

Комбинированная антигипертензивная терапия, основанная на моксонидине, у пациентов с метаболическим синдромом

Тишина Е. В., Мычка В. Б.*, Саидова М. А.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность комбинированной терапии, основанной на моксонидине, на показатели лабораторно-клинического статуса и состояние органов-мишеней у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. 60 пациентов с МС и артериальной гипертензией (АГ) 1 и 2 степени (ст.) были рандомизированы на 3 группы (гр.): пациенты I гр. получали моксонидин (0,2-0,4 мг/сут.) в комбинации с амлодипином (5-10 мг/сут.), пациенты II гр. – моксонидин (0,2-0,4 мг/сут.) и гидрохлортиазид (12,5 мг/сут.), пациенты III гр. – моксонидин (0,2-0,4 мг/сут.) и эналаприл (10-20 мг/сут.). Исходно и через 24 нед. проводилось определение окружности талии (ОТ), индекса массы тела (ИМТ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), определение индексированной массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), соотношения максимальных скоростей в период раннего и позднего наполнения ЛЖ E/A , времени изоволюмического расслабления $IVRT$ и замедления раннего диастолического кровотока DT , проводилось измерение пиковых скоростей Em от кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки, E/Em с помощью метода тканевой миокардиальной доплерографии, оценивалась скорость пульсовой волны (СПВ) на сегменте от нисходящей аорты до бифуркации УЗ методом и индекс жесткости β восходящей аорты. Оценивались показатели липидного, углеводного и пуринового обменов, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD и определялось содержание альбумина в моче.

Результаты. В I гр. (моксонидин+амлодипин) целевого уровня АД достигли 70% пациентов, отмечено снижение уровня систолического АД (САД) на $19,3 \pm 11,4$ мм рт. ст., уменьшение ИММЛЖ на $4,4$ г/м²

($p=0,09$), DT на $10,6$ мс ($p<0,05$), увеличение E/A на $0,4$ ($p<0,05$), амплитуды пика (Em av) на $1,4$ см/с ($p<0,05$), снижение соотношения пиков E/Em av на $0,8$ ($p<0,05$); снижение СПВ на $1,6$ м/с ($p<0,05$). Отмечалось уменьшение ИМТ на $0,7$ кг/м² ($p<0,05$). Во II гр. (моксонидин+гидрохлортиазид) достигли целевого уровня АД 40% пациентов, отмечалось снижение САД на $14,7$ мм рт.ст. ($p<0,05$), снижение DT на $9,4$ мс ($p<0,05$), увеличение отношения E/A на $0,1$ ($p<0,05$); снижение СПВ на $1,3$ м/с ($p<0,05$), ИМТ на $0,8$ кг/м² ($p<0,05$). СКФ снизилась на $5,6$ мл/мин/1,73м² ($p<0,05$). В III гр. (моксонидин+эналаприл) целевого уровня АД достигли 60% пациентов; отмечалось снижение САД на $21,1$ мм рт.ст. ($p<0,05$), уменьшение ИММЛЖ на $5,1$ г/м² ($p<0,05$), увеличение амплитуды пика Em av на $0,3$ см/с ($p<0,05$), снижение СПВ на $1,1$ м/с ($p<0,05$), уменьшение от $1,8$ см ($p<0,05$), ИМТ на $0,5$ кг/м² ($p<0,05$). Во всех трех гр. достоверно уменьшилось содержание альбумина в моче.

Заключение. Комбинированная терапия, основанная на моксонидине, показала эффективность в плане снижения уровня АД, содержания альбумина в моче. Применение комбинации моксонидина с амлодипином и эналаприлом позитивно отразилось на параметрах структурно-функционального состояния сердца, экскреторной функции и почек, в то время как комбинация с гидрохлортиазидом влияла на нее неблагоприятно. Все три комбинации показали себя как метаболически нейтральные и эффективные в отношении уменьшения выраженности висцерального ожирения.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, моксонидин.

Поступила 12/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 36-46

Moxonidine-based combination antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome

Tishina E. V., Mychka V. B. *, Saidova M. A.

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

Aim. To assess the effects of moxonidine-based combination therapy on clinical status, laboratory parameters, and target organs in patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. In total, 60 MS patients with Stage 1-2 arterial hypertension (AH) were randomised into 3 groups. Group I was administered moxonidine (0,2-0,4 mg/d) and amlodipine (5-10 mg/d); Group II received moxonidine (0,2-0,4 mg/d) and hydrochlorothiazide (12,5 mg/d); Group III was treated with moxonidine (0,2-0,4 mg/d) and enalapril (10-20 mg/d). At baseline and after 24 weeks of treatment, the following characteristics were assessed: waist circumference (WC), body mass index (BMI), 24-hour blood pressure monitoring (BMP)

parameters, left ventricular myocardial mass index (LVMMI), E/A ratio, isovolumetric relaxation time ($IVRT$), deceleration time (DT) of early diastolic velocity, peak Em velocity at interventricular septum and lateral wall levels, E/Em ratio (myocardial tissue Doppler echocardiography), pulse wave velocity (PWV) between descending aorta and aortic bifurcation levels (ultrasound method), and stiffness index β of ascending aorta. In addition, lipid, carbohydrate, and purine metabolism parameters were assessed; glomerular filtration rate (GFR) was calculated (MDRD method); and urine albumin levels were measured.

Results. In Group I (moxonidine + amlodipine), target blood pressure (BP) levels were achieved in 70% of the patients. Systolic BP (SBP) levels,

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: Victoria-mychka@yandex.ru;

saidova@cardio.ru

[Тишина Е.В. – аспирант отдела системных гипертензий, Мычка В.Б. (* контактное лицо) – в.н.с. отдела, Саидова М.А. – заведующая лабораторией ультразвуковых методов исследования отдела новых методов исследования].

LVMML, and DT decreased by $19,3 \pm 11,4$ mm Hg, $4,4$ g/m² ($p=0,09$), and $10,6$ ms ($p<0,05$), respectively. The increase in E/A ratio and Em annular velocity (Em av) reached $0,4$ ($p<0,05$) and $1,4$ cm/s ($p<0,05$), respectively, while E/Em av ratio decreased by $0,8$ ($p<0,05$), and PWV decreased by $1,6$ ms ($p<0,05$). The BMI decrease reached $0,7$ kg/m² ($p<0,05$). In Group II (moxonidine + hydrochlorothiazide), target BP levels were achieved in 40% of the participants, with a decrease in SBP levels by $14,7$ mm Hg ($p<0,05$). DT was reduced by $9,4$ ms ($p<0,05$), E/A ratio increased by $0,1$ ($p<0,05$), while PWV, BMI, and GFR decreased by $1,3$ m/s ($p<0,05$), $0,8$ kg/m² ($p<0,05$), and $5,6$ ml/min/1,73 m² ($p<0,05$), respectively. In Group III (moxonidine + enalapril), 60% of the patients achieved target BP levels, and SBP levels were reduced by $21,1$ mm Hg ($p<0,05$). LVMML decreased by $5,1$ g/m² ($p<0,05$), Em av increased by $0,3$ cm/s ($p<0,05$),

while the respective reduction in PWV, WC, and BMI reached $1,1$ m/s ($p<0,05$), $1,8$ cm ($p<0,05$), and $0,5$ kg/m² ($p<0,05$). All three groups demonstrated a significant reduction in urine albumin levels.

