

Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с артериальной гипертензией

Т.Ю.Демидова, А.С.Аметов, Л.В.Смагина
Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО

Резюме. В статье приведены результаты динамического наблюдения и лечения 30 больных артериальной гипертензией (АГ), со стойким повышением артериального давления, требующим постоянной гипотензивной терапии и ассоциированным с сахарным диабетом типа 2.

Показан антигипертензивный эффект агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина и его положительное влияние на метаболические показатели и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, сахарный диабет типа 2, моксонидин.

Moxonidine in the correction of metabolic disturbances and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus associated with arterial hypertension

T.U.Demidova, A.S.Ametov, L.V.Smagina

Summary. The paper presents the results of a follow-up and treatment of 30 patients with arterial hypertension (AH) accompanied by the persistent blood pressure elevation that requires continuous antihypertensive therapy and that is associated with type 2 diabetes mellitus. It shows the antihypertensive effect of the imidazoline-receptor agonist moxonidine and its positive action on metabolic parameters and a risk for cardiovascular events in this group of patients.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, type 2 diabetes mellitus, moxonidine.

Сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) входят в число наиболее распространенных и опасных заболеваний. Известно, что 60–80% больных СД типа 2 имеют АГ, а около 50% пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) страдают выраженными нарушениями углеводного обмена. Сочетание СД и АГ повышает риск развития микро- и макрососудистых нарушений и, соответственно, предопределяют высокую частоту ранней инвалидизации и смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний.

АГ и нарушения углеводного обмена патогенетически взаимосвязаны и являются следствием инсулинорезистентности. Одним из важнейших дополнительных путей реализации их патогенетической взаимосвязи является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Механизмы ЭД связаны с уменьшением синтеза и усилением распада универсального биологического ангиопротективного фактора – монооксида азота (NO) вследствие оксидативного стресса. Оксид азота вызывает расслабление гладких мышц сосудов за счет снижения концентрации кальция в цитоплазме, что приводит к вазодилатации; оказывает влияние на свертывание крови, подавляя агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах; предупреждает структурные изменения, ингибируя рост и миграцию гладкомышечных клеток. Кроме того, есть данные, что под воздействием инсулина происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ – эндотелина, тромбоксана А₂ и снижение секреции таких мощных вазодилататоров, как простациклин и оксид азота.

ЭД определяется как потеря эндотелием барьерных свойств, что сопровождается усилением проницаемости сосудистой стенки для богатых холестерином липопротеидов и макрофагов, и служит основой для развития атеросклеротических изменений в интиму сосуда, способности регулировать толщину сосуда и управлять процессами коагуляции и фибринолиза.

Иницирующую роль в формировании ЭД у больных СД отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксиданионов [2]. Конечные продукты гликозилирования являются самостоятельными

атерогенными факторами, поскольку способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток.

Гликозилирование способствует генерации супероксидных и гидроксильных радикалов, инициирующих окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНПН). При пассаже через эндотелий ЛНПН подвергаются окислению и в интиму проникают в основном наиболее атерогенные перекисно-модифицированные ЛНПН, обладающие прямым цитотоксическим действием. Вызывая повреждение эндотелия, они стимулируют адгезию моноцитов на его поверхности, взаимодействуют с факторами свертывания, активизируя экспрессию тромбопластина и ингибитора активации плазминогена, угнетают продукцию вазодилататоров и усиливают – вазоконстрикторов. Кроме того, кумулируясь в субэндотелиальном пространстве, они приобретают свойства макрофагов. Макрофаги секретируют биологически активные соединения, включая хемотоксины, митогены и факторы роста, которые стимулируют миграцию из меди в интиму гладкомышечных клеток и фибробластов, их пролиферацию, репликацию и синтез соединительной ткани.

Результатом этих процессов является дефицит оксида азота и как следствие нарушение инициируемых им реакций, что, возможно, является одним из звеньев патогенеза диабетических осложнений, связанных с поражением сосудов у этой категории больных [3].

Нарушение продукции вазодилатирующих факторов в эндотелии реализуется в повышении реактивности микрососудов, выражающемся в усилении ответа на сосудосуживающие агенты.

Кровообращение предплечья человека является адекватной моделью для исследования функционального состояния емкостных и резистентных сосудов *in vivo*. Повышенный кровоток приводит к возникновению "напряжения сдвига" на эндотелий, который вызывает сдвиговую деформацию эндотелиальных клеток. Эту деформацию воспринимают чувствительные к растяжению ионные каналы эндотелия, что ведет к увеличению содержания кальция в цитоплазме и выделению ЭФР [4]. Таким образом, метод механической стимуляции эндотелия периферических артерий повышенным кровотоком после

артериальной окклюзии дает представление о состоянии эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Исследование ЭЗВД плечевой артерии в ответ на увеличение напряжения сдвига на эндотелии ультразвуком высокого разрешения позволяет оценить вазо- и органопротективные возможности фармакотерапии с позиции модуляции продукции NO.

