo sindroma (individualizatsiya terapii). V kn. «Meditsina klimakteriya». Litera, 2006; s. 217–74 (in Russ.)].
6. Хабибулина М.М. Кардиоваскулярный риск при эстрогенодефиците в доклимактерических периодах. Екатеринбург, 2014 [Khabibulina M.M. Kardiovaskulyarnyi risk pri estrogenodefitsite v doklimaktericheskikh periodakh. Yekaterinburg, 2014 (in Russ.)].
7. Скорнякова М.Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. Руководство для врачей. Екатеринбург, 2000; 384 с. [Skorniyakova M.N. Klinicheskie lektsii po ginekologicheskoi endokrinologii. Rukovodstvo dlya vrachei. Yekaterinburg, 2000; 384 s. (in Russ.)].
8. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Consilium medicum.* 2008;10 (6): 5–18 [Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E. et al. Vedenie zhenshchin s serdechno-sosudistym riskom v peri- i postmenopauze: konsensus rossiiskikh kardiologov i ginekologov. *Consilium medicum.* 2008;10 (6): 5–18 (in Russ.)].
9. Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk. *Climacteric.* 2011; 14 (5): 535–6. DOI: 10.3109/13697137.2011.599058
10. Хабибулина М.М. Сравнительный анализ особенностей сердечно-болевых синдромов и безболевого ишемия миокарда у женщин с артериальной гипертензией в период пременопаузы в зависимости от суточного профиля артериального давления. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2011; 4 (3): 55–60 [Khabibulina M.M. Comparative analysis of specifics of cardiac pain syndrome and silent myocardial ischemia in women with arterial hypertension in pre-menopause depending on daily profile of blood pressure. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2011; 4 (3): 55–60 (in Russ.)].
11. Хабибулина М.М. Структурно-геометрические изменения левых отделов сердца, систолическая и диастолическая дисфункция у женщин с артериальной гипертензией в позднем фертильном периоде и период пременопаузы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2009; 2 (2): 75–8 [Khabibulina M.M. Comparison of structural and geometric changes of the left heart, systolic and diastolic functions in women with hypertension in late fertile period and menopause. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2009; 2 (2): 75–8 (in Russ.)].
12. Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Безболевого ишемия миокарда у молодых женщин с кардиалгией, дисгормонозом и разной коморбидностью (сердечной и внесердечной). *Врач.* 2021; 32 (3): 61–5 [Khabibulina M., Shamilov M. Silent myocardial ischemia in young women with cardialgia, dysgomonosis, and various comorbidities (cardiac and extracardiac ones). *Vrach.* 2021; 32 (3): 61–5 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2021-03-11
13. Вебер В.Р., Рубанова М.П. и др. Эффективность небиволола, амлодипина у больных АГ женщин в постменопаузе с различными типами ремоделирования левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2004; 3 (6, ч. 2): 15–9 [Veber V.R., Rubanova M.P. et al. Nebivolol and amlodipine efficacy in postmenopausal hypertensive women with various variants of left ventricular hypertrophy. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2004; 3 (6, ch. 2): 15–9 (in Russ.)].
14. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности лизиноприла при АГ под контролем суточного мониторингирования АД. *Проблемы женского здоровья.* 2007; 2 (1): 1–8 [Glezer M.G. Gender differences in effectiveness and safety of Dirotan (lizinopril) treatment of arterial hypertension under diurnal monitoring control of blood pressure. *Problems of women health.* 2007; 2 (1): 1–8 (in Russ.)].
15. Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с систолодиастолической АГ. *Лечебное дело.* 2007; 2: 2–7 [Kislyak O.A. Inhibitor APF lizinopril v lechenii pozhiykh patsientov s sistoldiastolicheskoi AG. *Lechebnoe delo.* 2007; 2: 2–7 (in Russ.)].
16. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. АГ у лиц старших возрастных групп. Монография. М.: ООО «МИА», 2002; 448 с. [Moiseev V.S., Kobalava Zh.D. ARGUS. AG u lits starshikh vrazrastnykh grupp. Monografiya. M.: ООО «MIA», 2002; 448 s. (in Russ.)].