Conclusion. The moxonidine-based combination therapy effectively reduced the levels of BP and urine albumin. The combination of moxonidine with amlodipine or enalapril improved cardiac structure and function, as well as renal excretory function. The combination of moxonidine and hydrochlorothiazide, however, negatively affected renal excretion. All three variants of combination therapy were metabolically neutral and demonstrated beneficial effects on visceral obesity.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, moxonidine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 36-46

В рекомендациях Европейского Общества Кардиологов, Европейского Общества по Артериальной Гипертензии 2007, Всероссийского Научного Общества Кардиологов 2010 метаболический синдром (МС) включен в стратификацию риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Наличие у больного с МС сопутствующей артериальной гипертензии (АГ) позволяет оценить риск как высокий и очень высокий даже при высоком нормальном артериальном давлении (АД). Согласно вышеперечисленным рекомендациям больным АГ высокого и очень высокого риска на старте лечения уже необходима терапия комбинацией препаратов [1]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2009 в выборе антигипертензивного препарата (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 целесообразно избегать.

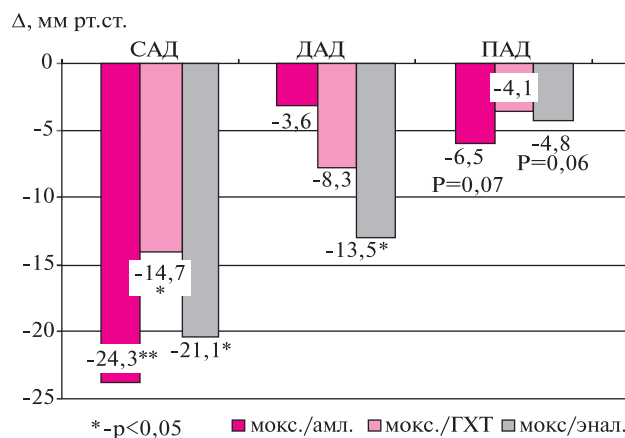
Одним из механизмов формирования АГ при МС является повышение активности симпатической нервной системы (СНС). Агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) нашли свое применение в лечении больных с МС и сахарным диабетом (СД) в связи с тем, что механизм действия этих препаратов заключается в снижении активации СНС, что в свою очередь приводит к уменьшению секреции норадреналина (НА), вазодилатации, а также в блокаде неблагоприятных эффектов ряда нейрогуморальных систем. Больным с МС эта группа препаратов показана также в связи с их способностью повышать чувствительность тканей к инсулину и улучшать показатели углеводного обмена.

Накоплено достаточно данных, подтверждающих неблагоприятное влияние гиперинсулинемии (ГИ) в условиях инсулинорезистентности (ИР) на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) и СНС [2,3]. Показано, что инсулин в больших количествах путем трасцитоза проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со специфическими

рецепторами нейронов дугообразного и паравентрикулярного ядер, оказывает влияние на нейрогуморальную систему, воздействующую в свою очередь на функционирование СНС. Происходит блокирование эффектов парасимпатической нервной системы. В то же время возбуждающие импульсы от дугообразного и паравентрикулярного ядер передаются на симпатические ядра, что приводит к активации СНС [4]. Это сопровождается повышенным выбросом адреналина из окончаний симпатических нервов. В конечном итоге происходит увеличение сердечного выброса, частоты сердечных сокращений (ЧСС), отмечаются снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР), спазм сосудов и повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) [2]

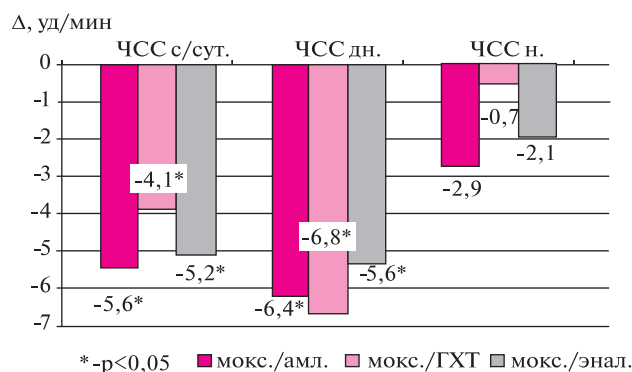
Активность СНС регулируется также α -адренорецепторами и имидазолиновыми рецепторами, располагающимися в росто-вентролатеральной области. Возбуждение α -рецепторов приводит к снижению тонуса СНС, уменьшению сосудистого сопротивления и снижению АД. Имидазолиновые рецепторы подразделяются на 3 типа: I_1 -рецепторы отвечают за снижение гиперактивности СНС и контроль АД, также при возбуждении этих рецепторов происходит уменьшение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах нефронов; I_2 -рецепторы отвечают за регуляцию высвобождения НА и адреналина из хромаффинных клеток, I_3 -рецепторы регулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы [5].

Высокая активность СНС стимулирует повышенную выработку в почках ренина и вызывает активацию всей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), причем это происходит независимо от внутрипочечной сенсорной системы, регулирующей секрецию ренина почками. Увеличение продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) под влиянием катехоламинов, стимулирует экспрессию ангиотензиногена в адипоцитах человека. На выходе развивается задержка натрия и воды, рост ОПСС и повышение в конечном итоге АД. Ангиотензин II (АП II),



Примечание: ПАД – пульсовое АД.

Рис. 1 Динамика САД, ДАД и ПАД на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.



Примечание: с/сут. – среднесуточная, д – дневная, н – ночная.

Рис. 2 Динамика среднесуточной, дневной и ночной ЧСС на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

в свою очередь, усиливает выброс на в окончаниях симпатических нервов и реактивность адренорецепторов, вызывая повышение активности СНС наряду с другими гормональными факторами [6].

Дезадаптивное ремоделирование органов и тканей при АГ и МС обусловлено функционированием локальной, или тканевой, РААС, которая представлена в органах-мишенях, прежде всего в сердце, почках, мозге, сосудах, периферической мускулатуре. Воздействие основного эффектора РААС, а именно АП II, на ангиотензиновые рецепторы первого типа (AT_1), стимулирует пролиферацию клеток и процессы ремоделирования. Рядом исследователей была подтверждена высокая распространенность поражения органов-мишеней (ПОМ) и корреляция различных проявлений ПОМ между собой у пациентов с МС [7,8].

В литературе имеется достаточное количество данных о влиянии моксонидина, назначаемого в качестве монотерапии, на все проявления МС, в т.ч. на выраженность висцерального ожирения (ВО), ГИ, гиперлептинемии, адипонектинемии,

показатели липидного и углеводного обменов, а также на ПОМ [9]. Однако в доступной литературе отсутствуют работы, посвященные изучению эффективности комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС. В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка эффективности терапии комбинациями АИР моксонидина с антагонистом кальция (АК) амлодипином, тиазидным диуретиком (ТД) гидрохлортиазидом (ГХТ) и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эналаприлом в отношении показателей лабораторно-клинического статуса, структурно-функционального состояния левых отделов сердца, ригидности аорты и функции почек у больных с МС и АГ 1-2 ст.

