

Агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин в лечении артериальной гипертензии у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом

Е.В. Тишина*, В.Б. Мычка*, Ю.В. Жернакова, К.П. Иванов, С.Н. Толстов, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России

Imidazoline receptor agonist moxonidine and arterial hypertension treatment in women with menopausal metabolic syndrome

E.V. Tishina*, V.B. Mychka*, Yu.V. Zhernakova, K.P. Ivanov, S.N. Tolstov, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex

Цель. Оценить долгосрочную безопасность и эффективность моксонидина (Физиотенз®), назначаемого с целью снижения артериального давления (АД) пациентам с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС), в т.ч. женщинам с менопаузальным МС (ММС).

Материал и методы. В исследование включены 274 пациента, из них 203 женщины (74 %) и 70 мужчин (26 %). Среди женщин, включенных в исследование, в отдельную группу (гр.) были выделены пациентки с менопаузой. До включения в исследование и через 24 нед терапии моксонидином пациентам проводилась оценка уровня систолического и диастолического АД (САД и ДАД), показателей липидного и углеводного обменов, антропометрических данных.

Результаты. На фоне терапии моксонидином эффективно снижалось как САД, так и ДАД, отмечалась положительная динамика таких показателей как гликемия натощак, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды. Динамика изменения исследуемых показателей у женщин в менопаузе соответствовала таковой в общей гр больных.

Заключение. Моксонидин у пациентов с МС позитивно влияет на суточный профиль АД и уровень показателей углеводного и липидного обменов у пациенток с ММС.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, менопауза, моксонидин.

Aim. To assess the long-term effectiveness and safety of moxonidine (Physiotens®), as antihypertensive treatment in patients with metabolic syndrome (MS), including women with menopausal MS.

Material and methods. The study included 274 patients: 203 women (74 %) and 70 men (26 %). Postmenopausal women comprised a separate study subgroup. At baseline and after 24 weeks of moxonidine treatment, all participants underwent anthropometry and the measurement of systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), lipid and carbohydrate metabolism parameters.

Results. Moxonidine therapy was associated with a reduction in SBP and DBP levels. A positive dynamics in the levels of fasting glucose, total cholesterol, low and high-density lipoproteins (LDL, HDL), and triglycerides was observed. The changes in these parameters were similar among postmenopausal women and all study participants.

Conclusion. In MS patients, moxonidine improved circadian BP profile, and also demonstrated beneficial effects on carbohydrate and lipid metabolism parameters in women with menopausal MS.

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, menopause, moxonidine.

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: tishina_kl@mail.ru

Тел.: (495) 414-60-03

[Тишина Е.В. (*контактное лицо) — аспирант отдела системных гипертензий, Мычка В.Б. (*контактное лицо) — ведущий научный сотрудник отдела, Жернакова Ю.В. — докторант отдела, Иванов К.П. — аспирант отдела, Толстов С.Н. — заведующий кардиологическим отделением МУЗ 1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева г.Саратова, Чазова И.Е. — руководитель отдела].

В основе развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета (СД) 2 типа (СД-2) и их фатальных осложнений у женщин лежит метаболический синдром (МС), обусловленный наступлением менопаузы, т. е. дефицитом эстрогенов. В этот период жизни у женщин чаще выявляют множественные факторы риска (ФР) ССЗ, такие как висцеральное ожирение (ВО), инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гипергликемия, атерогенная дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ) [1]. Все эти признаки служат составляющими МС. Исследование EUROASPIRE (**E**uropean **A**ction on **S**econdary **P**revention through **I**ntervention to **R**educe **E**vents) продемонстрировало, что ожирение (Ож), особенно ВО: окружность талии (ОТ) > 88 см у женщин и >102 см у мужчин, по различным критериям диагностики МС более распространено среди женщин (70 %), чем среди мужчин (46 %) с ишемической болезнью сердца (ИБС) [2]. Возникновение у женщин центральной формы Ож, как ключевого признака МС, коррелирует по времени с периодом менопаузальной перестройки [3].