17. Татаренко О.К., Носенко Е.М., Алехин М.Н. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента моесксприла на центральную и периферическую гемодинамику у женщин с умеренной АГ в период менопаузы. *Кардиология.* 1999; 39 (1): 48–53 [Tatarenko O.K., Nosenko E.M., Alekhin M.N. et al. Vliyaniye ingibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta moeskspirila na tsentral'nuyu i perifericheskuyu gemodinamiku u zhenshchin s umerennoi AG v period menopauzy. *Kardiologiya.* 1999; 39 (1): 48–53 (in Russ.)].
18. Хабибулина М.М. Терапия препаратом Экватор при гипертонической болезни в пременопаузальном периоде. *Врач.* 2010; 7: 25–9 [Khabibulina M. Equator therapy for hypertensive disease in the premenopausal period. *Vrach.* 2010; 7: 25–9 (in Russ.)].
19. Schulman S.P., Weiss J.L., Becker L.C. et al. The effect of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1350–6. DOI: 10.1056/NEJM199005103221904
20. Zabalgoitia M., Rahman S.N.V., Haley W.E. et al. Comparison of left ventricular mass and geometric remodeling in treated and untreated men and women above 50 years of age with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1997; 80 (5): 648–54. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00443-8
21. Хабибулина М.М. Структурно-геометрические изменения левого желудочка, эндотелий-зависимая вазодилатация периферических артерий, антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и заместительная гормональная терапия у женщин с артериальной гипертензией в пременопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011; 10 (2): 24–8 [Khabibulina M.M. Left ventricular structure and geometry, peripheral artery endotheliumdependent vasodilatation, antihypertensive effect of ACE inhibitors, and hormone replacement therapy in premenopausal women with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011; 10 (2): 24–8 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2011-2-24-28
22. Иловайская И.А., Войташевский К.В. Менопаузальная гормональная терапия: возможности и риски. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2015; 5 (28): 80–6 [Ilovaikskaya I.A., Voitashvskii K.V. Menopauzal'naya gormonal'naya terapiya: vozmozhnosti i riski. *Status Praesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak.* 2015; 5 (28): 80–6 (in Russ.)].
23. Хабибулина М.М., Дмитриев А.Н. Способ оптимизации лечения женщин кардиотропной терапией и заместительной гормональной терапией при эстрогенодефиците с артериальной гипертензией в позднем репродуктивном периоде. Патент на изобретение RU 2648470 C2, 26.03.2018 Заявка №2016107890 от 03.03.2016 [Khabibulina M.M., Dmitriev A.N. Sposob optimizatsii lecheniya zhenshchin kardiotropnoi terapii i zamestitel'noi gormonal'noi terapii pri estrogenodefitsite s arterial'noi gipertenziei v pozdnem reproduktivnom periode. Patent na izobretenie RU 2648470 C2, 26.03.2018 Zayavka №2016107890 ot 03.03.2016 (in Russ.)].
24. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: ФГБУ НЦГАиП, 2015 [Menopauzal'naya gormonal'naya terapiya i sokhranenie zdorov'ya zhenshchin zrelogo vozrasta: Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M.: FGBU NTsGAiP, 2015 (in Russ.)].
25. Хабибулина М.М. Терапия у женщин с артериальной гипертензией и эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде. *Врач.* 2016; 4: 45–9 [Khabibulina M. Therapy in women with hypertension and estrogen deficiency in the late fertile period. *Vrach.* 2016; 4: 45–9 (in Russ.)].
26. Хабибулина М.М. Изменения структурно-геометрических показателей, гипотензивная эффективность ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла у женщин с гипертонической болезнью в период пременопаузы в зависимости от уровня женских половых гормонов. *Уральский медицинский журнал.* 2008; 9: 74–8 [Khabibulina M.M. Izmeneniya strukturno-geometricheskikh pokazatelei, gipotenzivnaya effektivnost' ingibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta lizinopрила u zhenshchin s gipertonicheskoi boleznyu v period premenopauzy v zavisimosti ot urovnya zhenskikh polovykh gormonov. *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* 2008; 9: 74–8 (in Russ.)].

