

Роль моксонидина в комбинированной антигипертензивной терапии пациентов с метаболическим синдромом

В.И. Подзолков, Е.А. Гладышева, А.Е. Брагина

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава

Резюме

В статье приведены результаты динамического 24-недельного наблюдения и лечения пациентов с метаболическим синдромом.

Продемонстрирована антигипертензивная эффективность моксонидина – антигипертензивного средства, относящегося к классу агонистов имидазолиновых рецепторов 1 типа и гиполипидемическая эффективность микронизированного фенофибрата у пациентов с метаболическим синдромом. Комбинация данных препаратов усиливает положительное влияние каждого в отдельности на углеводный и пуриновый обмены, а также приводит к достоверному снижению сердечно-сосудистого риска, оцениваемого по европейской шкале SCORE.

Ключевые слова: моксонидин, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, фенофибрат.

Moxonidine in combined therapy of metabolic syndrome

V.I. Podzolkov, E.A. Gladysheva, A.E. Bragina

Resume

The paper presents the results of 24-weeks follow-up and treatment patients with metabolic syndrome.

It shows antihypertensive effect of imidazoline-receptor agonist moxonidine and hypolipidemic effect of micronized fenofibrate in patients with metabolic syndrome. The combination demonstrate synergic action on carbohydrate and uric acid metabolism. Thus, it can significantly decrease the level of cardio-vascular risk (SCORE) in patients with metabolic syndrome.

Key words: moxonidine, metabolic syndrome, cardio-vascular risk, fenofibrate.

Статья поступила в редакцию: 20.08.07. и принята к печати: 24.08.07.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют среди причин смертности трудоспособного населения во всем мире. В последних рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2007г. метаболический синдром (МС) включен в ряд важнейших факторов риска развития ССЗ [1]. У пациентов с МС эффективность монотерапии антигипертензивными препаратами крайне низка, в связи с чем уже на начальном этапе лечения целесообразно назначение комбинации антигипертензивных препаратов [2].

Артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия (ДЛ) являются важнейшими стратификационными факторами риска ССЗ и основными компонентами МС. По данным ряда авторов [3] в московской популяции больных АГ наибольшее распространение имеют ожирение (81,5%), дислипидемия (79,5%) и курение (22%).

У пациентов с МС необходимыми условиями эффективности проводимой терапии являются не столько назначение метаболически нейтральных препаратов, сколько назначение препаратов, воздействующих на несколько метаболических параметров одновременно.

Цель исследования: оценка роли моксонидина в комбинированной терапии пациентов с МС.

Материалы и методы

Открытое проспективное 24-недельное исследование проведено на базе клиники факультетской терапии, межклинической биохимической лаборатории ММА им. И.М.Сеченова в период с января по июнь 2002 г. В исследование включен 51 пациент с МС (средний возраст $51,9 \pm 12,2$ лет). У всех больных до начала исследования получали добровольное информированное согласие. Критерии включения соответствовали критериям АТР III (2001г.) [4].

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

Согласно величине абсолютного сердечно-сосудистого риска (ССР) по таблице SCORE [5], пациенты были разделены на две группы: 1 группу составили пациенты, у которых риск ССЗ был выше 5%, а во 2 группу вошли пациенты, у которых величина ССР была <5%.

Всем пациентам, включенным в исследование, в качестве антигипертензивной терапии назначалась комбинация индапамида и ингибитора АПФ в среднетерапевтических дозах. Через 10–14 дней при недо-

Таблица 1

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ КОМПОНЕНТОВ МС В ИЗУЧАЕМЫХ ГРУППАХ

Характеристики, абс., (%)	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=21)
Абдоминальное ожирение	21 (69,3)*	7 (33,6)
Нарушения в 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)
Избыточный вес (ИМТ ≥ 25кг/м ²)	16 (52,8)*	4 (19,2)
Ожирение I ст.	9 (29,7)	8 (38,4)
Ожирение II ст.	0 (0)	1 (4,8)
Ожирение III ст.	2 (6,7)	0 (0)

* - p<0,05

статочной эффективности, к данной схеме добавлялся моксонидин в дозе 0,2 мг/сут (Физиотенз®, Solvay Pharma, Германия). Пациенты 1 группы в качестве гиполипидемической терапии получали микронизированный фенофибрат в дозе 200 мг/сут (Липантил 200 М®, Solvay Pharma, Германия). Пациенты 2 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 мочевого кислоты (МК), аспарагиновой и аланиновой печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) и креатинфосфокиназы (КФК); пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ). Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (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.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с использованием портативного регистратора АВРМ-04 («Meditech», Венгрия), осуществляющего регистрацию АД и ЧСС в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Определяли средние величины систолического (САД), диастолического (ДАД) и ЧСС за 24 часа, 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 часа, а также в периоды бодрствования и сна. Степень ночного снижения АД (СНС) рассчитывалась по формуле: СНС = (АД_{день} - АД_{ночь})/АД_{день} × 100%.

