

РАндомизированное многоцентровое сраВнительное исследование эффЕктивности мокСонидина у больных с неосложненным гипертоНИческим кризом (АВЕС, AVES)

С.Н. Терещенко¹, Н.И. Гапонова², В.Р. Абдрахманов² от участников исследования (AVES)

¹ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», Москва, Россия

Терещенко С.Н. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Федерального государственного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации; Гапонова Н.И. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»; Абдрахманов В.Р. — доктор медицинских наук, профессор кафедры скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет».

Контактное лицо: ул. Новочеремушкинская, д. 24, корп. 2, кв. 65, Москва, Россия, 117218. E-mail: nade-gaponova@yandex.ru (Гапонова Надежда Ильинична).

Резюме

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность селективного агониста имидазолиновых I₁-рецепторов моксонидина по сравнению с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента каптоприлом у больных с неосложненным гипертоНИческим кризом (НГК). **Материалы и методы.** Обследовано 225 пациентов (125 женщин, 100 мужчин) в возрасте 56,2 ± 14,4 года с неосложненным гипертоНИческим кризом. Пациенты были рандомизированы в группу моксонидина (n = 113) с однократным назначением 0,4 мг препарата внутрь и группу каптоприла (n = 112) с однократным приемом 25 мг. Наряду с общеклиническим обследованием проводилось динамическое измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, регистрация электрокардиограммы, определение уровней креатинина, калия и глюкозы в крови. Показателями эффективности у пациентов являлись время наступления антигипертензивного эффекта, степень снижения артериального давления и продолжительность антигипертензивного эффекта. Для оценки эффективности сравниваемых препаратов использовали суточное мониторирование АД. Анализировали динамику показателей в течение 12 часов. **Результаты.** Антигипертензивный эффект в виде достоверного снижения систолического АД в обеих группах достигался через 30 мин., диастолического АД — через 60 мин. от начала терапии, при этом степень снижения АД не превысила 25 % от исходного уровня. Выявлено преимущество моксонидина прежде всего в отношении длительности антигипертензивного действия с устойчивым снижением уровня АД на протяжении всего периода наблюдения. Подтверждено благоприятное метаболическое действие моксонидина, в частности, достоверное снижение содержания креатинина в крови. В группе моксонидина доля пациентов с эффективностью лечения выше удовлетворительной была больше на 26,9 %, а с переносимостью терапии выше удовлетворительной — больше на 18,8 %. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости моксонидина при неосложненных гипертоНИческих кризах в сравнении с каптоприлом. Препарат может успешно применяться для лечения неосложненных гипертоНИческих кризов, начиная с догоспитального этапа, в особенности, у пациентов с сопутствующей патологией (сахарный диабет, метаболический синдром, хроническая почечная недостаточность).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоНИческий криз неосложненный, лечение, моксонидин, каптоприл.

Randomized multicenter comparative trial of moxonidine efficacy in patients with uncomplicated hypertension crisis (AVES)

S.N. Tereschenko¹, N.I. Gaponova², V.R. Abdrakhmanov²,
from AVES trial participants

¹Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Federal State Agency (FSA) «Cardiology R&D Center», Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Corresponding author: 24/2–65 Novocheremushkinskaya st., Moscow, Russia. E-mail: nade-gaponova@yandex.ru (Nadezhda I. Gaponova, MD, PhD, Associate Professor at the Emergency Department at Moscow State University of Medicine and Dentistry).

Abstract

Objective. To evaluate the clinical efficacy and safety of moxonidine selective agonist of imidazoline I₁-receptors, compared with angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in patients with uncomplicated hypertensive crises (UHC). **Design and methods.** The study has been conducted on 225 patients (125 females and 100 males), mean age $56,2 \pm 14,4$ years with UHC. All patients were randomly divided into two groups: patients from the first group ($n = 113$) received a single dose of 0,4 mg moxonidine orally, and patients from the second group ($n = 112$) received a single dose of 25 mg captopril. Along with general examination, the following tests were conducted: dynamic measurement of blood pressure (BP), heart rate, electrocardiogram, creatinine, potassium and glucose levels in blood. To evaluate drug efficacy, blood pressure monitoring was performed daily. Output dynamics were analyzed for 12 hours. **Results.** Antihypertensive effect, expressed in terms of a significant reduction in systolic blood pressure in both groups, was reached after 30 minutes, significant reduction in diastolic blood pressure — after 60 minutes after administration of drugs. Level of BP reduction did not exceed 25 % of the baseline. Moxonidine led to the sustained drop in BP over the entire follow-up period. The favorable metabolic effects of moxonidine were confirmed, including significant reduction of serum creatinine. More patients receiving moxonidine had efficiency above satisfactory and tolerance above satisfactory than in captopril group. **Conclusions.** The results show a higher level of moxonidine efficacy and a good tolerance in comparison with captopril in patients with UHC. The drug can be successfully used for treatment of UHC, starting in the phase prior to admission to hospital, especially in patients with concomitant illnesses (diabetes, metabolic syndrome, chronic renal failure).

