

Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления под влиянием терапии моксонидином

В.В. Трусов, К.В. Аксенов

Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России. Ижевск, Россия

Dynamics of daily blood pressure monitoring values under treatment with Moxonidine

V.V. Trusov, K.V. Axenov

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russian Federation, Izhevsk, Russia

Несмотря на успехи отечественных и зарубежных исследователей в лечении артериальной гипертензии (АГ) у больных сахарным диабетом (СД), поиск новых методов корригирующей терапии активно продолжается. Нарушение механизмов регуляции симпатического отдела вегетативной нервной системы (СНС) играет существенную роль в становлении и развитии АГ у больных СД [1]. С раскрытием новых механизмов развития этого осложнения СД появились новые подходы к снижению активности СНС посредством влияния на сравнительно недавно открытые имидазолиновые рецепторы, расположенные в ростральной части вентролатерального отдела продолговатого мозга (RVLM). Имидазолиновые рецепторы были обнаружены также в канальцах и клубочках почек, сердце, надпочечниках, островках Лангерганса поджелудочной железы, окончаниях симпатических нервов [5,11,12,16].

Сравнительно недавно синтезированы лекарственные препараты нового класса – агонисты имидазолиновых рецепторов. Один из них – моксонидин (Физиотенз[®], «Солвей Фарма», Германия). Моксонидин не уступает по эффективности применяемым в настоящее время антигипертензивным препаратам – диуретикам [8], β-адреноблокаторам [14], антагонистам кальция [17] и ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [9,10]. Экспериментальные и клинические

данные позволяют предположить высокую эффективность моксонидина в терапии АГ и у больных СД. Следует отметить, что клиническая эффективность агонистов имидазолиновых рецепторов в настоящее время изучена недостаточно, особенно у больных СД. Известно, что артериальное давление (АД) подвержено значительным суточным колебаниям, которые отражают циркадный ритм. Суточное мониторирование АД (СМАД) позволяет более точно оценить динамику АД на фоне антигипертензивной терапии.

Целью настоящего исследования послужило изучение динамики показателей СМАД у больных АГ, ассоциированной с СД, на фоне терапии агонистом имидазолиновых рецепторов – моксонидином.

Материалы и методы

В исследование были включены 43 больных СД типа 2 (СД-2) и АГ (26 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 47 до 60 лет. I степень повышения АД наблюдалась у 23 больных, II степень – у 20 (по классификации ВОЗ-МОГ, 1999 г). Длительность СД-2 в среднем составила $9,5 \pm 0,8$ лет, а продолжительность АГ – $6,9 \pm 0,4$ лет. Ожирение по абдоминальному типу имело место у 35 пациентов (81,4%). Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) составил $32,5 \pm 1,0$ кг/м². Индекс отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) в среднем был равен у женщин $1,1 \pm 0,03$, а у мужчин – $1,25 \pm 0,04$. Пациенты находились в компенсированном и субкомпенсированном состоянии по показателям углеводного обмена гликозилированного гемоглобина (HbA1c) = $8,1 \pm 0,5\%$ на фоне приема сахароснижающих препаратов: глибенкламид – Манинил[®] 1,75 и 3,5 (Берлин-Хеми АГ, Германия, Группа Менарини); гликлазид – Диабетон[®] МВ (Лаборатория Сервье, Франция); репаглинид – Ново-Норм[®] (Ново Нордиск АО, Дания); метформин – Глюкофар[®] (Мерк, Германия).

© Коллектив авторов, 2003

e-mail: const@acsenov.udm.ru

До включения в программу исследования пациенты находились на антигипертензивной терапии препаратами следующих классов: β -адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов, диуретики, которые принимали нерегулярно или без достаточного антигипертензивного эффекта. Пациенты, включенные в исследование, госпитализировались в эндокринологическое отделение при Городском эндокринологическом центре г. Ижевска после первоначального обследования и достижения компенсации СД. В дальнейшем все пациенты находились под ежемесячным амбулаторным наблюдением в течение 6 месяцев исследования без изменения дозы сахароснижающих препаратов. Все больные были обследованы смежными специалистами центра (кардиологом, окулистом, невропатологом, нефрологом, гинекологом), прошли курс занятий в “Школе больного сахарным диабетом” по модифицированной программе, адаптированной для больных АГ. Перед началом исследования у всех пациентов было получено согласие на участие. С каждым больным была проведена беседа о возможных негативных последствиях нелеченой АГ и (или) нерегулярного приема лекарственных препаратов.