В репродуктивном периоде ССЗ, вызванные атеросклерозом, встречаются у женщин крайне редко. Это обусловлено защитным действием половых стероидов на сердечно-сосудистую систему (ССС). Эстрогены оказывают позитивное влияние на липидный профиль (ЛП) в виде снижения уровня общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), липопротеина (а) (Лп (а)) и аполипопротеина В (апо В), повышения уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Со стороны функции эндотелия сосудов эстрогены вызывают подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) стенки сосуда в ответ на ее повреждение; оказывают противоспазматическое и антиокислительное действия; увеличивают продукцию простациклина и оксида азота (NO); блокируют кальциевые каналы. Эстрогены уменьшают содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме крови. В регуляции активности симпатической нервной системы (СНС) эстрогены также принимают непосредственное участие. Эстрогены способны увеличивать секрецию инсулина и повышать чувствительность к нему периферических тканей. С наступлением менопаузы на фоне снижения секреции эстрогенов снижаются и постепенно теряются все эти защитные свойства половых стероидов, что является причиной ССЗ и развития МС.

С наступлением менопаузы отмечается стремительное снижение секреции эстрогенов, в то время как секреция андрогенов снижается более медленно и плавно. Относительная гиперандрогения вызывает развитие Ож с перераспределением подкожного жира в верхнюю половину тела и увеличение массы висцерального жира. Прогрессированию ВО спо-

собствует также снижение уровня соматотропного гормона (СТГ), являющееся следствием дефицита эстрогенов. Дефицит СТГ нарушает секрецию инсулина и развитие ИР. Снижение уровня прогестерона приводит к уменьшению активности PPAR- α - и γ -рецепторов и, как следствие, снижению секреции адипонектина, развитию ИР, увеличению объема висцерального жира.

В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и женских половых гормонов, повышается активность ренина в плазме и связанная с ней продукция ангиотензина II (АТ II), теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов АТ II типа I (АТ_I), развивается дисбаланс между NO и АТ II, а его влияние на АТ_I становится более выраженным [4-6]. В генезе АГ ключевую роль играет повышение активности СНС и дисфункция эндотелия сосудов (ЭД), являющиеся следствием эстрогенного дефицита. Повышение активности СНС вызывает усиление секреции норадреналина и спазм сосудов, что приводит к росту сердечного выброса (СВ) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). По данным эпидемиологических работ установлено, что повышенная активность СНС позволяет прогнозировать развитие АГ при Ож [7]. При нарушении функции эндотелия возникает дисбаланс вазоактивных медиаторов эндотелия сосудов. При этом увеличивается выработка эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилататоров, особенно NO [8,9]. Это также вызывает повышение ОПСС и развитие АГ.

Согласно "Рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению АГ 2008", разработанными экспертами ВНОК, целевыми уровнями артериального давления (АД) у больных СД с МС, являющиеся значения < 130/80 мм рт.ст. Это обусловлено тем, что пациенты данной категории относятся к группе (гр.) высокого и очень высокого риска. И именно поэтому пациентам с МС и СД уже на старте лечения показано назначение комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ).

В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2008 среди всех классов антигипертензивных препаратов (АГП) в качестве основных предлагаются пять: мочегонные (Д), β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к АТ II (БРА). Выделение этих гр. препаратов обусловлено наличием результатов крупных, многоцентровых исследований, показавших влияние каждого из этих классов АГП на прогноз [10]. Однако в лечении АГ с успехом применяются препараты и других гр., с которыми не проводилось исследований по изучению их влияния на прогноз. В обновленных Европейских рекомендациях по диагностике и лече-

Таблица 1

Показатели в гр женщин с менопаузой и без менопаузы на момент включения в исследование

