

Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина

А.Б. Бахшалиев, Г.М. Сабзалиева, Т.Ш. Джахангиров

Научно-исследовательский институт кардиологии имени Дж. Абдуллаева. Баку, Азербайджан

An imidazoline receptor agonist, moxonidine, in optimization of arterial hypertension treatment among postmenopausal women

A.B. Bakhshaliev, G.M. Sabzalieva, T.Sh. Dzhakhangirov

Dzh. Abdullaev Cardiology Research Institute. Baku, Azerbaijan.

Цель. Изучить эффективность и переносимость моксонидина и его сочетание с заместительной гормональной терапией (ЗГТ) 17-β-эстрадиолом и дидрогестероном, у женщин с гипертонической болезнью (ГБ) в постменопаузе.

Материал и методы. Обследованы 68 женщин с эссенциальной артериальной гипертензией I-II степеней и климактерическим синдромом (КС). Больные были рандомизированы для назначения антигипертензивной терапии моксонидином (группа I) или его комбинации с ЗГТ (группа II). Измеряли артериальное давление (АД) по методу Н.С.Короткова, выполняли эхокардиографию, исследовали показатели липидного спектра и гемостаза, определяли качество жизни с помощью модифицированного менопаузального индекса.

Результаты. Отмечена хорошая субъективная переносимость терапии и уменьшение менопаузального индекса в обеих группах. На фоне лечения моксонидином произошло достоверное снижение систолического и диастолического АД к 3 месяцу, уменьшение выраженности проявлений КС к 6 месяцу терапии. Вместе с тем, результаты показали, что сочетание моксонидина с ЗГТ значительно снизило нарушенные показатели липидного обмена и гемостаза по сравнению с монотерапией моксонидином.

Заключение. Моксонидин является эффективным препаратом для лечения женщин с ГБ в постменопаузе. ЗГТ способствует увеличению антигипертензивного эффекта моксонидина и улучшению показателей липидного обмена и гемостаза.

Ключевые слова: артериальная гипертония, постменопауза, моксонидин, гормональная заместительная терапия, липидный обмен, гемостаз.

Aim. To study efficacy and tolerability of moxonidine and its combination with hormone replacement therapy, HRT (17-β-estradiol and dehydrogesterone), in postmenopausal women with essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. The study included 68 women with Stage I-II EAH and climacteric syndrome (CS). Participants randomly received moxonidine (Group I), or its combination with HRT (Group II). Blood pressure (BP) was measured by Korotkoff method. Echocardiography, lipid profile and hemostasis assessment were performed. Quality of life was assessed by modified menopausal index.

Results. Good self-reported tolerability of the treatment and menopausal index decrease were observed in both groups. In Group I, systolic and diastolic BP levels significantly decreased by Month 3, and CS symptom severity reduced by Month 6. At the same time, moxonidine and HRT combination substantially decreased disturbed lipid profile and hemostasis parameter levels, comparing to moxonidine monotherapy.

Conclusion. Moxonidine is effective in treating EAH in postmenopausal women. HRT enhanced antihypertensive moxonidine effects, as well as improvements in lipid metabolism and hemostasis.

Key words: Arterial hypertension, postmenopause, moxonidine, hormone replacement therapy, lipid metabolism, hemostasis.

В связи с увеличением продолжительности жизни в современном обществе растет интерес к проблемам здоровья женщин старшей возрастной группы. В настоящее время число женщин постменопаузального возраста составляют 10% мирового населения. Ежегодно их число увеличивается на 25 млн., а к 2020г прогнозируется рост до 47 млн. Поэтому для медицины и общества очень важно обеспечить хорошее состояние здоровья и самочувствия, достойное качество жизни (КЖ) женщин этого возраста.

Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного баланса в организме и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В совокупности патологические изменения, которые могут произойти, составляют кластер серьезных нарушений, получивший название «метаболический синдром» (МС). Основными компонентами МС являются: инсулинорезистентность (ИР), артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО), дислипидемия (ДЛП), предрасположенность к тромбообразованию. С учетом возможных метаболических изменений в менопаузе представляется обоснованным введение термина «менопаузальный метаболический синдром» (ММС), в основе развития которого лежит дефицит половых гормонов [1]. Ввиду широкой распространенности МС у женщин с АГ в период менопаузы необходим особый подход в лечении этой категории больных. В частности, важно учитывать, что у таких больных некоторые классы антигипертензивных препаратов могут ухудшить и без того нарушенный метаболический профиль, в то время как другие препараты способны оказывать положительный эффект в данной ситуации.