Материал и методы

После предварительного скрининга в исследование были включены 60 пациентов с МС и АГ 1-2 ст. [10]. 92% пациентов ранее получали антигипертензивную терапию (АГТ). Предшествующее лечение представляло собой в 62% случаев монотерапию, 30% больных получали комбинированную АГТ и 8% пациентов были без лечения. Методом конвертов они были рандомизированы на 3 группы (гр.) по 20 человек. Пациентам I гр. назначался моксонидин (Физиотенз®, Эбботт Лэбораториз, Франция) (0,2-0,4 мг/сут.) в комбинации с амлодипином (5-10 мг/сут.), пациентам II гр. – моксонидин (0,2-0,4 мг/сут.) в комбинации с ГХТ (12,5 мг), пациентам III гр. – моксонидин (0,2-0,4 мг/сут.) в комбинации с эналаприлом (10-20 мг/сут.). Ранее не леченым пациентам назначалась какая-либо из комбинаций моксонидина, а пациентам, ранее получавшим АГТ, но не достигшим целевого уровня АД, без предшествующего периода отмывки производилась ее замена на одну из комбинаций. Допускалась предшествующая терапия статинами и фибратами, если ее продолжительность составляла не менее 6 мес. до момента включения пациента в исследование. В течение 24 нед. наблюдения она оставалась неизменной.

Всем пациентам исходно и на фоне 24-недельной комбинированной АГТ измеряли массу тела (МТ) с последующим расчетом индекса МТ (ИМТ) по формуле Кеттле, окружность талии (ОТ), определяли показатели липидного и пуринового обменов, тест толерантности к глюкозе (ТТГ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, содержание альбумина в моче. Из инструментальных методов исследования исходно и на фоне 24-недельной терапии проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с определением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индексированной к идеальной площади поверхности тела, относительной толщины стенок, размеров левого предсердия (ЛП), параметров диастолической функции ЛЖ, в т.ч. с использованием метода тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД),

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика гр. пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

Показатель	I гр. мокс.+амл. (n=20)	II гр. мокс.+ГХТ (n=20)	III гр. мокс.+энал. (n=20)
возраст (лет)	54,1±7,2	52,7±8,2	56,2±7,6
пол (м/ж, %)	35/65	40/60	35/65
ОТ (см)	104,2±14,2	105,4±12,8	106,35±19,4
ИМТ (кг/м ²)	34,7±7,1	33,8±7,4	32,8±7,1
САД (мм рт.ст.)	149,4±14,2	151,7±12,8	154,2±12,5
ДАД (мм рт.ст.)	88,2±8,1	92,6±9,9	90,1±8,5
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,9±0,6	4,1±0,9	3,7±0,8
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,4±0,4	1,2±0,3	1,3±0,3
ТГ (ммоль/л)	1,9±1,1	1,9±1,2	1,9±1,4
глюкоза натощак (ммоль/л)	5,9±0,8	6,1±0,8	5,8±0,7
глюкоза постпранд. (ммоль/л)	7,9±2,7	7,9±2,6	7,9±2,2

определение показателей ригидности аорты с расчетом СПВ на сегменте от нисходящей аорты до бифуркации и индекса жесткости β восходящей аорты.

Доля мужчин составила 33% (n=20), женщин – 67% (n=40). Средний возраст пациентов – 54,36±8,37 года. Три гр. пациентов были сопоставимы друг с другом по таким показателям, как ИМТ, ОТ, возраст, пол, уровни общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности (ОХС, ЛНП, ЛВП), глюкозы натощак и постпрандиальной (таблица 1). Также гр. были сопоставимы по терапии, проводимой до включения пациентов в исследование.

Результаты

У всех больных было выявлено висцеральное ожирение (Ож) – ОТ у мужчин в среднем составила 106,9±14,4см, у женщин – 103,5±15,0 см. Средняя МТ и ИМТ были 100,0±12,1 кг и 34,6±6,7 кг/м², соответственно. Избыточная МИ (ИзМТ) была отмечена у 18 (30%) пациентов, Ож 1 ст. – у 21 (35%), Ож 2 ст. – у 12 (20%), Ож 3 ст. – у 9 (15%) пациентов.

При оценке параметров структурного ремоделирования сердца гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) была у 75% пациентов. При этом у 35% (n=21) пациентов диагностирована концентрическая ГЛЖ, а у 40% (n=24) – эксцентрическая ГЛЖ. У 7% (n=4) больных имелись признаки концентрического ремоделирования ЛЖ. Увеличение индексированного объема ЛП выявлено у 30% (n=18) больных.

Диастолическая дисфункция (ДД) определена у значительной доли пациентов с МС и АГ. Патологические значения соотношения Е/А зафиксированы у 40% (n=24) пациентов, повышенные значения IVRT – у 62% (n=37), DT – у 40% (n=24). Более чувствительны в плане выявления ДД оказались показатели, определяемые с помощью методики ТМД: по данным ТМД ДД обнаружена у 92% (n=55) больных, включенных в исследование. В таблице 2 отражены значения основных параметров структурно-функционального состояния

Таблица 2

Характеристика структурно-функционального состояния сердца у пациентов с МС и АГ 1-2 ст. до начала лечения

Показатель	M±Std
ИММЛЖ (ASE) (г/м ²)	141,8±41,4
ИММЛЖ (“площадь/длина”) (г/м ²)	110,2±24,3
V ЛП/ППТ (мл/м ²)	36,7±13,17
E/A	1,0±0,3
IVRT (мс)	104,5±11,4
DT (мс)	220,9±21,3
Em sept. (см/сек)	7,8±2,1
E/Em sept.	9,9±2,7
Em lat. (см/сек)	8,4±2,5
E/Em lat.	8,9±2,7
Em av. (см/сек)	8,1±2,1
E/Em av.	9,4±2,3

Таблица 3

Характеристика показателей, отражающих ригидность аорты и функцию почек, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст. до начала терапии

Показатель	M±Std
СПВ (м/сек)	9,9±3,2
β	8,6±4,0
СКФ/1,73м ² (мл/мин/1,73м ²)	96,9±21,1
МАУ (г/л)	10,2±7,2

Примечание: * p<0,05. ПАД – пульсовое АД.

сердца у пациентов с МС и АГ 1-2 ст. на момент начала исследования.

Характерной для пациентов с МС и АГ по данным первичного обследования оказалась повышенная ригидность аорты. Увеличение СПВ на сегменте от нисходящей аорты до бифуркации отмечено у 100% пациентов.

Микроальбуминурия (МАУ) имела место у 16 (27%) больных; значительная доля – 47% (n=28), приходится на пациентов с гиперфилтрацией, у которых СКФ > 110 мл/мин/1,73м².

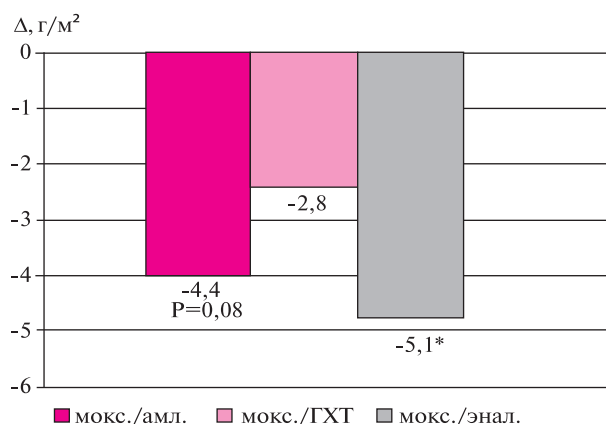


Рис. 3 Динамика ИММЛЖ на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

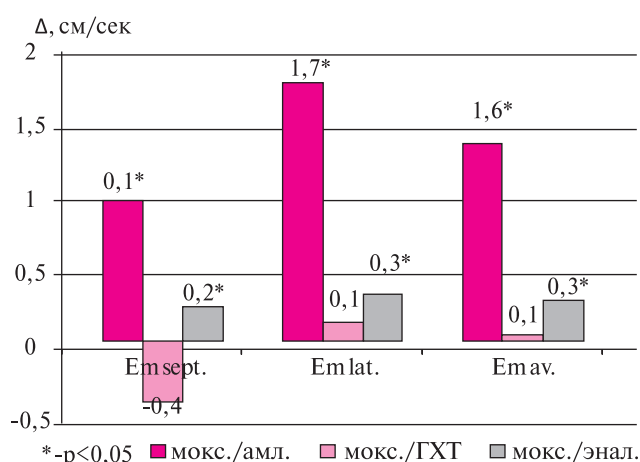


Рис. 4 Динамика амплитуды пика Em на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