Участие эндотелиальных факторов во многих физиологических и патофизиологических процессах сердечно-сосудистой системы побуждает к пересмотру терапевтических стратегий воздействия на эндотелий с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Коррекцию ЭД наряду с контролем традиционных факторов риска атеросклероза следует рассматривать как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений.

Очевидна необходимость поиска гипотензивных препаратов, которые будут способствовать снижению инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, обладать возможностью восстановления нарушенной функции эндотелия. Патогенетически обоснованным представляется применения в качестве гипотензивных препаратов агонистов II имидазолиновых рецепторов, блокирующих центральные механизмы активации симпатической нервной.

Цель исследования: изучить динамику ЭЗВД плечевой артерии и параметров метаболического синдрома у больных СД типа 2 на фоне 16-недельной гипотензивной терапии агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином (физиотенз, "Solvay Pharma").

Материалы и методы

Проведено динамическое наблюдение и лечение 30 больных АГ, характеризующихся стойким повышением АД, требующим постоянной гипотензивной терапии и ассоциированным с СД типа 2. Среди них 5 мужчин и 25 женщин в возрасте от 43 до 62 лет (средний возраст $52,43 \pm 4,65$ года) с длительностью СД типа 2 от 2 до 13 лет (в среднем $4,77 \pm 2,69$ года) и АГ от 2 до 13 лет (в среднем $6,93 \pm 2,98$ года). Пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $7,41 \pm 1,25\%$.

Исходное среднее по группе систолическое АД клиническое (САД кл.) составило $159,8 \pm 6,2$ мм рт. ст., диастолическое АД клиническое (ДАД кл.) – $93,4 \pm 5,47$ мм рт. ст.

Критериями исключения из исследования являлись: симптоматическая гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 мес. стенокардия напряжения III–IV функционального класса, почечная и печеночная недостаточность.

Все пациенты имели индекс массы тела (ИМТ), превышающий нормальные значения. Средний показатель ИМТ составил $32,27 \pm 4,40$ кг/м². Ожирение 1-й степени имели 33,33%, 2-й – 60%, 3-й – 6,66%. Висцеральное ожирение диагностировано у 86,66%. Средняя окружность талии (ОТ) у женщин составила $100,97 \pm 7,82$ см, у мужчин – $110,6 \pm 9,41$ см. Отношение ОТ/окружности бедер (ОБ) у женщин равно $0,91 \pm 0,06$ см, у мужчин – $0,97 \pm 0,04$ см.

Уровень HbA1c определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением на автоматическом анализаторе "Diastat" фирмы "Bio – Rad" (США).

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли натощак и постпрандиально в сыворотке венозной крови радиоиммунологическим методом с набором реактивов "Рио-ИНС-ПГ-125-Г" (Беларусь). Согласно "нормативам" использованной в работе методики концентрацию ИРИ натощак считали нормальной, если она не превышала 25,0 мкЕд/мл. Предельные "нормативные" величины для постпрандиального уровня инсулина соответствовали 28,15 мкЕд/мл (данные предложены Ю.В.Зиминым [5]).

Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis

Model Assessment – HOMA) с определением показателя HOMA-R, разработанную D. Matthews [6].

Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), α -ХС определяли в сыворотке крови, взятой после 12-часового голодания, на анализаторе Metrolab 2300 (France), липопротеиды очень низкой плотности ЛПОНП и ЛПНП – расчетным методом по W. Friedwald и соавт. [7].

Интенсивность свободнорадикального окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме крови. Исследование проводили спектрофлуорометрическим методом на приборе "Spectrofluorometer-320". Уровень МДА рассчитывали в нмоль на мг белка (метод Лоури).

Клиническое АД определяли как среднее 3 измерений АД ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха спустя 24–26 ч после приема препарата. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли исходно и через 16 нед терапии с помощью системы СМАД "ДОН" МД-01 (ЗАО «Медиком», Москва). Установку монитора осуществляли между 9 и 10 ч, регистрацию АД производили с интервалом 15 мин днем и 30 мин во время сна. Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Длительность мониторингования составляла 24–26 ч. Оценивали следующие показатели: усредненные значения САД и ДАД за 3 временных периода: 24 ч (САД₂₄, ДАД₂₄), день (САД_д, ДАД_д) и ночь (САД_н, ДАД_н); "нагрузка давлением" по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше пороговых значений: 140/90 мм рт. ст. для дня и 120/80 мм рт. ст. для ночи; вариабельность АД (ВАР) как стандартное отклонение от средней величины (день, ночь); о выраженности суточного ритма (СР) АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД, рассчитанную по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенную к средним дневным величинам САД (в %). На нормальный СР указывали значения СНС САД, равные 10–20%. При СНС САД < 10% пациентов классифицировали как "non-dippers" (имеющие недостаточное снижение ночного САД), при СНС САД < 0% – как "night-peakers" (устойчивое повышение АД в ночные часы) [8].