показатель / пациентки	менопауза	без менопаузы	p межгрупповые
вес (Std)	94,58 (14,17)	99,19 (17,44)	0,09
ИМТ (Std)	35,96 (5,06)	37,08 (6,12)	0,24
ОТ (Std)	120,84 (12,57)	121,29 (16,41)	0,86
САД (Std)	161,54 (15,54)	155,54 (13,69)	0,03
ДАД (Std)	96,57 (8,07)	97,92 (8,6)	0,37
ПАД (Std)	64,97 (12,54)	57,62 (12,63)	0,001
ЧСС (Std)	77,11 (9,05)	80,22 (8)	0,03
гликемия натощак (Std)	6,88 (2,23)	6,19 (1,89)	0,08
ОХС (Std)	6,22 (1,1)	5,81 (0,93)	0,04
ЛНП (Std)	4,04 (1,39)	3,92 (1,16)	0,87
ЛВП (Std)	1,18 (0,43)	1,07 (0,26)	0,37
ТГ (Std)	2,17 (0,93)	2,23 (0,67)	0,49

Примечание: Std — стандартное отклонение от среднего

Таблица 2

АКС у пациенток с менопаузой и сохранной менструальной функцией

	менопауза		без менопаузы	
	Абс. значения	%	Абс. значения	%
МИ, ТИА	29	17,7	0	0,0
ИМ	9	5,5	1	2,7
ХСН	15	9,1	0	0,0
диабетическая НФП	12	7,3	1	2,7
СД	96	59,6	13	35,1
ИБС	62	37,8	2	5,4
атеросклероз	35	21,6	3	8,1
ПН	1	0,6	0	0,0
ГЛЖ	135	82,8	18	48,6

нию АГ 2009 в выборе АГП предложено исходить из текущей клинической ситуации. Традиционное деление на препараты основные и неосновные имеет сейчас не столь важное научное и практическое значение, и его следует избегать.

Одними из препаратов, позитивно влияющих на метаболический профиль пациентов с МС, являются агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР), а именно моксонидин (Физиотенз®, ЭББОТ, США). Он является единственным АГП, в инструкции по применению которого указана его способность повышать чувствительность к инсулину и улучшать показатели углеводного и липидного обменов. Существуют 3 типа имидазолиновых рецепторов: I₁- рецепторы отвечают за снижение гиперактивности СНС и контроль АД, I₂-рецепторы отвечают за регуляцию высвобождения норадреналина и адреналина, I₃-рецепторы регулируют секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы [11,12]. Механизм положительного влияния моксонидина на углеводный обмен определяется также тем, что он увеличивает экспрессию β-субъединиц рецептора инсулина и белка IRS-1 в тканях экспериментальных моделей, что сопровождается улучшением сигнальных путей инсулина в скелетных мышцах и печени [13]. Моксонидин модулирует все

3 типа имидазолиновых рецепторов, оказывая, таким образом, комплексное действие на уровень АД и метаболический профиль.

Эффективность КАГТ с включением Физиотенза у больных с МС была продемонстрирована в недавно завершившемся, крупном, многоцентровом, международном исследовании MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population).

Цель исследования: оценка эффективности моксонидина (Физиотенз®), назначаемого с целью снижения АД у пациентов с АГ и МС (в общей гр. и в подгруппах пациенток в постменопаузе и с сохраненной менструальной функцией).

Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Причиной назначения препарата у пациентов, включенных в исследование в России, в 14 % была впервые выявленная АГ, в 78 % случаев — недостаточная эффективность проводимой АГТ, в 1,5 % — плохая ее переносимость, в 1,5 % — недостаточная эффективность проводимой терапии в сочетании с ее плохой переносимостью, в 5 % случаев имели место другие причины.

Критериями включения были:

- возраст > 18 лет;
- эссенциальная АГ любой степени (ст.) тяжести;

мм рт. ст.