Степень абсолютного ССР определяли по европейской шкале SCORE (2003 г.) [5].

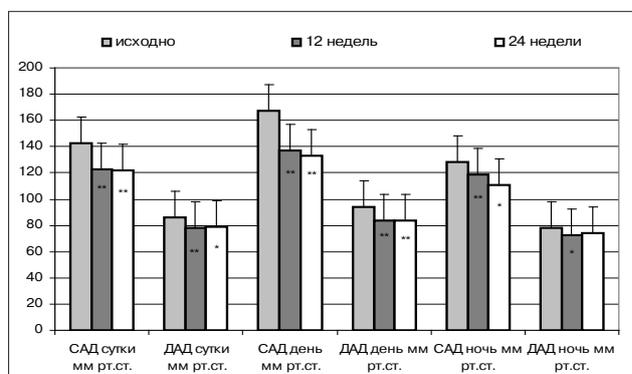
Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ SPSS (10,0). Результаты представлены в виде средней арифметической значения и её среднеквадратичного отклонения (M±σ), или в виде медианы, или в виде % от анализируемой группы. Различия считали достоверными при уровне значимости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

Результаты и обсуждение

Результаты анализа распространенности отдельных компонентов МС представлены в таблице 1. Исходно у пациентов 1 группы достоверно чаще, чем во второй группе отмечалось абдоминальное ожирение, избыточный вес и гиперурикемия. Достоверные различия показателей СМАД между группами отсутствовали (таблица 1).

Через 10–14 дней приема комбинации индапамида и ингибитора АПФ в среднетерапевтических дозировках целевые уровни АД [1] были достигнуты у 13 пациентов (25,5%). В 74,5% случаев в качестве третьего препарата к терапии был добавлен моксонидин в дозе 0,2 мг/сут. К 24 неделе наблюдения у 90% пациентов были достигнуты целевые уровни АД. В обеих группах к 24 неделе была выявлена достоверная положительная динамика параметров СМАД (таблица 2, рисунок 1).

Рисунок 1. Динамика показателей СМАД у пациентов, принимавших моксонидин



Через 12 недель наблюдения, на фоне комбинированной терапии, включавшей моксонидин, выявлено достоверное снижение большинства параметров СМАД. Отсутствовала достоверная динамика показателя вариабельности ДАД как за дневной, так и за ночной интервал мониторинга. Результаты СМАД, проведенного через 24 недели лечения свидетельствуют о стойком антигипертензивном эффекте комбинированной терапии, включающей моксонидин. При этом через 24 недели было достигнуто и достоверное снижение вариабельности ДАД за дневные часы (таблица 3).

Эти результаты согласуются с ранее полученными нами данными о высокой антигипертензивной эффективности моксонидина у женщин с МС [6], а также выводами других авторов [7] о влиянии моксонидина на симпатическую активность, проявляющемся снижением САД и ДАД, при отсутствии существенной динамики уровня ЧСС.

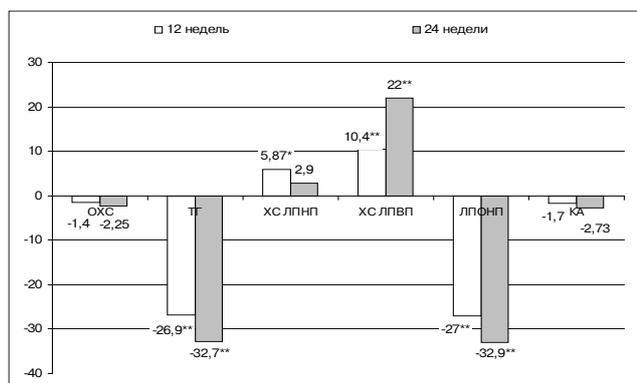
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМАД ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАВШИХ МОКСОНИДИН

Показатель	Исходно	12 недель	24 недели
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±1,72**
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*
Вар-ть САД день мм рт.ст.	26,50±8,13	15,87±5,68*	14,8±3,14**
Вар-ть ДАД день мм рт.ст.	17,9±5,01	15,8±3,16	14,2±4,5*
Вар-ть САД ночь мм рт.ст.	13,7±3,26	10,71±4,5*	9,62±3,78*
Вар-ть ДАД ночь мм рт.ст.	12,59±3,6	11,07±3,1	10,0±2,17

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ при сравнении с исходным значением; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ПАД – пульсовое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; вар-ть – варибельность АД; ИВ – индекс времени; СНС – степень ночного снижения.