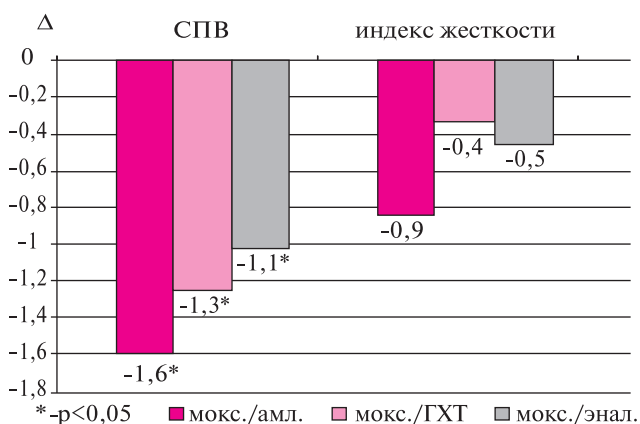


Рис. 5 Динамика показателей, отражающих ригидность аорты, СПВ (м/с) и индекса жесткости β, на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

27% (n=16) и 25% (n=15) составили больные с нормофилтацией (СКФ 90-110мл/мин/1,73м²) и гипофилтацией (СКФ < 90мл/мин/1,73м²) соответственно.

Данные, отражающие исходное состояние функции почек и ригидность аорты, представлены в таблице 3.

На фоне 24-недельной комбинированной терапии, основанной на моксонидине, во всех 3 гр. была зарегистрирована достоверная динамика снижения систолического АД (САД). В I гр. среднесуточное САД снизилось со $143,9 \pm 14,6$ до $124,6 \pm 10,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), во II гр. — со $142,5 \pm 12,5$ до $135,8 \pm 11,2$ ($p < 0,05$), в III гр. со $143,2 \pm 11,8$ до $128,2 \pm 10,9$ ($p < 0,001$). Среднесуточное диастолическое АД (ДАД) достоверно снижалось только у пациентов III гр.: с $83,1 \pm 7,6$ до $79,6 \pm 4,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). В I и II гр. исходный уровень ДАД составил $86,8 \pm 6,2$ и $84,7 \pm 9,3$, соответственно, снизившись в дальнейшем до $84,2 \pm 6,1$ и $79,5 \pm 8,2$, соответственно ($p > 0,05$) (рисунок 1). Целевого уровня АД по данным СМАД в I гр. достигли 70% пациентов, во II — 40%, в III — 60%.

Во всех 3 гр. было отмечено достоверное снижение среднесуточной ЧСС, причем эта динамика формировалась за счет снижения ЧСС в дневные часы, в то время как в ночное время значимой динамики ЧСС выявлено не было. У пациентов I гр. среднесуточная и дневная ЧСС снизились с $75,5 \pm 9,6$ до $70,0$ уд/мин ($p < 0,05$) и с $78,7 \pm 9,6$ до $72,3 \pm 6,5$ уд/мин ($p < 0,05$), соответственно; у пациентов II гр. — с $75,2 \pm 9$ уд/мин до $73,1 \pm 7,6$ уд/мин ($p < 0,05$) и с $80,7 \pm 10$ до $76,9 \pm 8,9$ ($p < 0,05$), соответственно; у пациентов III гр. — с $81,7 \pm 12,1$ до $77,5 \pm 9,7$ ($p < 0,05$) и с $85,1 \pm 12$ до $82,6 \pm 9,2$ уд/мин ($p < 0,05$), соответственно (рисунок 2).

На фоне 24 нед. терапии в III гр. была отмечена достоверная динамика уменьшения ИММЛЖ, рассчитанного по формуле ASE. Он снизился со $121,5 \pm 30,8$ г/м² до $116,4 \pm 29,8$ ($p < 0,05$). В I гр. отмечалась тенденция к снижению ИММЛЖ: со $123,8 \pm 38$ г/м² до $119,4 \pm 36,4$ г/м² ($p = 0,09$) у пациентов II гр. значимой динамики ИММЛЖ выявлено не было: до лечения ИММЛЖ составила $123,68 \pm 22,66$ г/м², на фоне 24 нед. терапии — $120,91 \pm 21,45$ г/м² (рисунок 3).

Наибольшее улучшение показателей, отражающих состояние диастолической функции, отмечено в гр. пациентов, получавших моксонидин в комбинации с амлодипином. Достоверно улучшались параметры трансмитрального потока: соотношение пиков E/A повышалось с $1,0 \pm 0,4$ до $1,4 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), DT снижалось с $219,5 \pm 21,5$ мс до $208,9 \pm 16,2$ мс ($p < 0,05$). IVRT ЛЖ менялось несущественно: со $104,8 \pm 14,9$ до $97,9 \pm 14,0$ мс ($p > 0,05$). По данным ТМД увеличилась амплитуда пика Em sept. с $8,1 \pm 2,2$ до $9,1 \pm 3,3$ м/с ($p < 0,05$), пика Em lat. ЛЖ с $8,7 \pm 3,0$ до $10,4 \pm 2,4$ м/с ($p < 0,05$) (рисунок 4), уменьшились соотношения пиков E/Em sept. с $10,2 \pm 1,8$ до $8,9 \pm 2,8$ ($p < 0,05$), E/Em lat. с $9,0 \pm 2,8$ до $8,4 \pm 1,5$. Усредненные

показатели Em average (Em av.) и E/Em average (E/Em av.) менялись аналогичным образом: Em av. повышался с $8,4 \pm 2,4$ до $9,7 \pm 2,5$ м/с ($p < 0,05$) (рисунок 4), E/Em av. снижался с $9,3 \pm 1,8$ до $8,5 \pm 1,5$ ($p < 0,05$).

В гр. пациентов, получавших моксонидин в комбинации с ГХТ, из всех параметров диастолической функции достоверная динамика была зарегистрирована только для DT: величина этого показателя уменьшалась с $225,4 \pm 16,1$ до $106,8 \pm 1$ мс, на $9,4 \pm 12,8$ мс ($p < 0,05$), E/A и IVRT менялись недостоверно: с $1 \pm 0,3$ до $1,11 \pm 0,35$ и со $105,21 \pm 8,17$ до $99,47 \pm 8,6$ мс, соответственно ($p > 0,05$). Существенной динамики не было выявлено также и по данным ТМД: Em sept., Em lat., Em av., E/Em sept., E/Em lat., E/Em av. исходно составили $8,0 \pm 2,0$ см/сек, $8,7 \pm 2,1$ см/сек, $8,1 \pm 1,8$ см/сек, $9,7 \pm 2,4$, $9,0 \pm 2,7$, $9,2 \pm 2,2$, а по истечении 24 нед. терапии – $7,6 \pm 1,6$ см/сек, $8,8 \pm 2,0$ см/сек, $8,2 \pm 1,4$ см/сек, $9,9 \pm 2,6$, $8,8 \pm 2,3$, $9,1 \pm 2,2$, соответственно ($p > 0,05$) (рисунок 4).