Key words: hypertension, uncomplicated hypertensive crisis, treatment, moxonidine, captopril.

Статья поступила в редакцию: 08.09.11. и принята к печати: 10.09.11.

Введение

В Российской Федерации сохраняется устойчивая тенденция к высоким показателям распространенности артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений, в особенности гипертонических кризов (ГК). Так, за последние годы число вызовов бригад скорой медицинской помощи по поводу ГК увеличилось в среднем по Российской Федерации в полтора раза, составляя 20 % всех причин вызовов, а общее количество вызовов за год достигает 20 миллионов [1–3]. Хотя в структуре таких вызовов преобладают неосложненные гипертонические кризы (НГК), в прогностическом отношении частое развитие таких кризов значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Как показало многоцентровое ретроспективное исследование ОСАДА (Оптимальное Снижение Артериального Давления при неосложненных гипертонических кризах у больных с Артериальной гипертензией), при частых НГК повышается риск развития острых нарушений мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, ишемии и гипертрофии левого желудочка [4].

В связи с этим весьма актуальной остается проблема оказания эффективной и в то же время максимально безопасной неотложной антигипертензивной терапии больным с НГК.

С учетом ведущей роли симпатической гиперактивности в патогенезе АГ и ГК в последние годы интенсивно изучаются возможности внедрения в клиническую практику антигипертензивных препаратов центрального действия или симпатолитиков нового поколения, таких как высокоселективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (Физиотенз, Abbott Products).

Моксонидин избирательно взаимодействует с I₁-имидазолиновыми рецепторами, расположенными в стволе головного мозга, что приводит к снижению симпатической активности [5]. Моксонидин обладает высоким сродством к имидазолиновым I₁-рецепторам и в отличие от традиционных антигипертензивных препаратов — симпа-

толитиков (клонидин, метилдопа) — лишь незначительно связывается с центральными альфа 2-адренорецепторами, за счет взаимодействия с которыми обусловлены сухость во рту и седативный эффект [6].

Снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) при однократном и продолжительном приеме моксонидина связано с уменьшением прессорного действия симпатической нервной системы на периферические сосуды, снижением общего периферического сопротивления сосудов, в то время как какое-либо существенное влияние на сердечный выброс и легочную гемодинамику не отмечено [7–8].

Экспериментальные и клинические исследования показали высокую антигипертензивную активность и хорошую переносимость препарата как при однократном приеме, так и при длительном лечении [7–11].

Обнадеживающие результаты были получены при купировании НГК в условиях оказания скорой медицинской помощи. При однократном назначении 0,4 мг препарата внутрь у пациентов с НГК в 90,9 % случаев удалось добиться снижения АД до оптимальных значений. Ни одного случая снижения АД, которое могло бы быть опасным, то есть ниже 110 и/или 70 мм рт. ст. отмечено не было [12].

Вместе с тем до настоящего времени в нашей стране практически не проводились многоцентровые контролируемые исследования эффективности и безопасности моксонидина в сравнении с другими антигипертензивными препаратами.

Настоящее исследование являлось независимым и проведено под эгидой ВНОК.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность селективного агониста имидазолиновых I₁-рецепторов моксонидина по сравнению с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприлом у больных с неосложненным гипертоническим кризом.

Материалы и методы

В исследование были включены 225 пациентов с НГК, которые находились на стационарном лечении в 14 клинических центрах России.

Неосложненный гипертонический криз определяли как криз, который протекает с минимальными субъективными и объективными симптомами на фоне имеющегося существенного повышения АД более 180/100 мм рт. ст. (или на 30 % от обычного для больного уровня АД), не сопровождающийся острым развитием поражения органов-мишеней и требующий снижения АД в течение нескольких часов.