Результаты исследования липидного спектра на фоне комбинированной терапии приведены в таблице 3. У пациентов 1 группы отмечено достижение целевых цифр показателей ХС ЛПВП к 12 неделе (рисунок 2).

Рисунок 2. Динамика липидных показателей у пациентов 1 группы на фоне комбинированной терапии



* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ при сравнении с исходным значением;

У пациентов 2 группы также отмечено некоторое снижение уровня атерогенных фракций холестерина, которое не имело статистической достоверности.

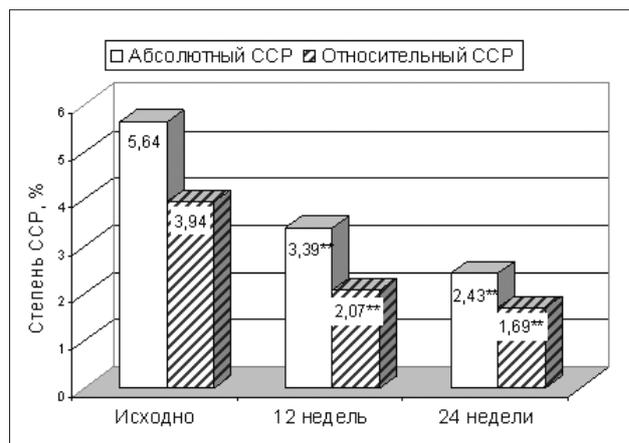
Сходное благоприятное влияние моксонидина на липидные показатели было также отмечено в ряде исследований [8,9,10].

Анализируя данные ПТТГ, в 1 группе через 12 недель лечения у женщин было выявлено достоверное снижение уровня постпрандиальной гликемии ($p=0,020$). Концентрация тощачковой гликемии на 12 неделе лечения оказалась достоверно ($p=0,033$) на 14.2% ниже в группе пациентов, получавших моксонидин. Эти результаты подтверждают данные Sanjuliani et al. [11], что прием моксонидина уменьшает инсулинорезистентность у больных с АГ без СД.

На фоне комбинированной терапии моксонидином и фенофибратом у пациентов 1 группы к концу исследова-

ния была отмечена достоверная динамика показателей абсолютного и относительного ССР (рисунок 3).

Рисунок 3. Влияние комбинированной терапии на степень ССР у пациентов 1 группы



** - $p < 0,001$ при сравнении с исходными показателями.

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

Выводы:

1. При наличии метаболического синдрома двухкомпонентная схема антигипертензивной терапии, включающей индапамид и ингибитор АПФ, эффективна только у 25,5% пациентов.

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

3. Трехкомпонентная терапия, включающая моксонидин, индапамид и ингибитор АПФ в среднетерапевтических дозировках, способствует стойкому антигипертензивному эффекту, сохраняющемуся на протяжении 24 недель.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Показатель, ммоль/л	Исходно	12 недель	24 недели
1 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 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

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ при сравнении с исходным значением

4. Добавление микролизированного фенофибрат в схему лечения метаболического синдрома позволяет достичь нормализации липидного спектра к 12 неделе лечения.

5. Через 12 недель лечения у женщин, получавших моксонидин в комбинации с индапамидом, ингибитором АПФ и микролизированным 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) Journal of Hypertension 2007, 25:1105–1187

2. Chobanian 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: 2560–2572.

3. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абилюдинова А.Ж. и соавт. Факторы риска у московской популяции больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2002. №6. С.23–26

4. 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. V.285. P.2486–2497.

5. 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 // European Heart Journal. 2003. V.24. P.1601–1610.

6. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. Кардиология, 2002, №11, С.32–35.

7. Перова Н.В., Олферьев А.М., Мамедов М.Н. и др. Моксонидин (Физиотенз) корригирует комплекс факторов риска атеросклеротических заболеваний при метаболическом синдроме // Клини фармакол Тер. 2001.10(3). С 22–25.

8. Naenni A, Lithell H. Moxonidin improves insulin sensitivity in insulin-resistance hypertensives // J Hypertens. 1999. 17(Suppl.3). P. S29–35

9. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ) // Consilium Medicum. Приложение Системные гипертензии. 2006. №2. С.14–18.

10. Т.Ю.Демидова, А.С.Аметов, Л.В.Смагина Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия, 2004. Т.10. №2. С. 104–109.

11. 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 Brazilian patients // J Hypertens 2002. V.20. S206 [abstract].