Роль моксонидина в комбинированной антигипертензивной терапии пациентов с метаболическим синдромом

В.И.Подзолков, А.Е.Брагина, Е.А.Гладышева
Кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова Росздрава

Для большинства пациентов с артериальной гипертензией (АГ) предпочтительной тактикой лечения является комбинированная терапия. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2007 г. данный вид лечения показан пациентам с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, больным сахарным диабетом и метаболическим синдромом (МС) [1]. Известно, что последний является широко распространенным состоянием. МС встречается у 10–15% населения в возрасте от 35 до 70 лет [2], а в московской популяции больных АГ ожирение и дислипидемия имеют высокую распространенность и достигают 81,5 и 79,5% соответственно [3]. У пациентов с МС эффективность монотерапии антигипертензивными препаратами крайне низка, в связи с чем уже на начальном этапе лечения целесообразно назначение комбинации антигипертензивных препаратов [4]. Следует подчеркнуть, что этой категории пациентов рекомендуется более жесткий контроль уровня артериального давления (АД), чем в общей популяции, требующий его снижения ниже 130 и 80 мм рт. ст. [1].

К преимуществам комбинированной терапии относятся взаимное усиление антигипертензивных эффектов, снижение частоты возникновения нежелательных явлений, увеличение частоты достижения целевых значений АД и более выраженная защита органов-мишеней, а, следовательно, более выраженное снижение уровня сердечно-сосудистого риска (ССР).

Безусловно, данные преимущества реализуются только при рациональном сочетании лекарственных препаратов и адекватном выборе антигипертензивных средств для конкретного пациента с учетом его сочетанной патологии. При этом у пациентов с МС необходимыми условиями эффективности проводимой терапии является не столько назначение метаболически нейтральных препаратов, сколько назначение препаратов, воздействующих на несколько метаболических параметров одновременно.

Цель исследования – оценить эффективность комбинированной терапии при МС.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное 24-недельное исследование. Включен 51 пациент с МС (средний возраст 51,9±12,2 года). У всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения соответствовали критериям АТР III (2001 г.) [5].

Критериями исключения из исследования являлись:
- симптоматические АГ;
- сахарный диабет типа 1;
- печеночная и почечная недостаточности;
- желчнокаменная болезнь;
- недостаточность кровообращения III–IV функционального класса (по NYHA);
- ишемическая болезнь сердца;
- нарушения ритма сердца с выраженными расстройствами гемодинамики;
- заболевания центральной нервной системы.

В зависимости от уровня абсолютного ССР, определенного по таблице SCORE [6], пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты с уровнем ССР >5%, а во 2-ю – с уровнем ССР <5%.

Всем пациентам, включенным в исследование, в качестве антигипертензивной терапии назначалась комбинация пролонгированной формы индапамида ретарда и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в среднетерапевтических дозах. Через 10–14 дней при недостаточной эффективности к данной схеме добавлялся моксонидин в дозе 200 мг/сут (Физиотенз®, Solvay Pharma, Германия). Пациенты 1-й группы в качестве гиполипидемической терапии получали микронизированный фенофибрат в дозе 200 мг/сут (Липантил 200 М®, Solvay Pharma, Германия). Пациенты 2-й группы медикаментозную гиполипидемическую терапию не получали. Всем пациентам были рекомендованы нефармакологические методы, целью которых являлась модификация образа жизни (соблюдение гиполипидемической диеты, увеличение физической активности, отказ от курения и др.).

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование с определением антропометрических параметров.