В III гр. достоверно улучшались такие параметры трансмитрального потока как DT и IVRT: с $221,3 \pm 23,6$ до $212,1 \pm 20,6$ мс ($p < 0,05$) и со $103,7 \pm 11,2$ до $97,7 \pm 11,3$ ($p < 0,05$), соответственно, отмечалась тенденция к повышению E/A – с $1,0 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,2$ ($p = 0,09$). По данным ТМД была выявлена положительная динамика практически всех показателей. Em sept. повысился с $7,2 \pm 1,8$ до $7,4 \pm 1,5$ м/с ($p < 0,05$), Em lat. с $8,0 \pm 2,38$ до $8,3 \pm 1,9$ м/с ($p < 0,05$), соотношение E/Em sept. уменьшилось с $10,9 \pm 2,2$ до $10,7 \pm 2,4$, E/Em lat. с $9,9 \pm 2,5$ до $9,7 \pm 2,4$ ($p < 0,05$). Усредненные показатели Em av. и E/Em av. составили на момент начала исследования $7,6 \pm 2,0$ м/с и $10,22 \pm 2,05$, соответственно, а по прошествии 24 нед. терапии – $7,9 \pm 1,4$ ($p < 0,05$) и $10,0$, соответственно (рисунок 4).

В I гр. пациентов СПВ уменьшилась с $11,3 \pm 4,6$ м/с до $8,8 \pm 2,8$ м/с ($p < 0,05$), во II – с $10,1 \pm 2,3$ до $8,6 \pm 2,3$ ($p < 0,05$) в III – с $9,7 \pm 2,8$ до $8,2 \pm 2,4$ ($p < 0,05$). Динамика индекса жесткости β восходящего отдела аорты не достигла статистической достоверности ни в одной из гр. Исходно значение индекса жесткости β составило в I гр. $9,3 \pm 6,0$, во II гр. – $8,9 \pm 1,3$, в III гр. – $10,0 \pm 6,3$, а через 24 нед. терапии $7,7 \pm 4,4$, $8,2 \pm 1,1$ и $9,7 \pm 5,0$, соответственно ($p > 0,05$) (рисунок 5).

У пациентов всех трех гр. было отмечено достоверное уменьшение содержания альбумина в моче. В I гр. оно снизилось с $12,4 \pm 10,1$ мг/л до $8 \pm 9,3$ мг/л ($p < 0,05$), во II гр. – с $10,7 \pm 9,0$ мг/л до $7,6 \pm 8,5$ мг/л ($p < 0,05$), в III – с $9,6 \pm 7,02$ мг/л до $7,2 \pm 6,6$ мг/л ($p < 0,05$) (рисунок 6).

СКФ (MDRD) достоверно снижалась только у пациентов, получавших моксонидин в комбинации с ГХТ: с $100,1 \pm 20,2$ до $94,5 \pm 20,3$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$). Это нашло отражение в увеличении числа пациентов с гипофильтрацией за счет уменьшения числа пациентов с нормальными значениями СКФ:

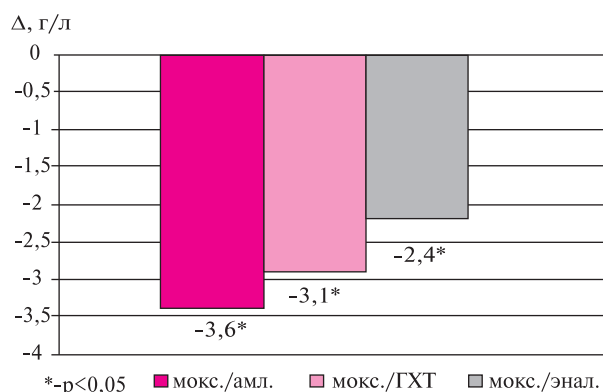


Рис. 6 Динамика содержания альбумина в моче на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

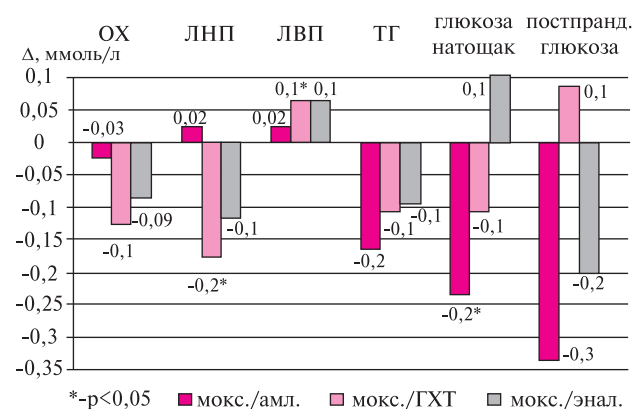


Рис. 7 Динамика показателей липидного и углеводного обменов на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

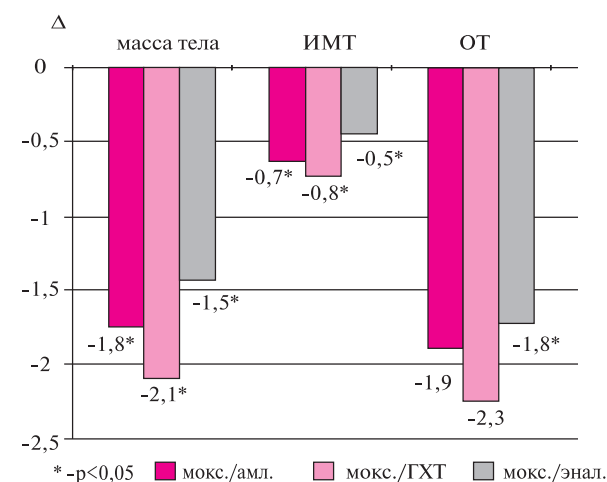


Рис. 8 Динамика МТ, ИМТ и ОТ на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

оно возросло с 20% до 30%. В двух других гр. соотношение долей пациентов с различным состоянием экскреторной функции почек на фоне проводимой терапии также менялось. В I гр. при неизменном количестве пациентов со сниженными значениями СКФ доля пациентов с нормофильтрацией возросла

с 30% до 45% за счет уменьшения доли пациентов с гиперфильтрацией, в III гр. доля пациентов с гиперфильтрацией уменьшилась с 50% до 40%, при этом наблюдалось как увеличение доли пациентов с нормальными значениями СКФ с 25% до 30%, так и увеличение доли пациентов со сниженными значениями СКФ с 25% до 30%. Исходные значения СКФ (MDRD) в I и III гр. составили $99,7 \pm 15,83$ и $95,73 \pm 22,4$, соответственно, а через 24 нед. терапии — $99,19 \pm 16,87$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и $94,74 \pm 28,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ($p > 0,05$).

При анализе динамики показателей липидного, пуринового и углеводного обменов отмечено, что в гр. пациентов, получавших моксонидин в комбинации с амлодипином достоверно снизилось содержание глюкозы натощак. До начала терапии ее уровень составил $5,9 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,05$), а по прошествии 24 нед. терапии — $5,7 \pm 0,6$ ммоль/л. Остальные показатели углеводного и липидного обменов у пациентов данной гр. не показали существенной динамики. Уровень постпрандиальной глюкозы — изменился с $7,49 \pm 1,88$ до $7,15 \pm 2,15$ ммоль/л, ОХС — с $5,7 \pm 0,81$ ммоль/л до $5,73 \pm 1,03$ ммоль/л, ТГ — с $1,96 \pm 1,25$ до $1,79 \pm 0,82$ ммоль/л, ХС ЛНП — с $3,57 \pm 0,76$ до $3,58 \pm 0,94$ ммоль/л, ХС ЛВП — с $1,33 \pm 0,37$ ммоль/л до $1,36 \pm 0,32$ ммоль/л, соответственно (рисунок 7).