Критерием эффективности антигипертензивной терапии по клиническому АД считали снижение ДАД на 10 мм рт. ст. от исходного, а целевым уровнем – ДАД < 85 мм рт. ст. [9]; по данным СМАД – снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт. ст. и более от исходного, а в качестве целевого принимали уровень 140/90 мм рт. ст. для дневных и 125/75 мм рт. ст. для ночных часов [8].

Для оценки функционального состояния эндотелия, использован неинвазивный метод определения вызванной потоком ЭЗВД с применением ультразвука высокого разрешения, разработанный D. Celermajer и соавт. [10, 11].

Методика основана на измерении влияния эндотелийзависимого стимула на диаметр сосуда (плечевой артерии) и/или кровотока по нему. Стимулом, вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий, являлось временное прекращение кровотока в конечности. Диаметр сосуда и скорость кровотока измеряли через 30–90 с после декомпрессии (время максимальной дилатации артерии).

Эндотелийзависимую дилатацию артерий рассчитывали как относительное изменение диаметра артерии в течение пробы с реактивной гиперемией, выраженное в процентах. Положительной считали реакцию плечевой артерии, при которой увеличение ее диаметра было близким к 10% от исходного уровня [10, 11].

Дизайн исследования

Исследование являлось открытым, последовательным, с титрованием дозы. До исследования все включенные пациенты прошли курс обучения в школе для больных СД, в ходе которого получили необходимые знания по режиму питания и физических нагрузок, навыки по самоконтролю глюкозы крови и АД, сведения о возможных острых и отдаленных осложнениях диабета. Терапия СД оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения.

За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациенты не принимали гипотензивные препараты. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали селективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (физиотенз, "Solvay Pharma") в стартовой дозе 0,2 мг однократно в сутки, после завтрака. При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 нед дозу препарата увеличивали до 0,4 мг/сут с прежней кратностью приема. При необходимости использовать более 0,4 мг дозу препарата разбивали на два приема. Максимальная использованная доза 0,6 мг/сут.

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 7.0 с использованием вложенного пакета статистической обработки данных, результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD – выборочное стандартное отклонение. Достоверность различий определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование завершили 28 пациентов. Отмечено два случая возникновения побочных эффектов, что потребовало отмены препарата.

У большинства пациентов (71,45%) хороший гипотензивный эффект был достигнут при приеме 0,4 мг моксонидина однократно в сутки; 14,38% пациентов получали моксонидин в суточной дозе 0,2 мг. В 14,38% случаев в связи с недостаточным гипотензивным эффектом потребовалось увеличение дозы препарата до 0,6 мг в сутки.

На фоне терапии наблюдали достоверное снижение клинического АД (рис. 1): САД кл. $137,8 \pm 2,7$ (Δ САД кл. = -22 мм рт. ст.; $p < 0,01$), ДАД кл. $84,7 \pm 1,5$ (Δ ДАД кл. = $-8,7$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). На основании исследования динамики показателей суточного профиля АД при мониторинговании установлено стабильное, равномерное снижение АД в течение суток на фоне терапии препаратом. Через 16 нед терапии достигнуто достоверное снижение значения САД и ДАД в дневные и ночные часы, а также в целом за сутки. Снижение среднесуточных значений САД и ДАД составило Δ САД₂₄ = $-10,70$ мм рт.ст.; $p < 0,001$, Δ ДАД₂₄ = $-5,03$ мм рт. ст.; $p < 0,02$. Отмечено достоверное снижение дневного САД (Δ САД_д = $-9,48$ мм рт. ст.; $p < 0,02$) и ночного (Δ САД_н = $-10,39$ мм рт. ст.; $p < 0,02$); а также дневного ДАД (Δ ДАД_д = $-4,94$ мм рт. ст.; $p < 0,02$) и ночного ДАД (Δ ДАД_н = $-5,50$ мм рт. ст.; $p < 0,05$; табл. 1).

Через 8 нед терапии физиотензом в половине случаев достигнуто целевое АД (50%), хороший гипотензивный ответ (снижение ДАД на 5 мм рт. ст. и/или САД на 10 мм рт. ст.) отмечен в 64,8%. К концу исследования частота достижения целевого АД составила 64,28%, а хорошего гипотензивного ответа – 96,42%.

Произошло статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) с $86,20 \pm 10,76$ до $81,29 \pm 6,70$ уд/мин (Δ ЧСС = $-4,91$ уд/мин; $p < 0,05$).

На фоне терапии физиотензом произошла достоверная нормализация индекса времени САД и ДАД в дневные и ночные часы. В частности, индекс времени САД и ДАД за сутки к концу терапии уменьшился на 50,3% ($p < 0,001$) и 43% ($p < 0,02$) соответственно.