Основные требования к препарату выбора для лечения АГ у женщин с ММС состоят в том, чтобы он обладал выраженным антигипертензивным действием, способностью улучшать метаболизм глюкозы, не ухудшать ИР тканей, ограничивать влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) нейрогуморальных факторов, снижать активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), не ухудшать клиническую картину менопаузы. Такая терапия не должна увеличивать сердечно-сосудистый риск и быть совместимой с заместительной гормональной терапией (ЗГТ).

Учитывая тот факт, что в развитии МС основную роль играет ИР, для этих больных ха-

рактерны гиперсимпатикотония и наличие выраженных метаболических нарушений; особый интерес представляют антигипертензивные средства центрального действия. Одним из таких препаратов является моксонидин (Физиотенз[®], Солвей Фарма, Германия), который уменьшает активность симпато-адреналовой системы (САС) и тем самым снижает артериальное давление (АД) через стимуляцию недавно открытых имидазолиновых рецепторов [2,3].

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности моксонидина в моно- и комбинированной терапии с ЗГТ — 17-β-эстрдиолом и дидрогестероном, у женщин с АГ в постменопаузе, оценка влияния препарата на гемодинамические параметры, функциональное состояние миокарда, на показатели липидного обмена, а также на реологические свойства крови.

Материал и методы

В исследовании участвовали 68 женщин (средний возраст $44,5 \pm 15,5$) с АГ I-II степеней (ст.) по классификации ВОЗ/МОАГ 1999г. Продолжительность менопаузы 2-10 лет. Исходное АД колебалось от 140/95 до 185/115 мм рт. ст.

За 2 недели до начала исследования была отменена антигипертензивная терапия, после чего оценивались величина АД и соответствие пациентов критериям включения в группу наблюдения. Больные были рандомизированы на 2 группы: 38 больным был назначен моксонидин в дозе 0,2-0,4 мг/сут., 30 больным — моксонидин в сочетании с ЗГТ — Фемостоном[®] (17-β-эстрадиол и дидрогестерон).

I группу составили больные в возрасте 40-59 лет со средней продолжительностью АГ 2-8 лет. У 18 пациенток (47,37%) была I ст. АГ, у 20 (52,63%) II ст. согласно классификации ВОЗ/МОАГ. 97,3% больных имели повышенный индекс массы тела (ИМТ).

Группа комбинированного лечения (II группа) состояла из пациенток в возрасте 42-60 лет, состоявших на учете у гинеколога-эндокринолога специализированного приема по менопаузе, носившей у 22 пациенток естественный, у 8 — хирургический характер. У всех больных была диагностирована I и II ст. АГ — 16 и 14 человек соответственно, развившаяся в постменопаузе. 93,3% больных имели повышенный ИМТ.

Исходная характеристика больных представлена в таблице 1.

Несмотря на то, что у большинства пациенток (у 53 из 68 или 77,9%) ранее проводилась антигипертензивная терапия, она была нерегулярной или неадекватной, на что указывали повышенные значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД).

Обследование включало измерение АД по методу Короткова в положении больного сидя и частоты сердечных сокращений (ЧСС), оценку выраженности климактерического синдрома (КС), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиограммы (ЭхоКГ), которые выполняли

Таблица 1

Исходная характеристика обследованных больных

Показатели	Группа I	Группа II
	моксонидин (n=38)	моксонидин +ЗГТ (n=30)
Возраст, годы	52,65±1,35	49,2±1,44
Длительность АГ, годы	4,35±0,48	3,62±0,36
ИМТ, кг/м ²	30,3±1,6	30,62±0,68
ОТ	105,75±0,99	103,33±0,74
ОТ/ОБ	0,90±0,02	0,87
САД, мм рт.ст.	158,4±2,77	155,3±8,7
ДАД, мм рт.ст.	97,55±1,44	96,38±1,41
ЧСС, уд/мин.	81,1±1,28	82,67±1,31

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$.

до начала, через 3 и 6 месяцев лечения, а также определение показателей липидного профиля (ЛП) и гемостаза.