При лечении моксонидином и ГХТ достоверной динамики уровня глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы выявлено не было: исходный уровень показателей углеводного обмена составил $5,86 \pm 0,77$ и $7,79 \pm 2,79$, соответственно, а через 24 нед. терапии — $5,76 \pm 0,63$ ммоль/л ($p > 0,05$) и $7,87 \pm 2,48$ ммоль/л, соответственно ($p > 0,05$). В этой гр. достоверно улучшились такие показатели, как ХС ЛНП и ХС ЛВП: отмечалось снижение ХС ЛНП с $3,7 \pm 0,8$ ммоль/л до $3,5 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$) и повышение ХС ЛВП с $1,3 \pm 0,2$ ммоль/л до $1,4 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровни ОХС и ТГ снижались недостоверно: с $5,89 \pm 0,87$ ммоль/л до $5,75 \pm 1,1$ ммоль/л ($p > 0,05$) и $1,73 \pm 0,56$ ммоль/л до $1,63 \pm 0,55$ ммоль/л ($p > 0,05$), соответственно (рисунок 7).

У пациентов III гр. показатели липидного и углеводного обменов значимо не менялись: на момент начала наблюдения уровень глюкозы натощак и после углеводной нагрузки составил $5,87 \pm 1,03$ и $8,64 \pm 2,71$ ммоль/л, соответственно, а по истечении 24 нед. терапии — $5,97 \pm 0,96$ ммоль/л ($p > 0,05$) и $8,44 \pm 2,65$ ммоль/л ($p > 0,05$), соответственно. На фоне терапии моксонидином в комбинации с эналаприлом отмечалось статистически недостоверное улучшение всех показателей липидного обмена. Уровень ОХС снизился с $5,95 \pm 0,93$ до $5,86 \pm 1,1$ ммоль/л ($p > 0,05$), ТГ с $2,1 \pm 1,61$ до $2 \pm 1,26$ ммоль/л ($p > 0,05$), ХС ЛНП с $4,06 \pm 0,8$ до $3,91 \pm 0,7$ ммоль/л ($p > 0,05$), а ХС

ЛВП повысился с $1,32 \pm 0,28$ до $1,38 \pm 0,26$ ммоль/л ($p > 0,05$) (рисунок 7).

Уровень мочевой кислоты (МК) ни в одной из гр. пациентов не показал значимой динамики: в I гр. уровень МК снижался с $306,2 \pm 94,94$ мкмоль/л до $286,0 \pm 75,6$ мкмоль/л ($p > 0,05$), во II гр. — с $334,4 \pm 55,4$ мкмоль/л до $315,2 \pm 48,9$ мкмоль/л ($p > 0,05$), в III гр. — с $321,3 \pm 86,5$ до $313,9 \pm 69,1$ мкмоль/л ($p > 0,05$).

Во всех трех гр. была зарегистрирована достоверная динамика снижения МТ и ИМТ. В I гр. МТ и ИМТ снизились по сравнению с исходными значениями в среднем с $90,3 \pm 21,3$ кг до $88,6 \pm 21,4$ кг ($p < 0,05$) и с $38,5 \pm 6,4$ кг/ м^2 до $37,8 \pm 6,3$ кг/ м^2 ($p < 0,05$), соответственно, во II — со $104,5 \pm 17,6$ до $102,3 \pm 17,9$ ($p < 0,05$) и с $38,5 \pm 6,2$ до $37,8 \pm 6,3$, соответственно ($p < 0,05$), в III — с $90,4 \pm 17,5$ до $88,9 \pm 16,5$ ($p < 0,05$) и с $33,2 \pm 5,9$ до $32,7 \pm 5,9$ ($p < 0,05$), соответственно. ОТ достоверно уменьшилась только в гр. пациентов, получавших моксонидин в комбинации с эналаприлом: со $105,8 \pm 15,5$ до $103,6 \pm 14,3$ ($p < 0,05$) (рисунок 8).

На фоне 24 нед. терапии комбинациями моксонидина с амлодипином, ГХТ и эналаприлом возникновение такого побочного эффекта (ПЭ) как сухость во рту было отмечено у 10% пациентов I гр. ($n=2$), у 15% ($n=3$) пациентов II гр. и у 10% ($n=2$) пациентов III гр. В I гр. был зарегистрирован один случай (5%) появления отеков лодыжек. Ни у одного пациента возникновение ПЭ не потребовало отмены терапии.

Обсуждение

В настоящем исследовании применение моксонидина (Физиотенз®, Эбботт Лэбораториз, Франция) в комбинации с амлодипином, ГХТ, эналаприлом показало позитивное влияние на выраженность ВО. Наибольшая эффективность комбинации с ГХТ в отношении динамики МТ и ОТ скорее объясняется снижением гиперволемии на фоне применения мочегонного препарата. Эффективность самого моксонидина в отношении выраженности ВО объясняется его способностью повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и, следовательно, приводить к уменьшению выраженности ГИ.

Комбинации Физиотенза с амлодипином, ГХТ и эналаприлом показали хорошую антигипертензивную эффективность. Целевого уровня достигли 70% пациентов I гр., 40% пациентов II гр. и 60% пациентов III гр. Результаты исследования согласуются с результатами проведенного ранее крупного, международного исследования TOPIC (Treatment of Physiotens in Combination), которое было посвящено изучению эффективности моксонидина, применяемого в комбинациях с амлодипином, ГХТ и эналаприлом и в виде монотерапии у пациентов с АГ. Это исследование показало наибольшую антигипертензивную эффективность

терапии моксонидином в комбинации с амлодипином, в то время как комбинация с ГХТ, оказала наименьшее антигипертензивное действие [11].

Существуют данные, подтверждающие сопоставимость антигипертензивной эффективности моксонидина и препаратов других групп: АК, диуретиков, ИАПФ [12-14].

Механизмы, лежащие в основе антигипертензивного эффекта моксонидина, описаны во многих работах. Значительная их часть посвящена изучению влияния моксонидина на гиперсимпатикотонию на фоне ИР [12]. Причем описана роль СНС как в центральных структурах, так и на периферии, в частности в почечной ткани [15]. Почечная гиперсимпатикотония усиливает задержку натрия, жидкости, изменяет почечную гемодинамику, увеличивает выделение ренина, приводя в результате к повышению АД. АИР, снижая центральную гиперсимпатикотонию, способны уменьшить, кроме того, активность почечной РААС (по данным оценки показателей ренина и АТ II) и привести к снижению ИР.

В пользу снижения гиперсимпатикотонии на фоне лечения различными комбинациями моксонидина свидетельствуют результаты настоящего исследования, показавшие достоверное снижение ЧСС во всех трех гр. лечения. Причем оказалось, что снижение ЧСС максимально выражено в дневные часы, когда имеет место наибольшая активность СНС. Это объясняется симпатолитическим эффектом моксонидина.

Описанная в работе метаболическая нейтральность комбинированной терапии, основанной на моксонидине, во многом объясняется его способностью снижать ИР [5,16,17]. В литературе также есть данные, свидетельствующие о метаболической нейтральности амлодипина и эналаприла. Что касается ТД, в ряде исследований показана их способность оказывать негативное влияние и на липидный обмен [2]. При этом необходимо отметить, что неблагоприятное действие диуретиков на углеводный, липидный и пуриновый обмены проявляется при назначении их в относительно больших дозировках, эквивалентных 25-50 мг ГХТ. Было показано, что терапия моксонидином в комбинации с ГХТ привела к достоверному улучшению таких показателей как ЛНП и ЛВП, что можно объяснить как позитивным влиянием самого моксонидина, так и применением ГХТ в низкой дозировке.