О выраженности антигипертензивного эффекта препарата свидетельствует факт нормализации вариабельности САД и ДАД. Исходно нарушенная вариабельность САД и ДАД за сутки выявлена у 50 и 40% пациентов соответственно. В ходе наблюдения в среднем по группе отмечено достоверное уменьшение ВАР САД и ДАД за сутки с их нормализацией соответственно у 73,3 ($p < 0,02$) и 91,6% ($p < 0,05$) пациентов, имевших исходно повышенную вариабельность. У больных с исходно нормальным значением вариабельности она существенно не изменилась.

Недостаточная СНС АД и ночная гипертензия у больных АГ являются неблагоприятными прогностическими факторами независимо от уровня АД в ночные часы и

Таблица 1. Динамика показателей суточного профиля АД на фоне терапии физиотензом

Показатель	Результаты	
	до лечения (n=30)	после (n=28)
САД 24, мм рт. ст.	137,20±12,71	126,50±11,91#
ДАД 24, мм рт. ст.	82,53±7,33	77,50±5,21**
ИВ САД, %	43,97±18,39	21,83±15,41#
ИВ ДАД, %	26,58±16,87	15,15±13,75**
СНС САД, %	8,20±6,83	10,47±3,89
СНС ДАД, %	10,78±8,55	12,94±4,27
ВАР САД ₂₄ , мм рт. ст.	15,41±3,22	13,37±2,25**
ВАР ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	11,26±3,69	9,51±1,51*
САД _д , мм рт. ст.	138,83±12,71	129,36±12,41**
ДАД _д , мм рт. ст.	84,33±7,58	79,39±6,20**
ИВ САД _д , %	38,36±15,72	17,59±9,26#
ИВ ДАД _д , %	33,18±20,90	15,32±10,27**
ВАР САД _д , мм рт. ст.	14,99±2,89	12,58±2,65**
ВАР ДАД _д , мм рт. ст.	11,22±2,65	8,49±2,09#
САД _н , мм рт. ст.	128,50±15,65	118,11±11,66**
ДАД _н , мм рт. ст.	74,97±8,07	69,46±5,96*
ИВ САД _н , %	53,17±19,88	27,27±12,31#
ИВ ДАД _н , %	35,72±19,85	19,90±14,17#
ВАР САД _н , мм рт. ст.	13,24±4,91	10,90±2,42*
ВАР ДАД _н , мм рт. ст.	11,00±3,03	8,19±2,49#

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$, *** – $p < 0,01$, # – $p < 0,001$.

ассоциируются с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка. Исходно средняя по группе СНС САД составила $7,61 \pm 5,21$ мм рт. ст. (см. табл. 1). На фоне 16-недельной терапии отмечено увеличение СНС САД с $8,20 \pm 6,83$ до $10,47 \pm 3,89$ мм рт. ст. (Δ СНС САД = $2,27$ мм рт. ст.; $p > 0,05$) и СНС ДАД с $10,78 \pm 8,55$ до $12,94 \pm 4,27$ мм рт. ст. (Δ СНС ДАД = $2,16$ мм рт. ст.; $p > 0,05$). На фоне терапии в группе больных с исходно нормальным суточным ритмом отмечено сохранение достаточного уровня АД в ночное время, у пациентов с исходно низким суточным индексом (non-dippers) снижение АД в ночные часы стало более выраженным – число "dippers" увеличилось с 33,3 до 64,2%. Снижение АД, сочетающееся с нормализацией СР АД, обеспечивает больным АГ дополнительную органопroteкцию.

На фоне приема физиотенза в течение всего времени исследования пациенты сохраняли стабильный контроль гликемии. Случаев гипогликемии зафиксировано не было. ИМТ, ОТ и отношение ОТ/ОБ на фоне терапии существенно не изменялись: с $32,27 \pm 4,40$ до $31,13 \pm 5,7$, (Δ ИМТ = $-0,70$; $p > 0,05$), с $100,97 \pm 7,82$ до $98,39 \pm 8,44$, (Δ ОТ = $-2,57$; $p > 0,05$) и с $0,91 \pm 0,06$ до $0,88 \pm 0,16$, (Δ ОТ/ОБ = $-0,04$; $p > 0,05$) соответственно.

Через 16 нед терапии моксонидином достоверно уменьшился уровень гликемии натощак с $7,51 \pm 1,52$ ммоль/л до $6,82 \pm 0,69$ ммоль/л (Δ = $-0,69$; $p < 0,05$), а также постприандиальный уровень гликемии с $9,6 \pm 1,68$ ммоль/л до $9,2 \pm 1,38$ ммоль/л, (Δ = $-0,4$; $p > 0,05$). Уровень гликозилированного гемоглобина достоверно уменьшился на 9,8% – с $7,41 \pm 1,25$ исходно до $6,68 \pm 0,77$ к концу терапии (Δ НbA1c = $-0,73$; $p < 0,02$ (рис. 2)).