До начала лечения и через 6 месяцев приема моксонидина все участники проходили детальные клиническое и лабораторное обследования по специальной программе. С целью оценки антигипертензивного эффекта препарата на протяжении суток с изучением его влияния на циркадный профиль АД, осуществлялось СМАД с использованием аппарата Ambulatory Blood Pressure Recorder (BR-102) (фирмы «Shiller») с интерпретацией полученных результатов при помощи прилагаемой к аппарату компьютерной программы. Программирование частоты измерений проводилось с учетом времени сна и бодрствования пациента. В соответствии с рекомендациями, изложенными в Первом докладе Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1, 1999), измерение АД в дневное время проводилось каждые 15 минут, в ночной период интервалы измерений составляли 30 минут [4]. Результаты СМАД признавались пригодными для дальнейшего анализа, если прибор выполнил не менее 80% удовлетворительных измерений, запрограммированных на 24 часа [2]. Были проанализированы: средние значения АД в течение дневного и ночного периода суток; среднее АД (АД ср.) [АД ср. = 1/3 систолического АД (САД) + 2/3 диастолического АД (ДАД)]; частота сердечных сокращений (ЧСС); индекс времени гипертензии (ИВ); суточный индекс (СИ) с определением суточного профиля АД (нормальный суточный профиль («dipper») - СИ=10-20%, недостаточное снижение АД в ночное время («non-dipper») - СИ < 10%, чрезмерное снижение АД в ночное время («over-dipper») СИ > 20%, повышение АД в ночное время («night peaker») СИ < 0%); вариабельность (Var) АД; величина утреннего подъема (УП) АД; коэффициент отношения остаточного эффекта препарата к его максимальному эффекту (КОЭМ-trough/peak ratio) [3]. Анализировались показатели углеводного обмена: HbA1c (система «Гликомат DS5»), показатель инсулинорезистентности (ИР) рассчитывался по методу HOMA IR (The homeostasis model assessment insulin resistance) [15].

Все пациенты получали Физиотенз® в дозировке 0,2 мг однократно утром после 14 дневного периода «платцебо» с рекомендациями по общему режиму, диете, физи-

ческой активности. Для оценки антигипертензивного эффекта лечения использовались следующие критерии: “отлично” - в случае нормализации АД (достижение уровня 130/85 мм рт. ст.); “хорошо” - снижение уровня ДАД и/или САД более чем на 10% при отсутствии достижения целевого уровня АД; “удовлетворительно” - при снижении ДАД и/или САД менее чем на 10%; “неудовлетворительно” - при отсутствии эффекта или антигипертензивной реакции. Если антигипертензивное действие моксонидина через 2 недели не соответствовало оценке «отлично», то дозу препарата увеличивали до 0,4 мг/сутки (в один прием). Монотерапию моксонидином продолжали еще 2 недели и, в случае ее неэффективности, отсутствия достижения критерия «отлично», к монотерапии добавляли диуретики (гипотиазид в дозе 12,5 мг/сутки). Общий курс терапии продолжался 24 недели (6 месяцев).

У всех 20 больных АГ II степени из-за недостаточного антигипертензивного эффекта дозу препарата через 2 недели увеличили вдвое (0,4 мг). Дозу препарата удвоили у 15 пациентов с АГ I степени. 20 больным потребовалось дополнительное назначение диуретиков.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ “STATISTICA 5.0”. Для количественных признаков рассчитывались средняя величина (M) и стандартная ошибка (m). Для оценки межгрупповых различий непрерывных величин применяли t - критерий Стьюдента. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

СМАД позволило оценить наиболее важный признак нормального суточного профиля АД, его двухфазность. Расчет степени ночного снижения АД или СИ позволяет оценить двухфазность АД, которая обусловлена суточными колебаниями уровней катехоламинов, ангиотензина II, активности ренина. У большинства из наблюдаемых пациентов (74,4%) обнаружено нарушение суточного профиля АД, преимущественно в виде недостаточного снижения в ночное время. Согласно полученным данным, нормальный суточный профиль АД - «dipper», был диагностирован у 11 пациентов (25,6%), у 30 больных (69,8%) отчетливого снижения АД в ночное время - «non-dipper», не отмечено, у 2 пациентов (4,6%) зафиксирован отчетливый подъем АД ночью - «night-peaker».