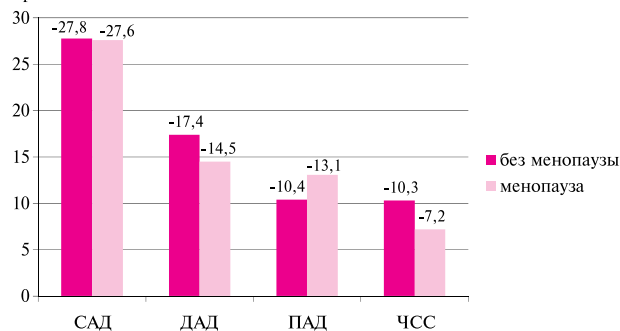


Рис. 1 Динамика Снижения АД и ЧСС.

- МС (IDF 2005):
- центральное ОЖ (ОТ >94 см для мужчин и > 80 см для женщин);
- нарушение липидного обмена: повышение триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или снижение ХС ЛВП < 1,03 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и <1,29 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин, или лечение липид-снижающими препаратами;
- повышение АД: систолического АД (САД) > 130 и/или диастолического АД (ДАД) >85 мм рт.ст. или АГТ;
- гипергликемия натощак: глюкоза натощак >5,6 ммоль (>100 мг/дл) или СД-2;
- назначение Физиотенза (согласно инструкции по применению).

Критериями исключения в соответствии с инструкцией по применению препарата являлись:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия;
- возраст <18 лет: эффективность и безопасность не установлены.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 273 пациента, из них 70 (26 %) мужчин и 203 (74 %) женщины с признаками абдоминального ОЖ (АО) и АГ 1-3 ст. 82 % (n=164) женщин находились в постменопаузе, и были выделены в отдельную гр. 236 (86 %) пациентов были < 65 лет, 36 (14 %) пациентов ≥ 65 лет. Из 202 женщин, включенных в исследование, 172 были < 65 лет, а 30 ≥ 65 лет. Причем в первой подгруппе доля пациенток с менопаузой составила 79 %, в то время как во второй менопауза наблюдалась у 100 % женщин. Продолжительность менопаузы у пациенток < 65 лет составила 6,1±3,8 лет, у женщин > 65 лет — 19,1±5,1 лет.

Средний вес пациентов в общей гр. составил 99,0±17,4 кг, индекс массы тела (ИМТ) 37,1±6,1 кг/м², ОТ 121,3±16,1 см, САД 155,5±13,7, ДАД 97,9±8,6 мм рт. ст., пульсовое АД (ПАД) 57,6±12,6 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 80,2±8,0 уд./мин. У женщин вес составил — 94,6±14,2 кг, ИМТ 36,0±5,1 кг/м², ОТ 120,8±12,6 см, САД 161,5±15,5, ДАД 96,6±8,1, ПАД 65,5±12,6 мм рт.ст., ЧСС 77,1±9,1 уд./мин. Что касается

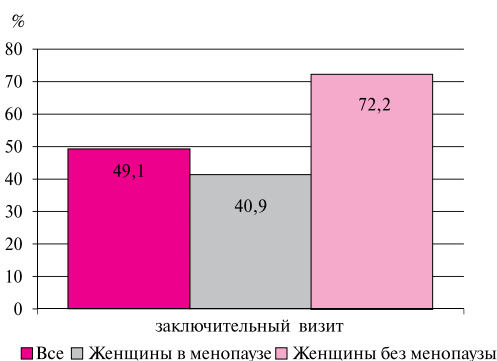


Рис. 2 Достижение целевого уровня АД.

метаболического профиля, в гр. пациенток без менопаузы уровень глюкозы натощак составил 6,2±1,9 ммоль/л, ОХС — 5,8±0,9 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,9±1,2 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,1±0,3 ммоль/л, ТГ — 2,2±0,7 ммоль/л. У женщин в постменопаузе глюкоза натощак была на уровне 6,9±2,2 ммоль/л, ОХС — 6,2±1,1 ммоль/л, ХС ЛНП — 4,0±1,4 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,2±0,4 ммоль/л, ТГ — 2,2±0,9 ммоль/л.