Базальная гиперинсулинемия исходно диагностирована у 40%, на фоне 16-недельной терапии моксонидином отмечена нормализация уровня ИРИ натощак у 66,6%. Снижение уровня ИРИ натощак составило 29,4% с $22,39 \pm 9,69$ до $15,81 \pm 7,42$ мкЕд/мл (Δ ИРИ = $-6,58$; $p < 0,01$). Постприандиальную гиперинсулинемию исходно имели 93,3% пациентов. К концу терапии уровень ИРИ через 2 ч после завтрака нормализовался у 39,3% пациентов. Снижение постприандиальной инсулинемии в ходе терапии составило 24,8% – с $47,67 \pm 16,76$ исходно до $35,82 \pm 18,30$ мкЕд/мл к концу терапии (Δ ИРИп = $-11,85$; $p < 0,01$; рис. 3).

Экспериментальные данные свидетельствуют, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в гладкомышечных клетках, пролиферацию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза. Снижение выраженности гиперинсули-

Рис. 1. Динамика клинического АД при приеме физиотенза.

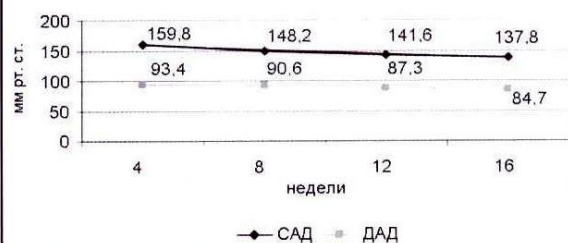


Рис. 2. Динамика гликозилированного гемоглобина на фоне 16-недельной терапии физиотензом.



Рис. 3. Динамика уровня инсулина на фоне терапии физиотензом.



немии способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых отклонений.

С целью оценки степени резистентности к инсулину изучали показатель HOMA-R. Отмечено достоверное снижение показателя HOMA-R на 39,4% – с $7,36 \pm 2,90$ до $4,46 \pm 2,44$ ($\Delta = -2,90$; $p < 0,001$; рис. 4). Эти данные свидетельствуют о снижении инсулинорезистентности на уровне периферических тканей и печени на фоне 16-недельной терапии моксонидином.

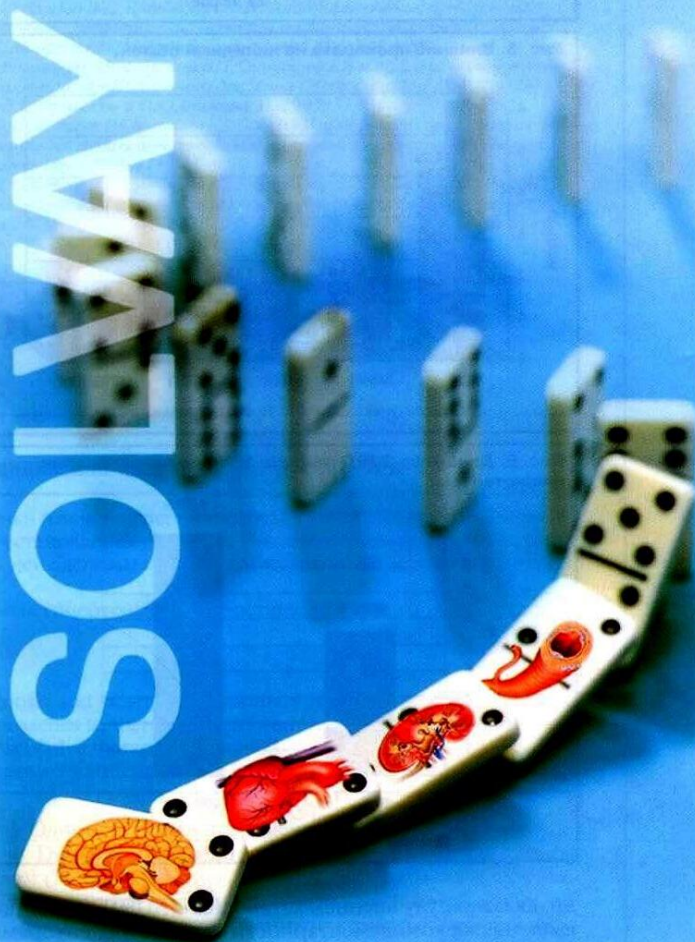
Результатом сочетанного положительного влияния препарата является увеличение числа пациентов соответствующих критериям компенсации углеводного обмена с 26,66 до 35,71%, субкомпенсации – с 20 до 32,14%, сокращение числа декомпенсированных пациентов – с 53,33 до 32,14%.