Было продемонстрировано влияние комбинированной терапии, основанной на моксонидине, на параметры структурно-функционального ремоделирования сердца. Показано, что применение комбинации моксонидина с амлодипином в значительной мере отразилось на состоянии диастолической функции: динамика ее улучшения была максимальной в сравнении с другими гр. При этом также

отмечалась тенденция к снижению ИММЛЖ. На фоне терапии моксонидином в комбинации с эналаприлом наоборот, было зарегистрировано значимое снижение ИММЛЖ, в то время как диастолическая функция улучшалась достоверно, но не столь ощутимо, как в I гр. У пациентов III гр. значимой динамики не было выявлено ни в отношении регрессии ГЛЖ, ни в отношении уменьшения выраженности ДД.

Различия в динамике показателей структурно-функционального состояния сердца объясняются влиянием использованных комбинаций моксонидина на различные механизмы ремоделирования. Известно, важную роль в становлении и прогрессировании ГЛЖ играют гемодинамические: перегрузка ЛЖ давлением и объемом при Ож, снижение податливости крупных артерий, и нейрогуморальные механизмы: прямые и косвенные стимулирующие рост влияния норадреналина и АТII на кардиомиоциты (КМЦ), усиление процессов фибрирования миокарда под влиянием АТII и альдостерона [18].

Более мощный сосудорасширяющий эффект амлодипина сказывается на снижении постнагрузки на миокард ЛЖ. Этому влиянию амлодипина на состояние сосудистого русла находится отражение и в более выраженном улучшении эластических свойств аорты, полученное в работе. Причем необходимо отметить, что снижение ОПСС на фоне применения амлодипина развивается в короткие сроки. Тем быстрее в ответ на терапию улучшается функциональное состояние органов-мишеней, в данном случае сердца. И уже на более поздних сроках наблюдения применение амлодипина способно привести к регрессу ГЛЖ за счет длительного и стабильного антигипертензивного эффекта. Результаты ряда исследований показывают, что амлодипин сравним с ИАПФ по своему влиянию на регресс ГЛЖ наряду с ИАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА). В исследовании TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study), в котором принимали участие пациенты с АГ, наибольшее снижение ИММЛЖ было отмечено в гр. больных, лечившихся амлодипином. Но необходимо отметить, что наблюдение за больными продолжалось в течение 4 лет [19]. Возможно, не столь выраженная динамика снижения ИММЛЖ у пациентов, находившихся на терапии моксонидином и амлодипином в настоящем исследовании, находит объяснение именно в недостаточной продолжительности наблюдения.

На фоне терапии моксонидином в комбинации с эналаприлом происходит блокада эффектов РААС, как циркулирующей, что сказывается на краткосрочном снижении ОПСС, так и тканевой. Именно влияние на активность тканевой РААС играет роль в органопroteкции, характерной

для ИАПФ. Она реализуется благодаря снижению выработки и блокаде конечных эффектов АПГ, альдостерона, ренина. Влияние ИАПФ на регресс ГЛЖ хорошо изучено. В эксперименте на лабораторных животных показано, что механизмы регрессии ГЛЖ на фоне применения ИАПФ включают в себя снижение массы КМЦ, уменьшение выраженности гиперплазии фибробластов и содержания коллагена [20].

При этом необходимо отметить, что блокада РААС, помимо ИАПФ, характерна и для АГП центрального действия, а именно для АИР. Она обусловлена нивелированием эффектов СНС. В случае комбинирования препаратов, блокирующих РААС, с препаратами, блокирующими СНС, можно судить о взаимном потенцировании их эффектов, в частности, в отношении тканевой РААС. Результаты исследования на лабораторных моделях продемонстрировали механизм реализации кардиопротективных эффектов моксонидина: они проявляются в снижении содержания дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в миокарде, с одной стороны за счет уменьшения интенсивности процессов ее синтеза, с другой — за счет усиления ее фрагментации [21].

В настоящей работе, к сожалению, не было отмечено существенной динамики ЭхоКГ картины в III гр. пациентов. Объяснить это можно недостаточной эффективностью ГХТ, как второго компонента терапии, с точки зрения отсутствия у него способности влиять на основные патогенетические механизмы формирования ГЛЖ и ДД, а также наименее выраженной антигипертензивной эффективностью данной комбинации препаратов.

Было продемонстрировано уменьшение жесткости аорты по данным определения СПВ на сегменте от нисходящей аорты до бифуркации во всех 3 гр. терапии. В то же время, достоверной динамики индекса жесткости β , рассчитанного для восходящей аорты, получено не было. Снижение СПВ объясняли антигипертензивным эффектом проводимой терапии, т.к. СПВ во многом определяется уровнем АД, а отсутствие значимой динамики индекса жесткости β — недостаточной выраженностью регресса процессов ремоделирования стенки аорты, заключающихся в избыточном накоплении коллагена, недостатке эластина и — в ряде случаев — кальцинозе. Возможная причина этого состоит в недостаточном сроке наблюдения за пациентами.

Продemonстрированная в работе динамика улучшения эластических свойств аорты может быть обусловлена действием основного препарата — моксонидина. С одной стороны его позитивное влияние на состояние сосудистой стенки связано с возможным уменьшением выраженности ИР и ГИ, которые ассоциируются с повышением жесткости артерий на фоне Ож, в т.ч. у молодых и относительно

здоровых лиц [22]. Вторым механизмом улучшения показателей жесткости аорты на фоне терапии моксонидином является его собственно антигипертензивный эффект, а также блокада эффектов РААС, опосредованная снижением активности СНС. В ряде клинических исследований представлены свидетельства снижения артериальной жесткости на фоне терапии отдельных препаратов других гр.: ИАПФ, АК, БРА, диуретиков [23].

На фоне комбинированной АГТ отмечалось достоверное снижение содержания альбумина в моче, наблюдавшееся в т.ч. в гр. пациентов, получавших моксонидин в комбинации с ГХТ, для которого описано неблагоприятное влияние на состояние фильтрационной функции почек. С одной стороны, это объясняется собственно антигипертензивным действием применяемых комбинаций препаратов и снижением системного АД, с другой стороны, может быть объяснено снижением МТ пациентов. Второй механизм особенно вероятен в свете литературных данных, свидетельствующих об уменьшении выраженности МАУ на фоне снижения МТ. Патогенетическое объяснение этого факта кроется в повышении чувствительности к инсулину, снижении ГИ, продукции таких адипокинов, как лептин, снижении активации РААС, повышении продукции адипонектина, обладающего антипротеинурическими и нефропротективными свойствами [24,25]. Таким образом, полученное снижение содержания альбумина в моче, возможно, связано с уменьшением выраженности ГИ на фоне применения моксонидина.

На фоне проводимой терапии моксонидином в комбинации с амлодипином и эналаприлом не было получено достоверной динамики СКФ в целом по гр. Однако в обеих гр. отмечалось уменьшение доли пациентов с признаками гиперфильтрации. Ранее уже была показана способность моксонидина, назначаемого при монотерапии, снижать СКФ, причем преимущественно у пациентов с гиперфильтрацией [26]. Причина этого состоит в способности моксонидина блокировать эффекты внутрипочечной РААС. Для эналаприла снижение СКФ вполне объяснимо с той точки зрения, что местом приложения его действия является эфферентная артериола, и, следовательно, конечным эффектом становится снижение внутриклубочкового давления с последующим снижением фильтрации. Для амлодипина свойственно, наоборот, вазодилатирующее влияние на афферентную артериолу при сохранении интактным тонуса эфферентной артериолы. Это вызывает повышение внутриклубочкового давления и усугубление внутриклубочковой гипертензии [27]. Тем не менее, в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to

prevent Heart Attack Trial) амлодипин в плане нефропротекции оказался эффективнее, чем ИАПФ и диуретики [28].