В ходе исследования проводилась оценка изучаемых показателей в общей гр. больных и их сопоставление в гр. женщин в постменопаузе и пациенток с сохранной менструальной функцией. На момент включения в исследование женщины в постменопаузе достоверно отличались от пациенток второй гр более высоким уровнем САД, ПАД, ЧСС, и ОХС (таблица 1).

До начала исследования монотерапию получали 22 % женщин с сохранной менструальной функцией, КАГТ — 51 %, и 27 % пациенток не получали АГП. В гр. женщин в постменопаузе это соотношение составило 25 %, 64 % и 11 % соответственно. Среди пациенток, находящихся на КАГТ на момент включения в исследование, доля пациенток в менопаузе составляла 86 %, в то время как на монотерапии находились 69 % женщин с менопаузальным МС (ММС).

Пациентам, не получавшим лечение до включения в исследование, был назначен Физиотенз® (в общей гр. пациентов доля больных на монотерапии составила 6 %). Тем пациентам, у кого целевой уровень АД не был достигнут несмотря на прием АГП в виде моно- или КАГТ, в дополнение назначали препарат в дозировке 0,2 мг/с, 0,4 мг/с и 0,8 мг/с. 31,6 % женщин в менопаузе получали моксонидин в дозировке 0,2 мг/с, 68,4 % — по 0,4 мг/с, во второй подгруппе пациенток это соотношение составило 40 % и 60 % соответственно. Сопутствующая терапия — прием статинов, фибратов, сахароснижающих препаратов (ССП), полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), а также ряда других — существенно не менялась к третьему, заключительному визиту. Исключение составили только фибраты, назначение которых возросло с 1 % до 6 %.

В гр. женщин с менопаузой и сохранной менструальной функцией сравнивали частоту распространения таких ассоциированных клинических состояний (АКС) как атеросклероз, инсульт (МИ) или транзиторная ишемическая атака (ТИА), ИБС, в т.ч. перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), гипертрофия левого желудочка (ГДЖ), СД-2, диабетическая нефропатия (НФП), почечная недостаточность (ПН). Первая гр. пациенток “лидировала” практи-

Динамика показателей в гр женщин с менопаузой и без менопаузы,

показатель / пациентки	менопауза	без менопаузы	p межгрупповое
вес (Std)	-3,1 (3,1)	-2,0 (17,1)	0,46
ИМТ (Std)	-1,2 (1,2)	-0,7 (6,9)	0,41
ОТ (Std)	-3,1 (5,8)	-4,06 (4,82)	0,34
САД (Std)	-27,6 (13,3)	-27,8 (12,7)	0,95
ДАД (Std)	-14,5 (9,5)	-17,4 (8,0)	0,09
ПАД (Std)	-13,1 (11,4)	-10,4 (12,6)	0,21
ЧСС (Std)	-7,2 (8,4)	-10,3 (8,2)	0,02
гликемия натощак (Std)	-1,0 (1,7)	-1,0 (1,4)	0,63
ОХС (Std)	-1,0(1,1)	-0,9 (0,9)	0,69
ЛНП (Std)	-0,9 (1,3)	-0,8 (1,1)	0,89
ЛВП (Std)	0,1 (0,4)	0,2 (0,3)	0,66
ТГ (Std)	-0,5 (0,8)	-0,7 (0,5)	0,003

Примечание: Std — стандартное отклонение от среднего.

чески по всем параметрам (только по частоте ПН гр. почти не различались) (таблица 2).