27. 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 [Dyadyk A.I., Bagrii A.E., Yarovaya N.F. et al. Vliyanie ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta na gipertrofiyu levogo zheludochka serdtsa u bol'nykh arterial'nymi gipertoniyami. *Ter arkh.* 1995; 8: 65–7 (in Russ.)].
28. Хабибулина М.М. Влияние тройной гипотензивной терапии на ремоделирование сердца, безболевого ишемии миокарда при артериальной гипертензии с эстрогенодефицитом в пременопаузе. *Врач.* 2018; 29 (10): 32–6 [Khabibulina M. Impact of triple antihypertensive therapy on cardiac remodeling, silent myocardial ischemia in hypertension in premenopausal women with estrogen deficiency. *Vrach.* 2018; 29 (10): 32–7 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-10-09
29. Карпов Ю.А. Ингибиторы АПФ: от снижения АД до профилактики осложнений и улучшения прогноза. *Сердце.* 2002; 4: 192–4 [Karpov Yu.A. Ingibitory APF: ot snizheniya AD do profilaktiki oslozhnenii i uluchsheniya prognoza. *Serdtshe.* 2002; 4: 192–4 (in Russ.)].
30. Постникова С.Л. ИАПФ в кардиологической практике. *РМЖ.* 2004; 12 (7): 496–500 [Postnikova S.L. IAPF v kardiologicheskoi praktike. *RMJ.* 2004; 12 (7): 496–500 (in Russ.)].
31. Хабибулина М.М. Гипотензивный эффект диуретона и его влияние на структурно-геометрические параметры левых камер сердца у женщин с гипертонической болезнью в период пременопаузы. *Врач.* 2008; 9: 59–62 [Khabibulina M.M. Gipotenzivnyi effekt dirotona i ego vliyanie na strukturno-geometricheskie parametry levyykh kamer serdtsa u zhenshchin s gipertonicheskoi bolezn'yu v period premenopauzy. *Vrach.* 2008; 9: 59–62 (in Russ.)].
32. Mancini G.B., Henry G.C. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinalapril Improves Endotelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation.* 1996; 94 (3): 258–65. DOI: 10.1161/01.cir.94.3.258
33. Хабибулина М.М. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла на состояние сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией в период пременопаузы. *Кардиология.* 2013; 53 (2): 38–42 [Khabibulina M.M. Effect of angiotensin converting enzyme lisinopril on the state of vascular bed in premenopausal women with arterial hypertension. *Kardiologiya.* 2013; 53 (2): 38–42 (in Russ.)].
34. Хабибулина М.М. Влияние комбинированного препарата (лизиноприл и гидрохлортиазид) на состояние сосудистого русла у женщин с эстрогенодефицитом. *Лечащий врач.* 2013; 7: 115 [Khabibulina M.M. Influence of the combined preparation (lisinopril and gidrokhloriazid) on the state of vascular channel in women with estrogeno deficitis and byarterial hypertension in the late fertile period. *Lechashchii vrach.* 2013; 7: 115 (in Russ.)].
35. Gold P.N., Machado-Vieira R., Pavlatou M.G. Clinical and Biochemical Manifestations of Depression: Relation to the Neurobiology of Stress. *Neural Plasticity.* 2015; 2015: 581976. DOI:10.1155/2015/581976
36. Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Качество жизни молодых женщин с артериальной гипертензией и измененным гормональным фоном. *Врач.* 2021; 32 (1): 46–9 [Khabibulina M., Shamilov M. Quality of life in young women with hypertension and an altered hormonal background. *Vrach.* 2021; 32 (1): 46–9 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2021-01-09
37. Хабибулина М.М. Пременопауза: влияние терапии диуретиком и ЗГТ на качество жизни при артериальной гипертензии. *Врач.* 2012; 7: 69–71 [Khabibulina M. Premenopause: impact of diuretic therapy and hormone replacement therapy on quality of life in arterial hypertension. *Vrach.* 2012; 7: 69–71 (in Russ.)].
38. Хабибулина М.М., Смоленцева А.А. Терапия тревожных расстройств у женщин с артериальной гипертензией в период пременопаузы на амбулаторном этапе. В сб.: V съезд кардиологов Уральского федерального округа. Мат-лы съезда. 2011; с. 282–4 [Khabibulina M.M., Smolentseva A.A. Terapiya trevozhnykh rasstroistv u zhenshchin s arterial'noi gipertenziei v period premenopauzy na ambulatornom etape. V sb.: V s'ezd kardiologov Ural'skogo federal'nogo okruga. Mat-ly s'ezda. 2011; s. 282–4 (in Russ.)].
39. Celestaj D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in adults at risk atherosclerosis. *Lancet.* 1997; 340 (8828): 1111–5. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f
40. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Видар-М, 2008; 512 с. [Rybakova M.K., Alekhin M.N., Mit'kov V.V. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. Ekhokardiografiya. M.: Vidar-M, 2008; 512 s. (in Russ.)].