Исходно нарушения липидного обмена имели 86,66% включенных в исследование пациентов. Преобладали смешанные типы дислипидемии. На фоне 16-недельной гипотензивной терапии моксонидином отмечено значимое улучшение липидного обмена. Отмечено уменьшение содержания ТГ с $2,09 \pm 0,87$ до $1,49 \pm 0,93$ ммоль/л ($\Delta = -0,59$; $p < 0,05$) и ЛПОНП с $0,95 \pm 0,39$ до $0,66 \pm 0,46$ ($\Delta = -0,29$; $p < 0,05$), что может быть связано с увеличением чувствительности тканей к инсулину и снижением гиперинсулинемии, которые в значительной степени определяют метаболизм этих липидов в организме.

Мы наблюдали достоверное снижение уровня ОХС с $5,91 \pm 1,12$ до $4,28 \pm 1,89$ ммоль/л ($\Delta = -1,63$; $p < 0,01$) и его основной транспортной единицы – ЛПНП – с $3,95 \pm 1,06$ до $2,06 \pm 1,77$ ммоль/л ($\Delta = -1,89$; $p < 0,01$) (рис. 5). Вероятно,

Гипертония и метаболический синдром

цепная реакция



Физиотенз®
МОКСОНИДИН
СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ



**SOLVAY
PHARMA**

119991, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
тел.: (095) 411-6911
факс: (095) 411-6910
Http://www.solvay-pharma.ru
E-mail: info@solvay-pharma.ru

Рис. 4. Динамика показателя НОМА-R на фоне терапии физиотензом.

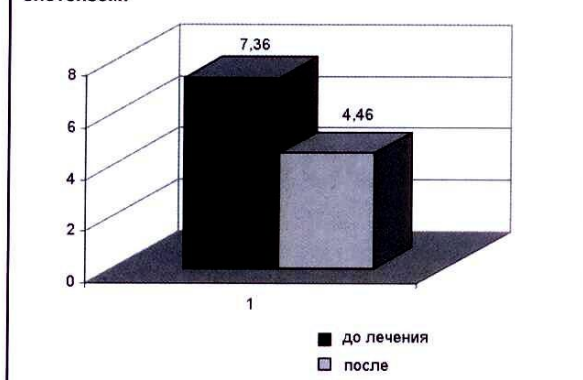


Рис. 5. Влияние препарата на липидный обмен.

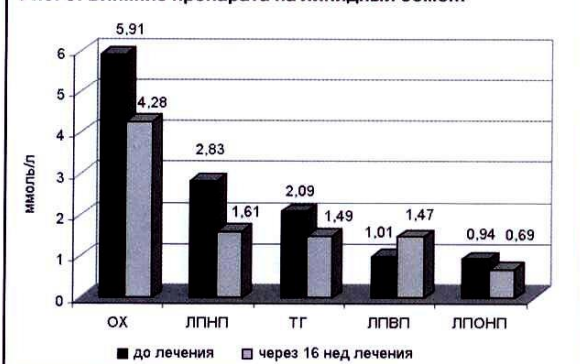
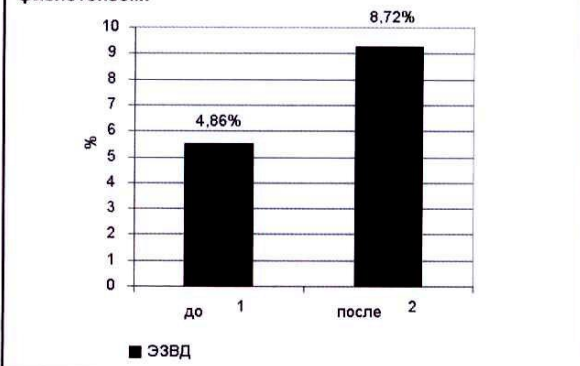


Рис. 6. Динамика ЭЗВД на фоне 16-недельной терапии физиотензом.



это связано с улучшением катаболизма ЛПНП за счет повышения их комплементарности с апоВ, Е-рецепторами клетки, ожидаемого при уменьшении гликозилирования [10].

Достоверно увеличились ЛПВП – с $1,01 \pm 0,28$ до $1,47 \pm 0,43$ ммоль/л ($\Delta = 0,46$; $p < 0,001$). Это явилось следствием, во-первых, увеличения количества необходимых для синтеза ЛПВН субстратов (апопротеинов и фосфолипидов), высвободившихся из ЛПОНП и ЛПНП в процессе их липолиза, во-вторых, снижения катаболизма ЛПВП, что ожидаемо при улучшении углеводного обмена за счет снижения уровня гликозилирования [3].

Достоверно уменьшился уровень апо-В-белка, являющегося компонентом всех классов атерогенных липопротеинов, его средний уровень через 16 нед терапии составил $1,01 \pm 0,21$ г/л ($\Delta = -0,28$; $p < 0,001$). Кроме того, увеличилось содержание апо-А-белка с $1,54 \pm 0,28$ до $1,78 \pm 0,40$ г/л ($\Delta = 0,24$; $p < 0,05$) – основного белкового компонента ЛПВП.