Результаты

В гр. женщин в постменопаузе снижение САД составило в среднем $27,6 \pm 13,3$ мм рт.ст. (со $161,5 \pm 15,5$ до $133,9 \pm 12,1$ мм рт.ст.), ДАД — $14,5 \pm 9,5$ мм рт.ст. (с $96,6 \pm 8,1$ до $82,1 \pm 7,7$ мм рт.ст.), ПАД — $13,1 \pm 11,4$ (с $65,0 \pm 12,5$ до $51,9 \pm 9,5$), ЧСС — $7,2 \pm 8,4$ уд./мин. (с $77,1 \pm 9,1$ до $69,9 \pm 6,5$). Во второй гр. пациенток уровень САД снизился со $161,5 \pm 15,5$ до $127,7 \pm 7,3$ мм рт.ст. — в среднем на $27,8 \pm 12,7$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), ДАД — с $97,9 \pm 8,6$ до $80,6 \pm 5,3$ мм рт.ст. — в среднем на $17,4 \pm 8,0$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), ПАД — с $57,6 \pm 12,6$ до $47,2 \pm 8,3$ мм рт.ст. — на $10,4 \pm 12,6$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), ЧСС — с $80,2 \pm 8,0$ до $69,9 \pm 5,7$ — на $7,9 \pm 8,6$ уд./мин. ($p < 0,0001$) (рисунок 1). В целом к последнему визиту 49,1 % пациентов достигли целевого уровня АД, в гр. женщин с сохраненной менструальной функцией эта цифра была значительно выше — 73 %, в то время как женщины в постменопаузе достигли целевого уровня АД только в 40,9 % случаев (рисунок 2).

У женщин в постменопаузе снижение веса на терапии моксонидином составило в среднем $3,1 \pm 3,1$ кг ($p = 0,05$), ИМТ — $1,2 \pm 1,2$ ($p = 0,04$), уменьшение ОТ — в среднем $3,1 \pm 5,8$ см ($p = 0,03$). Динамика этих показателей в гр. пациенток с сохранной менструальной функцией была аналогичной, однако статистической достоверности выявлено не было: вес снизился на $2,0 \pm 17,1$ кг ($p = 0,67$), ИМТ на $0,7 \pm 6,9$ ($p = 0,68$), ОТ на $4,1 \pm 4,8$ см ($p = 0,29$).

Что касается лабораторных показателей, на терапии моксонидином в первой подгруппе пациенток значимо снизился уровень глюкозы крови натощак — с $6,9 \pm 2,2$ до $5,8 \pm 1,6$ ммоль/л (в среднем на $1,1 \pm 1,7$ ммоль/л, $p < 0,0001$), ОХС с $6,2 \pm 1,1$ до $5,2 \pm 0,8$ ммоль/л (на $1,0 \pm 1,1$ ммоль/л, $p < 0,0001$), ХС ЛНП — с $4,0 \pm 1,4$ до $3,2 \pm 0,9$ ммоль/л

(на $0,8 \pm 1,3$ ммоль/л, $p < 0,0001$), ТГ — с $2,2 \pm 0,9$ до $1,8 \pm 0,7$ ммоль/л (на $0,4 \pm 0,8$ ммоль/л, $p = 0,002$), ХС ЛВП повысился с $1,2 \pm 0,4$ до $1,3 \pm 0,3$ (в среднем на $0,1 \pm 0,4$ ммоль/л, $p = 0,002$). У женщин с сохранной менструальной функцией уровень глюкозы крови натощак снизился на $1,0 \pm 1,4$ ммоль/л (с $6,2 \pm 1,9$ до $5,2 \pm 1,1$ ммоль/л, $p = 0,007$), ОХС — на $0,9 \pm 0,9$ ммоль/л (с $5,8 \pm 0,9$ до $4,9 \pm 0,8$ ммоль/л, $p < 0,0001$), ХС ЛНП — на $0,8 \pm 1,1$ ммоль/л (с $3,9 \pm 1,2$ до $3,1 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,0001$), ТГ — на $0,7 \pm 0,5$ ммоль/л (с $2,2 \pm 0,7$ до $1,5 \pm 0,5$ ммоль/л, $p < 0,0001$), уровень ХС ЛВП повысился с $1,1 \pm 0,3$ до $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л — в среднем на $0,2 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,005$) (рисунок 3).