В гр. пациентов, получавших моксонидин в комбинации с ГХТ, динамика снижения СКФ носила достоверный характер. Причем это отразилось на увеличении доли пациентов с гипофильтрацией за счет уменьшения количества пациентов с нормальными значениями СКФ. Этот неблагоприятный эффект ГХТ в отношении экскреторной функции почек описан в литературе и связан, по-видимому, с выраженным снижением почечного кровотока.

Заключение

Выполненное исследование показало, что для пациентов с МС и АГ характерно ПОМ, как структурно-функциональное ремоделирование сердца, повышение ригидности аорты, различные варианты нарушения функции почек — нарушение экскреторной функции почек с формированием на ранних стадиях гиперфильтрации и МАУ.

Терапия комбинациями моксонидина с амлодипином, ГХТ и эналаприлом показала метаболическую нейтральность и эффективность в плане снижения АД и улучшения показателей ригидности аорты. Лечение пациентов с МС и АГ комбинациями моксонидина с амлодипином и эналаприлом сопровождалось улучшением параметров структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца. Применение комбинации моксонидина с амлодипином и эналаприлом благоприятно отразилось на показателях функции почек, в то время как совместное применение

моксонидина с ГХТ привело к ухудшению экскреторной функции почек.

Выводы

Для пациентов с МС и АГ 1-2 ст. характерна высокая частота ГЛЖ, ДД, повышенной ригидности аорты; обнаружено, что значительную долю составляют пациенты с признаками почечной гиперфильтрации.

Наиболее выраженный антигипертензивный эффект был отмечен у пациентов с МС и АГ 1-2 ст., получавших моксонидин в комбинации с амлодипином и эналаприлом.

На фоне комбинированной терапии у пациентов с МС и АГ 1-2 ст. отмечалось улучшение показателей, отражающих структурно-функциональное ремоделирование левых отделов сердца.

Комбинации моксонидина с амлодипином/ГХТ/эналаприлом в лечении пациентов с МС и АГ 1-2 ст. показали себя как метаболически нейтральные в отношении показателей углеводного, липидного и пуринового обменов.

На фоне применения комбинаций моксонидина с амлодипином/ГХТ/эналаприлом было отмечено значимое снижение содержания альбумина в моче у пациентов с МС и АГ 1-2 ст. В гр. пациентов, находившихся на терапии моксонидином в комбинации с ГХТ, было также зарегистрировано значимое снижение СКФ, которое неблагоприятно отразилось на экскреторной функции почек.

На фоне применения комбинаций моксонидина с амлодипином/ГХТ/эналаприлом у пациентов с МС и АГ 1-2 ст. отмечено уменьшение выраженности ВО.

Литература

1. Section of arterial hypertension RCSC. Prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations. Moscow, 2010. Russian (Секция артериальной гипертензии ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. М., 2010).
2. Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. Moscow, Media Medica. 2008; 324 p. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., Медиа Медика 2008).
3. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987; 317: 350-7.
4. Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine: and I1-imidazoline receptor agonist. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35 (7 Suppl. 4): S27-41.
5. Rosen P, Ohhy P, Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat. J Hypertens 1997; (Suppl 15): S31-8.
6. Okorokov A.N. Diagnosis and treatment of diseases of internal organs. Moscow, Med. Lit., 2007; 416 p. Russian (Окороков А.Н. Диагностика и лечение болезней внутренних органов. М., Мед. лит. 2007; 416 с).
7. Sharipova G.H. Features of defeat of target organs in patients with arterial hypertension depending on presence or absence of metabolic syndrome. The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of medical Sciences. Moscow, 2009. Russian (Шарипова Г.Х. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Диссертация докт мед наук. М., 2009).
8. Navarro J., Red n J., Cea-Calvo L., et al. Metabolic syndrome, organ damage and cardiovascular disease in treated hypertensive patients. The ERICHTA study. Blood Press 2007; 16(1): 20-7.
9. Masuo K. Obesity-related hypertension: role of the sympathetic nervous system, insulin, and leptin. Curr Hypertens Rep 2002; 4: 112-8.
10. Section of metabolic syndrome RCSC. Prevention, diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations. Moscow, 2009. Russian (Секция метаболического синдрома ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. М., 2009).
11. 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.
12. Sanjuliani A.F., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J., et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. J Clin Basic Cardiol 2004; 7: 19-25.
13. Vigdorichik V.I., Prokopenko V.D., Simonov D.V. Diastolic function of the left ventricle of the heart in patients with arterial hypertension associated with metabolic syndrome. Journal of new medical technologies. 2004; 4 (11): 57-9. Russian (Вигдорчик В.И., Прокопенко В.Д., Симонов Д.В. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом. Вестник новых мед технологий 2004; 4. 11: 57-9).

14. Frei M., Kster L., Gardosch von Krosigk P.P., et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24 [Suppl.1]: S25-8.
15. Rumantir M.S., Vaz M., Jennings G., et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1125-33.
16. Prichard B.N., Graham B.R., Owens C.W. Moxonidine: a new antiadrenergic antihypertensive agent. *J Hypertension* 1999; 17 (Suppl. 3): 41-5.
17. Lithell H. Selective improvement in insulin sensitivity with moxonidine. Satellite Symposium of XIX Congress of Eur. Soc. Cardiology, Stockholm, 1997, 1-8.
18. Hunter J.J., Chien K.R. Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy and Failure. *New Engl J Med* 1999; 341(17): 1276-83.
19. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S., et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91 (3): 698-706.
20. Der Sarkissian S., Marchand E.L., Duguay D., et al. Reversal of interstitial fibroblast hyperplasia via apoptosis in hypertensive rat heart with valsartan or enalapril. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 775-83.
21. Paquette P.-A., Duguay D., Ayoubi R.E., et al. Control of left ventricular mass by moxonidine involves reduced DNA synthesis and enhanced DNA fragmentation. *British J Pharmacol* 2008; 153: 459-67.
22. Urbina E.M., Gao Z., Khoury P.R., et al. Insulin resistance and arterial stiffness in healthy adolescents and young adults. *Diabetologia* 2012; 55(3): 625-31.
23. Dzarinov O.I., Antonenko L.N. A breach of myocardial relaxation: pathogenesis and clinical value. *Cardiology* 1995; 4: 57-60. Russian (Жаринов О.И., Антоненко Л.Н. Нарушение расслабления миокарда: патогенез и клиническое значение. *Кардиология* 1995;4: 57-60).
24. Kacso I., Lenghel A., Bondor C.I., et al. Low plasma adiponectin levels predict increased urinary albumin/creatinine ratio in type 2 diabetes patients. *Int Urol Nephrol* 2011. DOI: 10.1007/s11255-011-0064-1.
25. Laville M. Renal consequences of obesity. *Nephrol Ther* 2011; 7(2): 80-5.
26. Abellan J., Leal M., Hernandez-Menarguez F., et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int Suppl* 2005; 67 Suppl. 93: S20-4.
27. Hayashi K., Ozawa Y., Fujiwara K., et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles – with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 2003; 23: 229-44.
28. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in **high-risk hypertensive patients** randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.