Выраженность нейровегетативных, психоэмоциональных, обменно-эндокринных нарушений оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куппермана в модификации Е.В.Уваровой (Е.М.Вихляева, 2002).

Антропометрические показатели – рост, МТ, ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) измеряли до начала исследования, через 3 и 6 месяцев. Наличие АО определялось, когда отношение ОТ/ОБ > 0,85 при ИМТ > 30 кг/м².

При ЭхоКГ использовали аппарат «ALOKA»-SSD-500, Япония, и общепринятую методику в М- и В-режимах до начала, через 3 и 6 месяцев лечения. Анализ показателей ЭхоКГ включал расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле Devereux R:

$ММЛЖ = 0,8 \cdot [1,04 \cdot (МЖП + ЗСЛЖ + КДР) \cdot 3 - КДР^3] + 0,6 (г);$
индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) (г/м²), как процентного отношения ММЛЖ к площади поверхности тела, и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), по формуле:

$$ОПСС = 80 \cdot АД_{среднее} / МО (дин \cdot с \cdot см^{-5}).$$

Показатели липидного обмена и гемостаза оценивали энзиматическим методом с помощью набора реактивов фирмы «Нумат» (Германия). Определение проводили на спектрофотометре SPEROL 221 (Германия), λ -500 нм, кювета-1 см. Изучались следующие параметры: общий холестерин (ОХС) сыворотки крови, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) – α -ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – β -ХС, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) – пре β -ХС, триглицериды (ТГ), индекс атерогенности (ИА), фибриноген, тромбиновое время, время рекальцификации плазмы, протромбиновый индекс. Содержание ХС ЛВП определяли по методу В.Г. Колб, В.С. Камышников 1982 [4]; ХС ЛНП – по методу Покровского; при расчете пользовались калибровочной кривой (SPEKOL 221, λ -670 нм, кювета-1 см); ХС ЛОНП рассчитывали по формуле: Пре β -ХС = ОХС – (α -ХС + β -ХС). Индекс атерогенности (ИА) определяли по формуле:

$$ИА = (ОХС - \alpha\text{-ХС}) / \alpha\text{-ХС}.$$

Содержание фибриногена оценивали гравиметрическим методом по Рутбергу [5,6], принцип которого заключается в том, что после высушивания взвешивается ступок, образующийся при добавлении к определенному объему плазмы раствора тромбина стандартной активности; для изучения протромбинового индекса использовали метод Квика [6,7].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2000 и программы статистического анализа А.Симачева «Statistika + 2005» (<http://www.statplus.net.ua>).

При исходной характеристике статистически значимые различия между группами отсутствовали.

Результаты и обсуждение

В течение 6 месяцев из включенных в исследование 68 больных с гипертонической болезнью (ГБ) I и II стадии (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999), на контрольное обследование не явились 4 пациентки из I группы (1 перестала принимать моксонидин из-за отсутствия эффекта, 3 отказались от обследования из-за недостатка времени). Обследование закончили 64 больных: I группа – 34, II группа – 30 больных.

Уменьшение тяжести КС наблюдалось в обеих группах, начиная с 3 месяцев терапии, максимальный эффект отмечен во II группе: с $29,7 \pm 9,5$ до $12,0 \pm 2,9$ балла ($p < 0,01$) в I группе и с $29,9 \pm 5,0$ до $4,0 \pm 0,9$ балла ($p < 0,01$) во II (рисунок 1).

Следует отметить, что у большинства больных, получавших ЗГТ, уменьшились частота приливов, вестибулопатий, головных болей, а также потливость, плаксивость, атрофические нарушения со стороны мочеполовой системы.

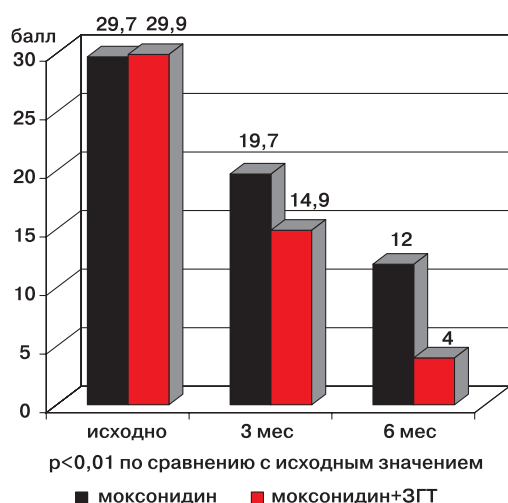


Рис. 1 Сравнительная характеристика динамики индекса Куппермана на фоне различных способов лечения женщин с АГ в постменопаузе.