Лабораторные исследования включали изучение липидного спектра, уровня мочевой кислоты (МК), аспарагиновой и аланиновой печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) и креатинфосфокиназы (КФК); пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ). Уровни общего холестерина (ОХС), триглицериды (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли энзиматическим методом на автоанализаторе «Техникон». Остальные показатели липидного спектра рассчитывались по формулам: ХС ЛПОНП = ТГ/2,2 (ммоль/л); ХС ЛПНП = ОХС – (ХС ЛПВП + ЛПОНП) (ммоль/л); КА = (ОХС – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП, где ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с использованием портативного регистратора АВРМ-04 («Meditech», Венгрия), осуществляющих регистрацию АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Определяли средние величины систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, ЧСС за 24 ч в периоды бодрствования и сна; индекс времени (ИВ) САД и ДАД в дневные, ночные часы и за сутки в целом; степень ночного снижения (СНС) АД; вариабельность САД, ДАД и ЧСС в целом за 24 ч, а также в периоды бодрствования и сна. Степень ночного снижения АД (СНС) рассчитывалась по формуле: СНС = $(АД_{день} – АД_{ночь})/АД_{день} \times 100\%$.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ SPSS (10,0). Результаты представлены в виде средней арифметической значения и ее среднеквадратичного отклонения (M±δ), в виде медианы, или в виде процента от анализируемой группы. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leqslant 0,05$.

Таблица 1. Распространенность компонентов МС

Характеристика	Группа			
	1-я абс.	(n=30) %	2-я абс.	(n=21) %
Абдоминальное ожирение	21*	69,3	7	33,6
Нарушение углеводного обмена	12	39,6	3	14,4
Нарушение толерантности к глюкозе	2	6,6	0	0
Гиперурикемия	16*	52,8	7	33,6
Гиперфибриногенемия	8	26,4	0	0
Избыточная масса тела (ИМТ ⩾25 кг/м^2)	16*	52,8	4	19,2
Ожирение I степени	9	29,7	8	38,4
Ожирение II степени	0	0	1	4,8
Ожирение III степени	2	6,7	0	0

Примечание. *p<0,05.

Рис. 1. Влияние моксонидина на углеводный обмен у пациентов 1-й группы. *p<0,05 при сравнении между группами.

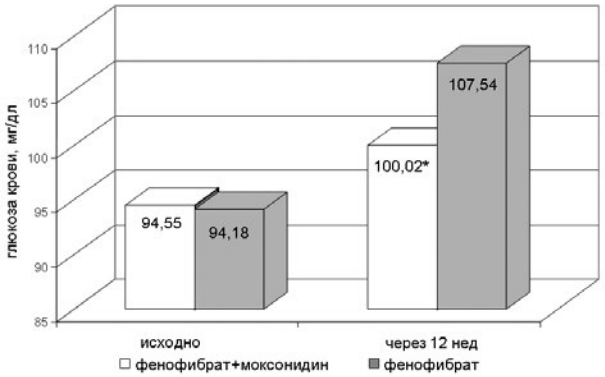
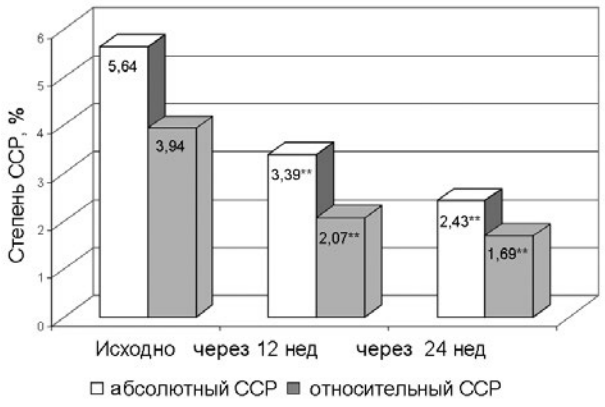


Рис. 2. Влияние комбинированной терапии на степень ССР у пациентов 1-й группы. ** p<0,001 по сравнению с исходными показателями.



Результаты и обсуждение

Результаты анализа распространенности отдельных компонентов МС представлены в табл. 1. Исходно у пациентов 1-й группы достоверно чаще, чем во 2-й, отмечались абдоминальное ожирение, избыточная масса тела и гиперурикемия. Достоверные различия показателей СМАД между группами отсутствовали (табл. 2).