Таким образом, при сопоставлении динамики исследуемых показателей в гр. пациенток с менопаузой и без нее межгрупповые различия имели место только по ЧСС и уровню ТГ — снижение ощутимо преваляло в гр. больных с сохранной менструальной функцией. Изменение изучаемых показателей у обеих категорий пациенток было вполне сопоставимо (таблица 3).

По данным исследования MERSY (по больным, включенным в исследование в России) у пациенток с ММС частота таких АКС, как атеросклероз, МИ или ТИА, ИБС, ИМ, ХСН, ГЛЖ, СД-2, диабетическая НФП значительно превышает таковую в гр. пациенток с сохранной менструальной функцией.

Включение в схему лечения АГ у пациенток с ММС моксонидина позволяет эффективно снизить уровень АД, как САД, так и ДАД. Несмотря на то, что целевого уровня АД среди женщин в менопаузе достигла меньшая доля пациенток, динамика снижения АД у женщин с менопаузой соответствует таковой у женщин с сохранной менструальной функцией.

Физиотенз® у пациенток с ММС позитивно влияет на уровень таких лабораторных показателей как гликемия натощак, ОХС, ЛНП, ЛВП, ТГ.

На фоне приема моксонидина в течение 24 нед. у пациенток с ММС достоверно снижались вес, ИМТ и ОТ.

Достоверные различия в динамике показателей между пациентками с менопаузой и без нее наблюдались только в отношении ЧСС и уровня ТГ. Т.е. изменение изучаемых показателей у обеих категорий пациенток было сопоставимым.

Обсуждение

Результаты исследования MERSY продемонстрировали хороший антигипертензивный эффект КАГТ, основанной на Физиотензе®, у пациенток с ММС: целевой уровень АД был достигнут в 41 % случаев, хотя у пациенток с МС и сохранной менструальной функцией эта цифра была существенно выше — 73 %. Клиническая эффективность моксонидина была доказана целым рядом работ, где он сравнивался по эффективности и переносимости с гидрохлортиазидом, атенололом, каптоприлом, эналаприлом, нифедипином [14–17]. Эффективность моксонидина была подтверждена также в долгосрочных исследованиях. Исследование TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) показало высокую клиническую эффективность моксонидина, который вызывал выраженное снижение АД у > 50 % пациентов при назначении, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом, амлодипином и гидрохлортиазидом [18].

Результаты собственных исследований, проводимых ранее, показали значимое повышение индекса чувствительности периферических тканей к инсулину, что сопоставимо с имеющимися в литературе данными. Было выявлено достоверное улучшение показателей липидного обмена, что также может свидетельствовать в пользу повышения чувствительности к инсулину. Литературные данные вполне согласуются с результатами собственных исследований и исследования MERSY. Снижение ИР является важной особенностью действия моксонидина помимо его основного — антигипертензивного эффекта. Данный препарат уменьшает симпатическую активность, что ведет к снижению гидролиза жиров, содержания жирных кислот (ЖК), сокращению доли инсулинрезистентных (тип II B) волокон в скелетных мышцах, усилению переноса и метаболизма глюкозы. Все это приводит к повышению чувствительности к инсулину и улучшению липидного профиля. У пациенток с ММС, как и в общей гр. участников исследования MERSY, получено существенное улучшение показателей углеводного и липидного обменов на фоне добавления к терапии моксонидина, что, вероятно, также связано с повышением чувствительности периферических тканей к инсулину.

Способность моксонидина повышать чувствительность к инсулину была показана как в экспе-

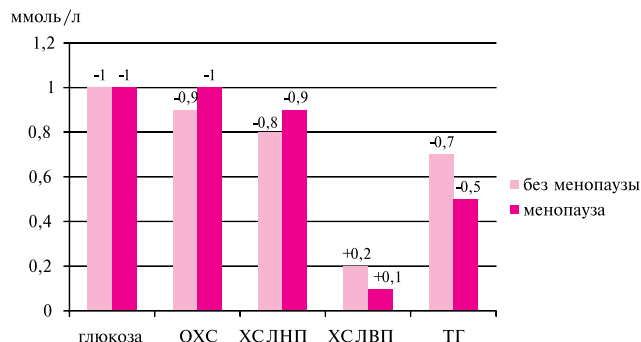


Рис. 3 Динамика лабораторных показателей.