В I группе САД снизилось на 21,7% — со $158,4 \pm 2,8$ до $124,0 \pm 2,0$ мм рт.ст. ($p < 0,005$), ДАД на 24,7% — с $97,6 \pm 1,4$ до $73,5 \pm 2,8$ мм рт.ст. ($p < 0,005$). Средняя ЧСС уменьшилась на 3,6% — с $81,1 \pm 1,3$ до $78,2 \pm 2,9$ уд/мин. ($p < 0,005$). Средний ИМТ понизился на 7,9% — с $30,5 \pm 1,8$ до $28,1 \pm 1,5$ кг/м² ($p > 0,005$). У 2 (5,9%) больных были отмечены побочные эффекты в виде сухости во рту; остальные не отмечали никаких нежелательных явлений; переносимость оценена как отличная у 94,1% больных.

Во II группе, получавших комбинированную терапию (Фемостон®+моксонидин), наблюдался хороший антигипертензивный эффект, САД снизилось на 29,1% — со $155,3 \pm 8,7$ до $110,1 \pm 3,0$ мм рт.ст. ($p < 0,005$), ДАД на 30,6% — с $96,4 \pm 4,9$ до $66,9 \pm 3,1$ мм рт.ст. ($p < 0,005$) (рисунок 2).

Средняя ЧСС уменьшилась на 11,2% — с $82,7 \pm 5,2$ до $73,4 \pm 2,1$ уд/мин. ($p < 0,005$). Средний ИМТ понизился на 10,5% — с $30,6 \pm 2,6$ до $27,4 \pm 2,6$ кг/м² ($p > 0,005$). Необходимо отметить, что через 1 месяц лечения у пациенток с кризовым повышением АД существенно уменьшилась частота кризов, лабильность АД, а к концу 3 месяца наблюдения кризы практически прекратились.

Полученные в настоящей работе результаты влияния моксонидина на параметры гемодинамики в целом соответствуют данным ряда клинических исследований, в которых была продемонстрирована достаточная антигипертензивная эффективность моксонидина у лиц с мягкой и умеренной АГ. По данным литерату-

ры, отличный и хороший антигипертензивный эффект, заключающийся в достоверном снижении среднесуточных величин САД и ДАД, был установлен у 60-80% больных при длительной монотерапии этим препаратом. Аналогичные результаты были получены в работах российских и зарубежных клиницистов [8-14].

Одним из поражений органов-мишеней (ПОМ) при АГ является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Диагностика ГЛЖ имеет важное клиническое значение, поскольку ее наличие оказывает существенное влияние на характер течения и прогноз заболевания. Поэтому одним из основных критериев при выборе антигипертензивного препарата является его способность вызывать регресс ГЛЖ.

В доступной литературе отсутствует информация о влиянии моксонидина, а также комбинации моксонидина с ЗГТ 17-β-эстрадиолом и дидрогестероном на ММЛЖ у женщин с АГ в постменопаузальном периоде.

По результатам этого исследования, в процессе 6-месячной терапии была обнаружена тенденция к уменьшению конечного систолического (КСР) и конечного диастолического (КДР) размеров с увеличением фракции выброса ЛЖ (ФВ) и степени укорочения передне-заднего размера ЛЖ (Fs%) в обеих группах (таблица 2).

Отдельно были выделены показатели ИММЛЖ при наличии исходной ГЛЖ, которую диагностировали при ИММЛЖ > 110 г/м² у женщин. Представленные результаты свидетельствуют, что моксонидин достоверно уменьшает ММЛЖ и ИММЛЖ как в общей группе (7,8%; $p < 0,05$), так и в группе пациенток, у которых исходно наблюдалась ГЛЖ (10,8%; $p < 0,05$), что соотносится с данными зарубежных исследователей [10,14,15].

Таким образом, препарат оказывал регулирующее действие на процессы ремоделирования сердца у изучаемой группы больных. Такой эффект терапии моксонидином на морфофункциональные показатели сердца можно объяснить снижением пост- и преднагрузки, а также уменьшением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [10,16].