Через 10–14 дней приема комбинации индапамида ретарда и ИАПФ в среднетерапевтических дозировках целевые уровни АД были достигнуты у 25,5% пациентов: в 1-й группе у 8 (26,6%) больных, во 2-й группе – у 5 (23,8%). Это согласуется с результатами исследования CAMUS [7], в котором показано, что эффективность двухкомпонентной схемы лечения метаболического синдрома, включающей диуретик и ИАПФ, не превышает 30%. В 74,5% случаев в качестве третьего препарата к терапии был добавлен моксонидин в дозе 200 мг/сут. К 24-й неделе наблюдения у 90% пациентов были достигнуты целевые уровни АД. В обеих группах к 24-й неделе была выявлена достоверная положительная динамика параметров СМАД (см. табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей СМАД пациентов на фоне трехкомпонентной схемы, включавшей моксонидин

Показатель	Исходно	через 12 нед	Через 24 нед
Суточное САД, мм рт. ст.	142,62±3,93	122,93±9,05**	121,88±10,36**
Суточное ДАД, мм рт. ст.	86,05±10,46	78,18±8,72**	78,72±7,1*
Суточное ПАД, мм рт. ст.	56,57±10,95	44,75±8,73**	43,16±9,42**
Суточная ЧСС, уд/мин	68,87±7,04	69,13±6,10	69,80±5,40
ИВ САД сутки, %	26,97±2,85	20,67±2,45**	16,80±2,29**
ИВ ДАД сутки, %	20,17±2,25	12,63±1,98**	11,36±1,78**
Дневное САД, мм рт. ст.	167,31±7,31	136,97±13,80**	133,20±11,55**
Дневное ДАД, мм рт. ст.	94,30±9,24	83,90±10,10**	83,44±9,22**
ИВ САД день, %	26,17±2,83	20,30±2,49**	16,56±2,26**
ИВ ДАД день, %	19,73±2,20	12,67±1,74**	11,48±17,2**
Ночное САД, мм рт. ст.	127,93±4,18	118,90±10,82**	110,56±14,19*
Ночное ДАД, мм рт. ст.	77,80±13,13	72,47±8,86*	74,00±8,66
ИВ САД ночь, %	26,43±2,82	19,20±2,35**	15,6±2,28**
ИВ ДАД ночь, %	18,47±2,27	10,83±1,44*	11,12±1,66**
СНС САД, %	23,51±4,27	13,9±8,93**	16,99±11,18**
СНС ДАД, %	17,5±0,14	13,62±8,26*	11,31±8,79*
ВР САД день, мм рт. ст.	26,50±8,13	15,87±5,68*	14,8±3,14**
ВР ДАД день, мм рт. ст.	17,9±5,01	15,8±3,16	14,2±4,5*
ВР САД ночь, мм рт. ст.	13,7±3,26	10,71±4,5*	9,62±3,78*
ВР ДАД ночь, мм рт.ст.	12,59±3,6	11,07±3,1	10,0±2,17

Примечание. *p<0,05, **p<0,001 по сравнению с исходным значением. ПАД – пульсовое АД; ВР – вариабельность АД.

Таблица 3. Динамика показателей липидного обмена на фоне комбинированной терапии

Показатель, ммоль/л	Исходно	Через 12 нед	Через 24 нед
1-я группа			
ОХС, ммоль/л	5,77±0,96	5,69±0,73	5,64±0,90
ТГ, ммоль/л	3,08±0,16	2,25±0,97**	2,07±0,74**
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,41±0,92	3,61±0,80*	3,51±0,83
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,33	1,06±0,31**	1,18±0,40**
ЛПОНП, ммоль/л	1,40±0,53	1,02±0,44**	0,94±0,34**
КА	4,77±0,96	4,69±0,73	4,64±0,90
2-я группа			
ОХС, ммоль/л	6,50±1,17	6,39±1,32	6,48±1,19
ТГ, ммоль/л	1,88±0,56	1,97±0,57	1,87±0,61
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,36±1,23	4,20±1,38	4,32±1,19
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,39	1,30±0,37	1,31±0,37
ЛПОНП, ммоль/л	0,86±0,26	0,90±0,26	0,85±0,28
КА	5,50±1,17	5,39±1,32	5,48±1,19

Примечание. *p<0,05, **p<0,001 по сравнению с исходным значением.