Исходный диаметр плечевой артерии перед проведением пробы с реактивной гиперемией составил $0,41 \pm 0,05$ мм. Исходная скорость кровотока по плечевой артерии равна $0,74 \pm 0,06$ м/с. При исследовании ЭЗВД в

пробе с реактивной гиперемией 86,6% пациентов, включенных в исследование, исходно характеризовались недостаточной и даже парадоксальной реакцией эндотелия. Среднее значение ЭЗВД плечевой артерии исходно составило $4,86 \pm 5,08\%$, что в 2 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Значения ЭЗВД находились в пределах диапазона от минус 5% до 15,78%. У 13,3% не наблюдали прироста диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию (ЭЗВД имела нулевое значение), в 13,3% отмечена парадоксальная реакция эндотелия – вазоконстрикция в ходе проведения пробы.

Проведение корреляционного анализа выявило отрицательную корреляционную зависимость исходной ЭЗВД от длительности СД и исходного диаметра плечевой артерии ($r = -0,33$, $p < 0,05$) и от ($r = -0,42$, $p < 0,05$ соответственно). Не было выявлено зависимости исходной ЭЗВД от длительности АГ, уровней НbA1c, САД и ДАД, ИРИ, ОХС, ЛПНП, ТГ, МДА.

Диаметр плечевой артерии перед проведением пробы с реактивной гиперемией в динамике составил $0,40 \pm 0,03$ мм, исходная скорость кровотока по плечевой артерии равнялась $0,72 \pm 0,03$ м/с. Через 16 нед гипотензивной терапии ЭЗВД плечевой артерии достоверно возросла с $4,86 \pm 5,08\%$ до $8,72 \pm 3,72\%$; $p < 0,001$ (рис. 6), что свидетельствует в пользу улучшения функционального состояния эндотелия на фоне терапии физиотензом. Значения эндотелийзависимой вазодилатации находились в диапазоне от 2,5 до 16,66%. Наблюдали нормализацию ЭЗВД, по данным пробы с реактивной гиперемией, у 30,76% пациентов, имевших нарушения исходно, у 34,61% отмечено улучшение. Случаев вазоконстрикции плечевой артерии в ходе проведения пробы с реактивной гиперемией в динамике не было.

Восстановление адекватного дилатационного ответа сосудов в пробе с реактивной гиперемией – необходимое звено в цепи эффективного терапевтического воздействия, направленного на снижение сердечно-сосудистого риска.

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость увеличения ЭЗВД от уровня ИРИ и ТГ через 16 нед терапии ($r = -0,26$, $p < 0,05$) и ($r = -0,32$, $p < 0,05$ соответственно). Не было выявлено корреляционной зависимости увеличения ЭЗВД от изменения уровней ОХС, ЛПНП, НbA1c, НОМА-R, МДА.

Мы наблюдали достоверное снижение конечного продукта перекисного окисления липидов – МДА – с $0,94 \pm 0,31$ до $0,80 \pm 0,14$ нмоль/мг белка ($p < 0,02$) на фоне терапии, что наряду с улучшением показателей липидного обмена расцениваем как уменьшение риска ишемической болезни сердца.

В целом отмечена хорошая переносимость препарата. Наблюдали один случай аллергической реакции в виде гиперемии кожи лица и шеи, сопровождавшейся зудом, что потребовало отмены препарата. Одна пациентка отказалась от участия в исследовании в связи с возникновением сильных головных болей на фоне приема препарата.

Заключение

1. Терапия физиотензом в течение 16 нед оказывает многоплановое корректирующее влияние на показатели суточного профиля АД: обеспечивает достоверное оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе; достоверно нормализует индекс нагрузки давлением в дневное и ночное время; достоверно снижает исходно повышенную вариабельность САД и ДАД в течение суток; нормализует нарушенный двухфазный профиль АД.

2. Эффективность лечения по клиническому АД и данным суточного профиля АД составляет 96,4%, достижение целевого АД к концу терапии – 64,2%.

3. ЭЗВД через 16 нед терапии физиотензом достоверно возросла с $4,86 \pm 5,08\%$ до $8,72 \pm 3,72\%$ ($p < 0,001$). ЭЗВД нормализовалась, по данным пробы с реактивной гиперемией, у 30,76%, улучшение отмечено у 34,61% пациентов.

4. На фоне терапии препаратом сохранялся стабильный контроль гликемии, отмечено положительное влияние препарата на показатели, характеризующие углеводный обмен (снижение уровня гликемии натощак и постпрандиально, снижение уровня гликозилированного гемоглобина).

5. На фоне терапии отмечено снижение выраженности гиперинсулинемии натощак и постпрандиально, с нормализацией этих показателей у 66,6 и 39,3% соответственно.