На фоне лечения моксонидином в сочетании с ЗГТ (II группа) уменьшение ИММЛЖ в общей группе составило 13,8% ($p < 0,05$) и в группе пациенток с ГЛЖ — 16,8% ($p < 0,05$), более выражено, чем в группе монотерапии моксонидином — 7,8% ($p < 0,05$) и 10,7% ($p < 0,05$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика динамики показателей ЭхоКГ на фоне различных способов лечения женщин с АГ в постменопаузе

Показатель	Группа I		Группа II	
	моксонидин		моксонидин+ЗГТ	
	исходно	6 месяцев	исходно	6 месяцев
КДР, см	4,66±0,11	4,52±0,1	4,51±0,15	4,41±0,08
КСР, см	3,18±0,12	2,98±0,09	3,1±0,11	2,88±0,08**
КДО, мл	104,25±6,4	97,15±5,18	100,9±5,37	90,95±3,85**
КСО, мл	45,8±5,32	37,1±2,96	40,52±3,76	33,43±2,25**
ФВ, %	60,8±1,09	62,7±0,95	61,4±1,32	63,8±0,91
Fs, %	32,46±0,81	34,24±0,66**	32,82±1,01	34,85±0,67
ТМЖП, см	1,21±0,03	1,13±0,02*	1,1±0,03	1,01±0,03*
ТЗСЛЖ, см	1,04±0,03	0,99±0,22	1,0±0,03	0,96±0,03
ММЛЖ, г	196,3±10,48	171,3±7,56**	183,7±31,1	150,5±8,10**
ИММЛЖ, г/м ²	103,0±17,0	95,0±15,3**	104,6±16,4	85,3±16,5**
ИММЛЖ при наличии ГЛЖ, г/м ²	128,4±15,2	114,6±7,2**	136,6±13,6	113,7±18,0**
ОПСС, (дин·с·см ⁻⁵)	1876,8±318,1	1739,4±284,8**	1807,0±217,9	1575,3±197,4**

Примечание: * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением; КДО и КСО — конечный диастолический и систолический объемы; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ.

Таким образом, исследования последних лет, в т.ч. и результаты настоящего исследования, убедительно доказывают, что у женщин с мягкой и умеренной эссенциальной АГ в постменопаузе терапия моксонидином, а также моксонидином в сочетании с ЗГТ (17-β-эстрадиол и дидрогестерон) снижает ММЛЖ, что может уменьшить риск ССЗ и смертность у этих пациентов.

Увеличение риска развития ССЗ в период перехода к менопаузе на ~ 30% связано с происходящими в этом возрасте изменениями в липидном спектре крови. В связи с этим особую значимость в исследовании приобретают полученные данные об исходном содержании липопротеинов в плазме крови. Были зафиксированы заметные изменения, происходящие в системе гемостаза и липидном обмене у женщин с АГ в постменопаузе (таблица 3) на фоне проведенной терапии.

Анализ клинических результатов показал, что моксонидин благоприятно влияет на показатели липидного обмена у женщин в постменопаузе: на 13,5% снизился уровень ОХС, на 38,6% повысились концентрация ХС ЛВП.

На фоне 6-месячного приема моксонидина в сочетании с Фемостоном® отмечено снижение уровня ОХС крови на 19,9% ($p < 0,001$). ИА в группе комбинированной терапии уменьшился

в 2,5 раза, на монотерапии моксонидином — в 1,7 раза, иными словами, комбинированная терапия более активно снижала атерогенность плазмы крови.

Помимо прочих локализаций, имидазолиновые рецепторы расположены и на мембранах адипоцитов — клеток жировой ткани. Стимуляция этих рецепторов усиливает метаболизм липидов. С клинической точки зрения, назначение лекарственных средств, оказывающих подобное действие на жировой обмен у больных АГ, является достаточно перспективным. Положительное влияние моксонидина на показатели липидного обмена можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, моксонидин, повышая чувствительность скелетных мышц и адипоцитов к инсулину, способен уменьшать синтез ЛОНП в печени [17] и нормализовать ЛП крови. Статистически значимое повышение уровня ХС ЛВП и тенденция к снижению содержания ТГ на фоне терапии моксонидином у больных свидетельствуют в пользу этого предложения. Во-вторых, влияние моксонидина на ЛП можно объяснить уменьшением гиперсимпатикотонии. Известно что, адреналин непосредственно стимулирует активность липопротеидлипазы скелетных мышц, что приводит к ДЛП [18]. Показано, что терапия моксонидином одновременно снижает АД и концентрации катехоламинов в плазме