41. Staessen J., Ginocchio G. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens.* 1997; 11 (8): 507–14. DOI: 10.1038/sj.jhh.1000476
42. Staessen J. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. *J Hum Hypertens.* 2002; 15 (8): 511–8. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001226
43. Reckelhoff J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension.* 2001; 37 (5): 1199–208. DOI: 10.1161/01.hyp.37.5.1199
44. Хабибулина М.М. Оценка влияния длительной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом на морфофункциональные показатели левого желудочка, дисфункцию эндотелия периферических артерий, безболевого ишемии миокарда у женщин с гипертонической болезнью в период пременопаузы. *Кардиология.* 2010; 50 (1): 16–21 [Khabibulina M.M. Evaluation of influence of long-term therapy with angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morphofunctional parameters of the left ventricular peripheral artery endothelium disfunction, and painless myocardial ischemia in premenopausal women with hypertension. *Kardiologiya.* 2010; 50 (1): 16–21 (in Russ.)].
45. Stimpel M. et al. Antihypertensive treatment in menopausal women – results from a prospective, randomized, double-blind, controlled study comparing an ACE inhibitor with diuretic. *Cardiology.* 1998; 89 (4): 271–6. DOI: 10.1159/00006799
46. Хабибулина М.М. Влияние длительной терапии Ко-диуретона на ремоделирование сердца, безболевого ишемии миокарда при гипертонической болезни с эстрогенодефицитом в пременопаузе. *Врач.* 2013; 9: 29–34 [Khabibulina M. Impact of long-term co-diuretic therapy on heart remodelling, silent myocardial ischemia in hypertensive disease with estrogen deficiency in premenopause. *Vrach.* 2013; 9: 29–34 (in Russ.)].
47. Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health.* 2006; 15: 35–44.
48. Hsia J., Langer R.D., Manson J.E. et al.; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2006; 166 (DOI: 10.1001/archinte.166.3.357): 357–65. DOI: 10.1001/archinte.166.3.357
49. Pines A., Sturdee D.W., Birkhauser M.H. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2007; 10: 195–6. DOI: 10.1080/13697130701361657
50. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Куликов И.А. Клиническая эффективность негормональных методов терапии у женщин в перименопаузе. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2013; 7 (3): 26–9 [Ovsyannikova T.V., Makarov I.O., Kulikov I.A. Clinical efficacy of non-hormonal methods of therapy in perimenopausal women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2013; 7 (3): 26–9 (in Russ.)].
51. Петрова Е., Калистратов В., Полубояринов П. и др. Применяемый при климаксе препарат Фемо-Клим – лучшее негормональное решение гормональных проблем. *Врач.* 2019; 30 (1): 46–9 [Petrova E., Kalistratov V., Polyboyarinov P. et al. The menopause drug Femo-Klim is the best nonhormonal solution of hormonal problems. *Vrach.* 2019; 30 (1): 46–9 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2019-01-08
52. Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Влияние глицина и лизиноприла на качество жизни женщин с артериальной гипертензией и эстрогенодефицитом. *Врач.* 2021; 32 (4): 38–42 [Khabibulina M., Shamilov M. The effect of glycine and lisinopril on quality of life in women with hypertension and estrogen deficiency. *Vrach.* 2021; 32 (4): 38–42. (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2021-04-06
53. Потупчик Т., Веселова О., Эверт Л. и др. Спектр фармакологических эффектов глицина. *Врач.* 2015; 12: 14–7 [Potupchik T., Veselova O., Evert L. et al. A spectrum of pharmacological effects of glycine. *Vrach.* 2015; 12: 14–7 (in Russ.)].
54. Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Менопауза как механизм женского старения. Фитоэстрогены – разведка боем. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2015; 2 (25): 51–8 [Radzinskii V.E., Dobretsova T.A. Menopause kak mekhanizm zhenskogo stareniya. Fitoestrogeny – razvedka boem. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak.* 2015; 2 (25): 51–8 (in Russ.)].
55. Радзинский В.Е., Добрецова Т.А., Рыжова Т.Е. Биологическая роль менопаузального перехода и терапевтические возможности фитоэстрогенов. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2015; 4 (27): 77–82 [Radzinskii V.E., Dobretsova T.A., Ryzhova T.E. Biologicheskaya rol' menopauzal'nogo perekhoda i terapevticheskie vozmozhnosti fitoestrogenov. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak.* 2015; 4 (27): 77–82 (in Russ.)].