6. Физиотенз способствует уменьшению выраженности резистентности к действию инсулина на уровне периферических тканей и печени (снижение показателя HOMA-R составило 39,4%).

7. На фоне терапии препаратом отмечено положительное влияние на липидный спектр крови, что способствует снижению атерогенного потенциала.

Данные исследования позволяют сказать, что терапия агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином способна существенно улучшить метаболические показатели. Антигипертензивный эффект препарата подкрепляется повышением чувствительности периферических тканей и печени к действию инсулина, что находит свое отражение в улучшении углеводного и липидного обмена, улучшении эндотелиопосредованной вазодилатации и как следствие в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, сочетающих АГ с метаболическими нарушениями.

Литература

1. Dzau V, Bernstein K, Celermajer D et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl. 1): 1–20.
2. Britten M, Schubinger V. The role of endothelial function for ischemic manifestations of coronary atherosclerosis. *Herz* 1998; 23 (2): 97–105.
3. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998; 105: 32–9.
4. Lieberman E, Knab S, Creager M. Nitric oxide mediates the vasodilator responses to flow in humans. *Circulation* 1994; 90: 138.
5. Зыкин Ю.В., Подзолков Т.В., Бойко Т.А. и др. Инсулинемия и содержание С-пептида натощак и в ответ на нагрузку глюкозой как показатели инсулинорезистентности у больных с гипертензивной болезнью. *Клини. весн.* 1997; 4: 20–3.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell functions from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.
7. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparation ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–509.
8. Кобалева Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. В.С. Моисеева. М.: Издательская группа "Сервиз", 1999.
9. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Оценкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Г.Т. Арабидзе и О.Ю. Атыкова. М., 1997.
10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gough VM et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471–6.

Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение

В.И. Подзолков, А.В. Родионов

Факультетская терапевтическая клиника Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Резюме. В обзоре рассмотрены актуальные проблемы диагностики и лечения первичного гиперальдостеронизма. Приводятся характеристика методов исследования, необходимых для установления диагноза. Подробно рассматриваются дифференцированные подходы к терапии альдостеронпродуцирующей аденомы и идиопатического гиперальдостеронизма, в том числе особенности консервативной терапии.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, диагностика, лечение.

Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment

V.I. Podzolkov, A.V. Rodionov

Summary. The review considers the topical problems of the diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. Studies required to establish its diagnosis are characterized. Differential approaches to therapy for aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism, including the specific features of conservative therapy, are detailed.

Key words: primary hyperaldosteronism, arterial hypertension, diagnosis, treatment.

Введение

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона в корковом слое надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе (РАС), что обуславливает возникновение низкорениновой гипокалиемической артериальной гипертензии (АГ).

В 1955 г. Джером Конн (J. Conn) впервые описал АГ, вызванную гиперпродукцией альдостерона опухолью коры надпочечников [1]. С 1955 по 1984 г., по данным И.К. Шхвацбая, в мире было описано около 400–500 случаев этого заболевания [2]. В дальнейшем частота диагностики ПГА неуклонно возрастала. По современным представлениям, распространенность ПГА составляет от 0,4 до 15% от всех АГ и от 4 до 30% от вторичных (симптоматических) АГ [2–9].

На сегодняшний день нет единой общепринятой классификации ПГА. Чаще используют классификацию по нозологическому принципу [3, 10]:

1. Одиночная альдостеронпродуцирующая аденома (АПА) (в том числе ангиотензин II-чувствительная АПА).
2. Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) — двусторонняя диффузно-узловая гиперплазия (в том числе микро- и макроаденоматоз).

3. Односторонняя надпочечниковая гиперплазия.
4. Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (ГПП).

Альдостеронпродуцирующая карцинома. Альдостеронэктопированный синдром при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей (щитовидная железа, яичники, кишечник и др.).

Важное клиническое значение имеют первые две формы заболевания, которые встречаются значительно чаще остальных (до 95%). Частота АПА составляет, по различным данным, от 40 до 80%, ИГА — от 20 до 60% [2, 10–15]. Односторонняя гиперплазия надпочечника, ГПП и альдостеронпродуцирующая карцинома наблюдаются менее чем в 5% случаев [3, 4]. Альдостеронэктопированный синдром относится к казуистическим наблюдениям.

Существует также классификация ПГА по патофизиологическому принципу. Выделяют ангиотензин II-нечувствительные (ангиотензин II-нерактивные) формы: большинство АПА (свыше 80%), альдостеронпродуцирующая карцинома, односторонняя надпочечниковая гиперплазия и ГПП; ангиотензин II-чувствительные (ангиотензин II-реактивные) формы: ИГА и редкие случаи АПА (около 20%) [13, 16]. Эта классификация очень важна при решении вопроса о назначении при ПГА препаратов, непосредственно влияющих на РАС.