риментальных работах [15], так и в ряде клинических исследований. Повышение чувствительности к инсулину на фоне лечения моксонидином было продемонстрировано в работе Алмазова В.А. и соавт. В многоцентровом исследовании ALMAZ сравнивали эффективность моксонидина и метформина [19]. Было показано, что АГП — Физиотенз®, повышал чувствительность к инсулину также эффективно, как сахароснижающий — метформин, чей эффект непосредственно связан с воздействием на этот параметр. Повышением чувствительности к инсулину, вероятно, можно также объяснить достоверное снижение МТ и ОТ у пациенток с МС, участвовавших в исследовании MERSY.

В гр. женщин в постменопаузе исходно отмечались более высокие уровни АД и ЧСС, что объясняется избыточной активацией СНС и РААС. В ряде клинических и экспериментальных исследований было показано, что за счет торможения СНС под воздействием моксонидина происходит не только снижение уровня адреналина, но и активности ренина в плазме крови, происходит угнетение реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах и, как следствие, отмечается снижение ОПСС и АД. Таким образом, моксонидин снижает активность двух ключевых систем — СНС и РААС, чрезмерная активация которых обуславливает развитие АГ у пациентов с МС. С одной стороны, целевого уровня АД в гр. постменопаузы достигло существенно меньшая доля женщин в сравнении с гр. пациенток с сохранной менструальной функцией. С другой, динамика большинства изучаемых параметров была равнозначной в обеих гр. Достоверные различия пациенток обеих гр. отмечены лишь в динамике ЧСС и уровня ТГ. По-видимому, полученные различия обусловлены исходно более высокими показателями АД и метаболизма углеводов и липидов у пациенток с ММС, обусловленными вкладом дефицита эстрогенов и относительной гиперандрогении, являющихся причиной чрезмерной активации СНС и РААС, ЭД, нарушений углеводного и липидного обменов.

Литература

1. Stramba-Badiale Me, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27: 994-1005.
2. Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004; 47: 1257-65.
3. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 2004; 7: 375-89.
4. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract* 2004;58 (Suppl 139):13-9.
5. Meneton PG, Warnock D. Involvement of renal apical Na transport systems in the control of blood pressure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1 suppl 2): 39-47.
6. Khraibi AA. Renal interstitial hydrostatic pressure and sodium excretion in hypertension and pregnancy. *J Hypertens Suppl* 2002; 20: 21-7.
7. Reaven G, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-81.
8. Mendelsohn ME. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 2002; 90(1 A): 3F-6.
9. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *JACC* 2006; 47: 1741-53.
10. Рекомендации всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2008г.
11. Ernsberger P. "The I1-imidazoline receptor and its cellular signaling pathways". *Ann N Y Acad Sci* 1999; 881: 35-53.
12. Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine. An I1-imidazoline receptor antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: S27-41.
13. Friedman J. Anti-Hyperglycemic Activity of Moxonidin. *Blood Pressure* 1998; 7 Suppl 3: 32-9.
14. Frei M, Kuster L, Gardosh von Krosigh P-P, et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 1): S25-8.
15. Prichard BNC, Simmons R, Rooks M, et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992, 24 (Suppl 4): S45-9.
16. Kraft K, Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 1): S29-33.
17. Kupperts HE. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 93-7.
18. 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 Study. *J Clinical Basic Cardiol* 1999; 2: 219-24.
19. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом. Результаты исследования ALMAZ. *Сист гиперт* 2006; 8(2): 14-8.

Поступила 28/02-2011