Пациенты с АГ без должного ночного снижения АД («non-dipper», «night-peaker»), по данным литературы, имеют вдвое больший процент сердечно-сосудистых катастроф и особенно высокий риск развития мозгового инсульта (МИ). Уменьшение СИ отражает развитие морфологических изменений в стенке сосудов, обуславливающих стабилизацию АГ из-за стойкого повышения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Неадекват-

ное ночное снижение АД коррелирует с тяжестью вегетативной дисфункции с преобладанием симпатического тонуса. [2]. При анализе результатов, полученных при СМАД у пациентов с АГ и СД, отмечено увеличение утреннего подъема АД. Значимым в прогностическом плане нарушением суточного ритма АД у больных следует признать его большую вариабельность в течение суток. Исследования по изучению роли вариабельности АД дают основания рассматривать высокую вариабельность АД как независимый фактор риска (ФР) поражения органов-мишеней [6,7,13].

Полученные результаты позволяют считать диагностированное у больных АГ, ассоциированной с СД, недостаточное ночное снижение АД, высокую вариабельность АД, увеличение утреннего подъема АД – гемодинамическими ФР органических изменений в сердечно-сосудистой системе, в становлении и прогрессировании которых большая роль отводится гиперактивности СНС.

Согласно результатам СМАД, моксонидин осуществляет эффективный контроль АД практически круглосуточно. КОЭМ составил в среднем $75,3 \pm 1,2\%$. Под влиянием терапии моксонидином получена положительная динамика практически всех показателей СМАД (таблица 1).

Достоверно снижались САД и ДАД. Среднесуточные значения САД понизились с $155,9 \pm 2,9$ до $132,4 \pm 2,3$ мм рт. ст. (на $23,5$ мм рт. ст. или $15,1\%$; $p < 0,01$). Среднесуточное ДАД упало с $96,1 \pm 2,6$ до $82,5 \pm 2,1$ мм рт. ст. (на $13,6$ мм рт. ст. или $14,2\%$; $p < 0,05$). Исследования последних лет показали, что не только абсолютные значения АД, но и количество эпизодов повышения АД в течение суток служит ФР сер-

Таблица 1

Динамика показателей СМАД под влиянием терапии моксонидином

Показатель	Больные СД-2 и АГ (n=43)	
	До лечения	Через 6 месяцев
Среднесуточные:		
САД, мм рт. ст.	$155,9 \pm 2,9$	$132,4 \pm 2,3^{**}$
ДАД, мм рт. ст.	$96,1 \pm 2,6$	$82,5 \pm 2,1^*$
АД ср., мм рт. ст.	$115,8 \pm 2,8$	$99,1 \pm 2,2^*$
ИВ САД, %	$87,7 \pm 2,4$	$58,25 \pm 2,7^{**}$
ИВ ДАД, %	$84,3 \pm 2,5$	$46,15 \pm 2,4^{**}$
Вар САД, мм рт. ст.	$16,4 \pm 1,1$	$9,85 \pm 1,2^*$
Вар ДАД, мм рт. ст.	$13,8 \pm 1,3$	$7,5 \pm 1,1^*$
УП САД, мм рт. ст.	$23,5 \pm 1,3$	$11,9 \pm 1,3^{**}$
УП ДАД, мм рт. ст.	$16,7 \pm 1,2$	$10,5 \pm 1,1^{**}$
ЧСС, ударов/мин.	$82,7 \pm 4,7$	$75,4 \pm 3,4$
Дневные:		
САД, мм рт. ст.	$163,6 \pm 3,1$	$139,5 \pm 2,8^{**}$
ДАД, мм рт. ст.	$101,3 \pm 2,7$	$88,8 \pm 2,3^{**}$
ИВ САД, %	$90,7 \pm 2,4$	$61,3 \pm 3,2^{**}$
ИВ ДАД, %	$82,6 \pm 2,1$	$48,9 \pm 2,4^{**}$
Вар САД, мм рт. ст.	$17,3 \pm 1,3$	$11,6 \pm 1,2^*$
Вар ДАД, мм рт. ст.	$14,7 \pm 1,8$	$7,8 \pm 1,1^*$
Ночные:		
САД, мм рт. ст.	$145,7 \pm 2,5$	$123,1 \pm 2,4^*$
ДАД, мм рт. ст.	$89,1 \pm 2,2$	$76,1 \pm 2,0^*$
ИВ САД, %	$87,3 \pm 2,4$	$55,2 \pm 2,6^{**}$
ИВ ДАД, %	$85,1 \pm 3,1$	$43,4 \pm 2,7^{**}$
Вар САД, мм рт. ст.	$14,7 \pm 1,4$	$8,1 \pm 1,2^*$
Вар ДАД, мм рт. ст.	$13,4 \pm 2,2$	$7,2 \pm 1,1^*$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