Таблица 3

Сравнительная характеристика динамики показателей липидного обмена и гемостаза у больных АГ по данным 6-месячного наблюдения

Показатель	Группа I		Группа II	
	моксонидин		моксонидин+ЗГТ	
	исходно	6мес	исходно	6мес
ОХС (мг%)	276,5±3,26	239,0±2,93*	277,0±3,01	222,0±3,04*
ХС ЛВП (мг%)	34,2±1,00	47,4±1,50*	34,62±1,19	57,99±1,79*
ХС ЛНП (мг%)	192,1±3,58	152,1±3,63*	192,4±3,33	134,4±3,15*
ХС ЛОНП (мг%)	50,3±0,82	39,6±0,64*	50,0±0,91	29,6±0,72 *
ТГ (мг%)	251,3±4,11	197,9±3,19*	250,0±4,56	148,0±3,62*
ИА	7,32±0,24	4,24±0,18*	7,26±0,28	2,92±0,11*
Протромбиновый индекс (%)	110,8±0,70	105,6±0,80*	110,3±0,72	95,0±0,96*
Время рекальцификации плазмы (сек)	53,6±0,56	67,86±1,23 *	53,5±0,76	74,88 ±1,46*
Тромбиновое время (сек)	12,25±0,17	14,96±0,25*	12,4±0,24	17,04 ±0,48*
Фибриноген (г/л)	4,92±0,07	4,20±0,08*	4,85±0,08	3,52±0,09 *

Примечание: $p < 0,001$ — уровень значимости различий относительно значений до лечения.

крови [19], следовательно, уменьшает активность липопротеидлипазы и повышает уровень ХС ЛВП [20].

Результаты большинства работ свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния моксонидина на липидный обмен [21,22]. В ряде исследований продемонстрирована тенденция к нормализации липидного спектра в виде снижения уровней ОХС, ТГ и ХС ЛНП [23–26], что согласуется с результатами настоящего исследования.

Анализ клинических результатов показал, что параметры свертываемости крови на фоне комбинированной терапии изменялись в большей степени, чем на монотерапии моксонидином (таблица 3).

Концентрация фибриногена во II группе снизилась больше чем в I группе — 1,38 раза ($p < 0,001$), по сравнению с 1,17 раза (II группа) ($p < 0,001$), соответственно. На фоне проводимой терапии уровень ТГ снизился: в 1,27 раза (I группа) и 1,69 раза (II группа) ($p < 0,001$), что свидетельствует о благоприятном влиянии терапии на ЛП.

В доступной литературе отсутствует информация о влиянии моксонидина на изучаемые авторами показатели гемостаза, поэтому данный факт можно попытаться объяснить с позиции *in vivo* следующим образом. Известно, что избирательное связывание моксонидина с имидазолиновыми рецепторами уменьшает центральную и периферическую симпатическую активность, что, в свою

очередь, вызывает снижение АД. Это снижение объясняется подавлением прессорной активности симпатического звена ВНС и проявляется уменьшением концентрации норадреналина в плазме, что влияет на периферические сосуды — уменьшается ОПСС. Также известно, что деятельность системы гемостаза регулируется нейрогенными и эндокринными факторами. С этой точки зрения, блокада САС необходима, и использование моксонидина в лечении АГ у женщин в постменопаузальном периоде целесообразно.

Большое количество нерешенных проблем возникает в связи с назначением ЗГТ у женщин в постменопаузе. Ранее АГ рассматривалось как противопоказание к назначению ЗГТ, однако в конце XX века было доказано, что ЗГТ не оказывает существенного влияния на АД либо даже несколько снижает его [27–33], также продемонстрировано, что ЗГТ оказывает положительное влияние на суточный профиль АД у женщин с АГ в постменопаузе [34].