Через 12 нед наблюдения на фоне комбинированной терапии, включавшей моксонидин, выявлено достоверное снижение большинства параметров СМАД. Отсутствовала достоверная динамика показателя вариабельности ДАД как за дневной, так и ночной интервал мониторирования. Результаты СМАД, проведенного через 24 нед лечения, свидетельствуют о стойком антигипертензивном эффекте комбинированной терапии, включающей моксонидин. При этом через 24 нед достигнуто и достоверное снижение вариабельности ДАД за дневные часы (см. табл. 2).

Ранее нами получены данные о высокой антигипертензивной эффективности моксонидина у женщин с КС [8].

Аналогичные данные получены в ходе многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования TOPIC [9].

Результаты исследования липидного спектра на фоне комбинированной терапии представлены в табл. 3. У пациентов 1-й группы отмечено достижение целевых цифр показателей ХС ЛПВП к 12-й неделе. У пациентов 2-й группы также отмечено некоторое снижение уровня атерогенных фракций холестерина, которое не имело статистической достоверности.

Сходное благоприятное влияние моксонидина на липидные показатели также отмечено в ряде исследований [10–12].

Анализируя данные ПТТГ, в 1-й группе через 12 нед лечения у женщин было выявлено достоверное снижение уровня постпрандиальной гликемии (p=0,020). Концентрация тощаковой гликемии на 12-й неделе лечения оказалась достоверно (p=0,033) на 14,2% ниже в группе пациентов, получавших моксонидин (рис. 1). Эти результаты подтверждают данные Sanjuliani и соавт. [13], а также отечественного исследования ALMAZ [12], свидетельствующие об уменьшении инсулинорезистентности на фоне лечения моксонидином.

На фоне комбинированной терапии моксонидином и фенофибратом у пациентов 1-й группы к концу исследования отмечена достоверная динамика показателей абсолютного и относительного ССР (рис. 2).

К концу исследования не выявлено негативного влияния моксонидина на пуриновый обмен, уровни АСТ, АЛТ и КФК.

Выводы

1. При наличии МС двухкомпонентная схема антигипертензивной терапии, включающая индапамида ретард и ИАПФ, эффективна только у 25,5% пациентов.

2. Добавление моксонидина в качестве третьего препарата к двухкомпонентной схеме позволяет к концу 12-й недели терапии достичь целевого уровня АД у 90% пациентов с МС.

3. Трехкомпонентная терапия, включающая моксонидин, индапамида ретард и ИАПФ в среднетерапевтических дозировках, способствует стойкому антигипертензивному эффекту, сохраняющемуся на протяжении 24 нед как у пациентов с высоким, так и низким уровнем ССР.

4. Через 12 нед лечения у женщин, получавших моксонидин в комбинации с индапамидом ретардом, ИАПФ и микронизированным фенофибратом, выявлено достоверное снижение постпрандиальной гликемии.

Литература

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.

2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24: 683-9.

3. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абильдинова А.Ж. и соавт. Факторы риска у московской популяции больных с артериальной гипертонией. Рос. кардиологич. журн. 2002; 6: 23-6.

4. Chobaniam AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560-72.

5. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.

6. Third Joint Task Force of European and other Societies of Cardiovascular disease. Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.

7. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Моксонидин в лечении больных с избыточной массой тела и ожирением страдающий метаболическим синдромом: результаты постмаркетингового исследования. Обзоры клин. кардиол. 2007; 10: 7-15.

8. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. Кардиология 2002; 11: 32-5.

9. Waters J, Ashford J, Jager B et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension – results of the TOPIC (Trial of Physiotens in Combintion) Study. J Clinical Basic Cardiol 1999; 2: 219-24.

10. Haenni A, Lithell H. Moxonidin improves insulin sensivity in insulin-resistance hypertensives. J Hypertens 1999; 17 (Suppl. 3): S29-35.

11. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Смагина Л.В. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с артериальной гипертензией. Артер. гиперт. 2004; 10 (2): 104-9.

12. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ). Consilium Medicum. Прил. Системн. гиперт. 2006; 2: 14-18.

13. Sanjuliani AF, Genelhu-Fagunde V, Barroso SG et al. Effect of imidazoline agonist on sympathetic activity and components of the insulin resistance syndrome in obese hypertensive Brasilian patients. J Hypertens 2002; 20: S206.