56. Татарова Н.А., Линде В.А., Жидкова Е.В. и др. Негормональная коррекция климактерических расстройств в пери- и постменопаузе. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2009; 17: 12–5 [Tatarova N.A., Linde V.A., Zhidkova E.V. et al. Negormonal'naya korrektsiya klimaktericheskikh rasstroistv v peri- i postmenopauze. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii*. 2009; 17: 12–5 (in Russ)].

ARTERIAL HYPERTENSION IN PERIMENOPAUSE: EFFECTS OF LISINAPRIL AND FEMO-CLIM COMBINATION ON THE HYPOTENSIVE EFFECT, FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM, CARDIAC REMODELING AND QUALITY OF LIFE

M. Khabibulina, Candidate of Medical Sciences; *M. Shamilov*
Urals State Medical University, Yekaterinburg

The paper presents the experience of combined therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (lisinopril) and Femo-Clim in female patients with arterial hypertension (AH) and its effects on the structural geometric changes of left ventricle (LV), endothelium-dependent vasodilation (EVD) of peripheral arteries, blood pressure (BP) values, the marked clinical manifestations of perimenopause.

Material and methods. *The study followed 77 women with stage II AH during perimenopause with left ventricular myocardial hypertrophy (LVMH) and peripheral arterial endothelial dysfunction. Mean age was 50.3±4.2 years, mean systolic BP was 171.67±2.81 mm Hg, diastolic BP, 99.7±0.63 mm Hg; mean estradiol level, 0.20±0.05 pkg/mL; mean follicle-stimulating hormone, 24.89±1.12 IU/mL; complaints of hyperhidrosis, hot flashes, disturbance of the general sense of well-being, uneasy sleep, poor appetite and impaired mood. Patients received lisinopril 10 mg daily for 6 months and Femo-Clim 2 tablets daily for 1 month. The patients' condition was monitored: BP, heart rate, ECG, EKVD test, echocardiography. The study did not include patients with coronary heart disease, chronic heart failure, dyslipidemia, diabetes mellitus, and renovascular disease.*

Results. *The use of lisinopril in patients with AH during perimenopause showed a good antihypertensive effect, slowed the development of LVMH, and had a positive effect on LV remodeling (primarily, on the concentric type). Lisinopril and Femo-Clim combination had a positive effect on peripheral arterial endothelial dysfunction and was well tolerated by the patients. Femo-Klim is combined with cardiotropic therapy and is effective in the therapy of clinical manifestations in patients with AH during perimenopause.*

Key words: *therapy, cardiology, arterial hypertension, perimenopause, left ventricular myocardial hypertrophy, blood pressure, endothelium-dependent vasodilation, lisinopril, Femo-Klim.*

For citation: *Khabibulina M., Shamilov M. Arterial hypertension in perimenopause: effects of lisinopril and Femo-Clim combination on the hypotensive effect, functional state of endothelium, cardiac remodeling and quality of life. Vrach. 2022; 33 (2): 41–47. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-02-06>*