В целом, согласно полученным результатам, добавление ЗГТ к моксонидину не только не ухудшало его антигипертензивный эффект, но и способствовало более выраженному снижению АД, чем на фоне стандартной антигипертензивной терапии. Этот факт, по-видимому, можно объяснить тем, что дефицит женских половых гормонов несомненно играет роль в патогенезе АГ у женщин, находящихся в периоде половой инволюции. Многочисленные исследования

свидетельствуют об участии эстрогенов и прогестерона в регуляции сосудистого тонуса. В настоящее время не вызывает сомнений существование специфических рецепторов к эстрогенам в клетках сосудов и миокарда [35]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что применение эстрогенов приводит к улучшению эндотелиальной функции [36-38]. Доказано, что эстрогены ингибируют окисление ЛНП, препятствуют утолщению интимы, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, подавляют экспрессию адгезивных молекул [39]. Прогестерон также влияет на тонус сосудов как опосредованно через РААС [40,41], так и оказывая непосредственное влияние на сосуды за счет подавления тока Ca^{2+} через клеточные мембраны [42,43].

Таким образом, проведенное исследование показало, что сочетание моксонидина с ЗГТ 17-β-эстрадиолом и дигидрогестероном у больных с КС не ухудшает антигипертензивной эффективности монотерапии моксонидином, а способствует еще более выраженным изменениям ЛП и антикоагуляционного потенциала крови, что указывает на обоснованность его применения у женщин с АГ и ММС.

Литература

1. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Cons med (экстравыпуск) 2002; 3-6.
2. Ernsberger P, Haxhiu MA, Graff LM. A novel mechanism of action for hypertension control: moxonidine as a selective 1,-imidazoline agonist «Cardiovascular drugs and therapy». Boston 1994; 27-41.
3. Rupp H, Jacob R. Excess catecholamines and the metabolic syndrome: should central imidazoline receptors be a therapeutic target? Med Hypotheses 1995; 44: 217-25.
4. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии, Минск «Беларусь» 1982; 366 с.
5. Андреев Г.В., Карабасова Н.Н. Методы исследования фибринолитической системы крови. Москва 1981; 125 с.
6. Козловская Л.В., Николаев А.Ю. Учебное пособие по клиническим лабораторным методом исследования. Москва «Медицина» 1985; 85 с.
7. Лифшиц В.И., Сидельникова В.И. Медицинские лабораторные анализы. Справочник. Москва «Трида-Х» 2000; 113 с.
8. Мильто А.С., Толкачев В.В., Кобалава Ж.Д. Моксонидин в комбинированной терапии гипертензивной болезни с высоким риском с сердечно-сосудистых осложнений. Клин фарм тер 2001; 10(4): 68-71.
9. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.В. Опыт применения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (цинта) при долгосрочной терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II типа. Клин фарм тер 2000; 9(3): 58-60.
10. Prichard BN, Graham BR. 1 r-imidazoline Agonists. General Clinical Pharmacology of Imidazoline receptors. Implications for the treatment in the elderly. Drugs 2000; 17(2): 133-59.
11. Benedict CR. Centrally Acting Antihypertensive Drugs: Reemergence of Sympathetic Inhibition in the Treatment of hypertension. Curr Hypertens Rep 1999; 4: 305-12.
12. Schliker E. Central presynaptic alpha-2-autoreceptors are involved in the blood pressure- lowering effects of moxonidine. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16: 15-22.
13. Mitrovic V, Patyna W. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 967-72.
14. Kannel WB. Epidemiological implications of left ventricular hypertrophy. Un: Cruickshank J.M., Messerli F.H., eds. Left ventricular hypertrophy and its regression. London: Science Press 1992; 359: 1-13.
15. Levy D, Savage D, Garrison K, et al. Echocardiographic criterion for the left ventricular hypertrophy: the Framingham heart study. Am J Cardiol 1987; 59: 956-60.
16. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. J Hypertens 1999; 17(Suppl. 3): S29-35.
17. Velliquette RA, Ernsberger P. Contrasting metabolic effects of antihypertensive agents. J Pharmacol Exp Ther 2003; 307: 1104-11.
18. Pedersen SB, Bak JF, Holck P, et al. Epinefrine stimulates human muscle lipoprotein lipase activity in vivo. Metabolism 1999; 48: 461-4.
19. Kirch W, Hult HJ, Planitz V. Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertension patients. J Clin Pharmacol 1990; 30: 1088-95.
20. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of progression of organ damage. Hypertension 1999; 34(pt 2):724-8.
21. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.В. Опыт применения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (цинта)

Выводы

Применение моксонидина у женщин в постменопаузальном периоде оказывает позитивное действие на АД и ММЛЖ.