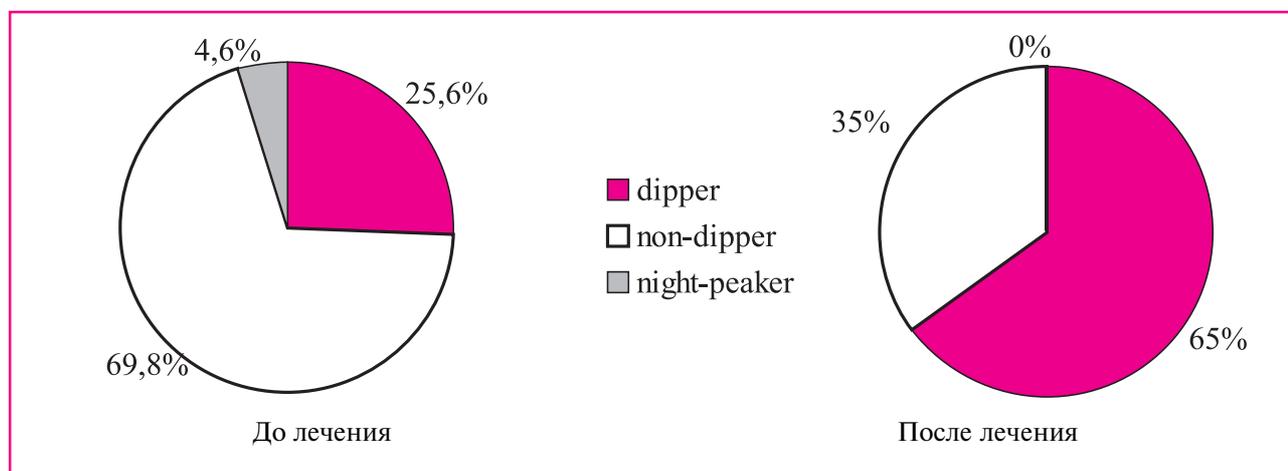
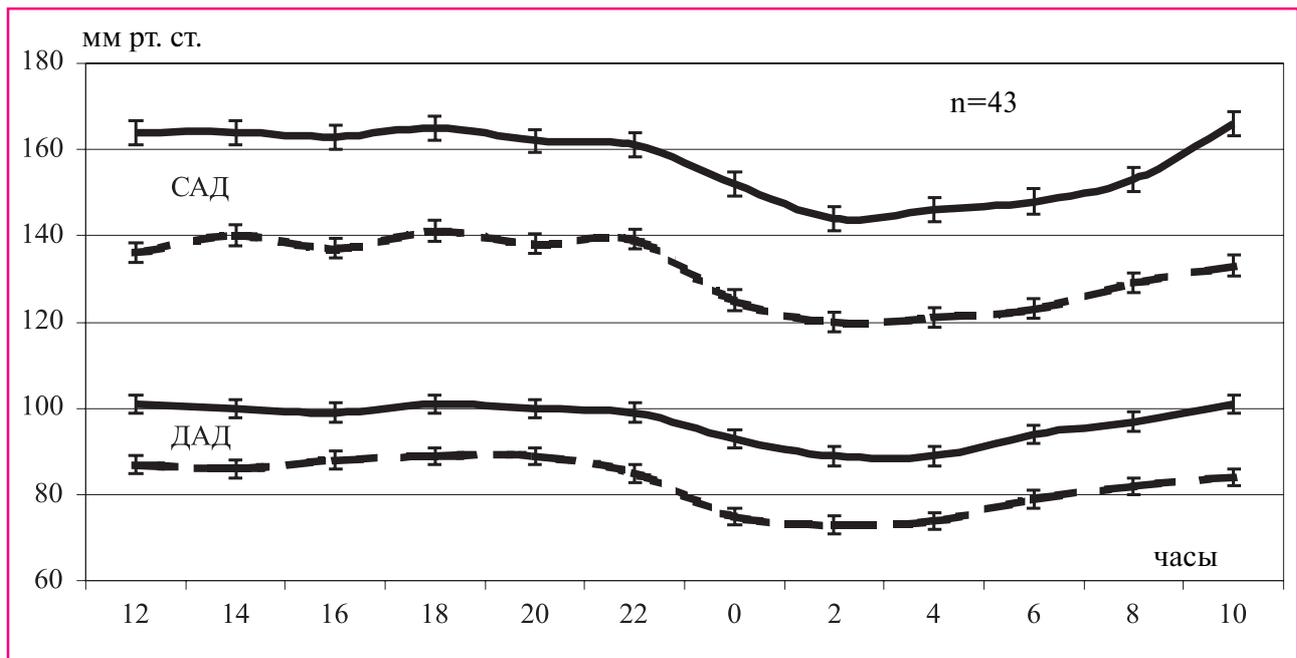