Моксонидин благоприятно влияет на ЛП у женщин в постменопаузе, снижая содержание ОХС и ТГ, повышая уровень ХС ЛВП; ИА уменьшился в 1,7 раза ($p < 0,001$).

На фоне терапии моксонидином антикоагуляционный потенциал крови достоверно улучшается, о чем свидетельствует снижение концентрации фибриногена и повышение фибринолитической активности.

Комбинированная терапия моксонидином и ЗГТ у женщин с АГ в постменопаузе оказывает более выраженные гемодинамические и метаболические эффекты, проявляющиеся в достоверном снижении АД, ИММЛЖ, позитивном влиянии на показатели липидного обмена и гемостаза по сравнению с монотерапией моксонидином. На фоне лечения моксонидином в сочетании с ЗГТ уменьшение ИММЛЖ в общей группе и в группе пациентов с ГЛЖ более выражено, чем в группе монотерапии моксонидином.

- при долгосрочной терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II типа. Клин фарм тер 2000; 9(3): 58-60.
22. Elisaf MS, Petris C, Bairaktari E, et al. The effect of moxonidine on plasma lipid profile and on LDL subclass distribution. J Hum Hypertens 1999; 13(11): 781-5.
 23. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Благоприятное влияние моксонидина на показатели липидного обмена у больных с метаболическим синдромом. Кардиология 2004; 9: 13-5.
 24. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. Кардиология 2002; 11: 32-5.
 25. Lumb PJ, McMahon Z, ChikG, Wierzbicki AS. Effect of moxonidine on lipid subfractions in patient with hypertension. International J Clin Pract 2004; 58(Suppl 5): 465-8.
 26. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Эффективность моксонидина у женщин с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома при исходно высокой частоте сердечных сокращений. Кардиология 2002; 11: 40-3.
 27. Mercuro G, Zoncu S, Saiu F, et al. Menopause induce by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. Maturitas 2004; 47: 131-8.
 28. Affinito P, Palomba S, Bonifacio M, et al. Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. Maturitas 2001; 40: 75-83.
 29. Haywards C, Samaras K, Campbell L, Kelly R. Effect of combination hormone replacement therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in diabetic postmenopausal women. Am J Hypertens 2002; 14(7): 699-703.
 30. Lip G, Beevers M, Churchill D, Beevers D. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. J Hum Hypertens 1994; 8(7): 491-4.
 31. Szekacs B, Vajo Z, Acs N, et al. Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. Menopause 2000; 7: 31-5.
 32. Van Ittersum F, van Baal W, Kenemans P, et al. Ambulatory — not office — blood pressure decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. Am J Hypertens 1998; 11(10): 1147-52.
 33. Vestergaard P, Hermann A, Stilgren L, et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure — a randomized controlled study. Maturitas 2003; 46: 123-32.
 34. Butkevich A, Abraham C, Phillips R. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of postmenopausal women. Am J Hypertens 2000; 13(9): 1039-41.
 35. Genazzani A, Gambacciani M. Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century. Maturitas 1999; 32: 11-7.
 36. Baker L, Meldrum K, Wang M, et al. The role of estrogen in cardiovascular disease. J Surg Res 2003; 115: 325-44.
 37. Morales D, McGowan K, Grant D, et al. Circulation 1995; 91: 755-63.
 38. Spyridopoulos I, Sullivan A, Kearney M, et al. Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis: estradiol as a survival factor. Circulation 1997; 95: 1505-14.
 39. Paganini-Hill A. Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect? Maturitas 2001; 38: 243-61.
 40. Landau R, Poulos J. The metabolic influence of progestins. Advol Metab Disord 1971; 5: 119-47.
 41. Sealey J, Itskovitz-Eldor J, Rubattu S, et al. Estradiol and progesterone related increases in rennin-aldosterone system during ovarian stimulation and early pregnancy. J Clin Endocr Metab 1994; 79: 258-64.
 42. Караченцов А.Н., Сергеев В.П. Вазоактивные эффекты половых гормонов. Пробл эндокр 1997; 41(2): 45-53.
 43. Barbagallo M, Shan J, Pang P, Resnik L. Vascular effects of progesterone: role of intracellular calcium metabolism. Am J Hypertens 1995; 8: 66A.

Поступила 24/10-2005