Рис. 1 Динамика суточных профилей АД на фоне терапии моксонидином



Примечание: до назначения моксонидина – сплошная линия, после 6 месяцев терапии моксонидином – прерывистая линия.

Рис. 2 Влияние терапии моксонидином на суточные кривые САД и ДАД

дечно-сосудистых осложнений [2,3]. В ходе лечения моксонидином достоверно снизилась «нагрузка давлением», оцениваемая по ИВ. Доля измерений САД, превышающих нормальные значения, уменьшилась с $87,7 \pm 2,4$ до $58,25 \pm 2,7\%$ ($p < 0,01$), а ДАД – с $84,3 \pm 2,5$ до $46,15 \pm 2,4\%$ ($p < 0,01$). Величина УП АД имела положительную динамику ($p < 0,01$), достоверно уменьшились показатели амплитуды колебаний САД и ДАД, что свидетельствует о нормализации Вар АД (таблица 1).

В ходе терапии моксонидином нормализовались суточные профили АД. Через 6 месяцев лечения моксонидином процент «dippers» увеличился, а процент «non-dippers» и «night-reakers» уменьшился ($p < 0,05$) (рисунок 1). Влияние терапии моксонидином на суточную кривую АД представлено на рисунке 2.

В ходе исследования не было зафиксировано кризоподобных гипертонических реакций на эмоциональные и физические нагрузки. За все время наблюдения гипертонические кризы у пациентов отсутствовали. Следует отметить, что антигипертензивный эффект моксонидина не сопровождался достоверным изменением ЧСС.

Анализ показателей углеводного обмена через 6 месяцев приема моксонидина свиде-

тельствует об улучшении компенсации СД в исследуемой группе. В ходе шестимесячного приема моксонидина отмечена некоторая положительная динамика в показателях HbA1c: $8,1 \pm 0,5\%$ - $7,4 \pm 0,7\%$, однако она не была статистически значимой ($p > 0,05$). ИР достоверно изменялась в положительную сторону. При расчете ИР до назначения терапии моксонидином была значительно повышена ($7,8 \pm 0,9$) у изучаемой категории пациентов. На фоне шестимесячного приема моксонидина ИР достоверно снижалась и к окончанию курса лечения составила $5,3 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

Выводы

Пролонгированная терапия агонистом имидазолиновых рецепторов – моксонидином (Физиотенз®) у больных АГ, ассоциированной с СД-2, способствует улучшению показателей СМАД. Имеет место достоверная положительная динамика среднесуточных значений САД, ДАД, величины УП АД, Вар АД, ИВ. Отмечается нормализация суточного профиля АД. Одновременно моксонидин снижает ИР у больных АГ, ассоциированной с СД-2, что позволяет рекомендовать его в качестве базового терапевтического средства коррекции АД у больных СД-2.

С литературой можно ознакомиться в редакции журнала

Поступила март-апрель 2003г.