Средний возраст пациентов составил $56,2 \pm 14,4$ года, из них было 100 мужчин (44,4 %) и 125 женщин (55,6 %).

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, НГК, в анамнезе стойкая АГ, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Основные критерии невключения в исследование: осложненный ГК (острый период инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия, острая левожелудочковая недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, острая гипертоническая энцефалопатия, острая почечная недостаточность, расслаивающая аневризма аорты, эклампсия, феохромоцитома, послеоперационное кровотечение).

Больные были случайным образом рандомизированы на две группы. Как видно из таблицы 1, группы сравнения были сопоставимы по возрасту, полу, исходному уровню САД и ДАД, частоты сердечных сокращений

(ЧСС), факторам риска (курение, сахарный диабет тип 2, избыточная масса тела), длительности и степени АГ, а также по выраженности сердечно-сосудистого риска.

Для снижения АД пациентам основной группы ($n = 113$) был назначен селективный агонист имидазолиновых I_1 -рецепторов моксонидин (Физиотенз, «Эбботт Продактс») внутрь в дозе 0,4 мг однократно. Пациентам в группе сравнения ($n = 112$) был назначен ингибитор АПФ каптоприл внутрь в дозе 25 мг однократно.

В качестве критериев эффективности у пациентов учитывали следующее: время наступления антигипертензивного эффекта; степень снижения АД; продолжительность антигипертензивного действия.

Перед включением в исследование собирался полный анамнез заболевания, жалобы и симптомы, учитывались факторы риска, демографические показатели (пол, возраст, рост). Физикальный осмотр пациента включал в себя определение индекса массы тела, динамическое измерение АД, ЧСС, регистрацию электрокардиограммы по общепринятой методике в 12 стандартных отведениях, определение уровней креатинина, калия и глюкозы в крови. Для оценки эффективности исследуемых лекарственных средств использовали суточное мониторирование АД (СМАД) и ЧСС. После назначения исследуемых препаратов АД измеряли с интервалом 15 минут в течение 6 часов, а последующие 6 часов — с интервалом 30 мин. Анализировали динамику САД и ДАД, ЧСС в течение 12 часов.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ ПРИ РАНДОМИЗАЦИИ

	Моксонидин (n = 113)	Каптоприл (n = 112)	Достоверность различий p
Возраст, годы	$56,0 \pm 12,9$	$56,3 \pm 15,9$	0,864
Женщины, n (%)	64 (56,6)	61 (54,1)	0,788
Мужчины, n (%)	49 (43,4)	51 (45,9)	
Курение, n (%)	29 (25,6)	24 (21,4)	0,426
Вес, кг	$84,3 \pm 14,6$	$82,6 \pm 12,9$	0,348
Рост, см	$168,5 \pm 9,2$	$168,2 \pm 9,0$	0,816
ИМТ, кг/м ²	$29,7 \pm 4,55$	$29,3 \pm 4,74$	0,515
Длительность АГ, годы	$15,2 \pm 1,9$	$14,3 \pm 1,3$	0,729
Количество ГК в год	$9,27 \pm 16,4$	$10,3 \pm 14,6$	0,627
Исходное САД, мм рт. ст.	$194,5 \pm 15,3$	$194,0 \pm 16,1$	0,787
Исходное ДАД, мм рт. ст.	$110,4 \pm 13,5$	$109,0 \pm 11,7$	0,413
Исходный уровень ЧСС, уд/мин	$83,1 \pm 13,1$	$84,6 \pm 12,9$	0,375
ИМ в анамнезе, n (%)	13 (11,5 %)	12 (10,7 %)	1,000
Стенокардия I–III ФК, n (%)	46 (40,7 %)	43 (38,4 %)	0,785
ХСН I–III ФК, n (%)	72 (63,7 %)	82 (73,2 %)	0,152
ОНМК в анамнезе, n (%)	11 (9,9 %)	10 (9,0 %)	1,000
СД тип 2, n (%)	11 (9,7 %)	15 (13,4 %)	0,412
ХОБЛ, n (%)	11 (9,7 %)	7 (6,3 %)	0,462

Примечание: ГК — гипертонический криз; ИМТ — индекс массы тела; САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

программного обеспечения SPSS 17.0. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (M), стандартного отклонения ($\pm SD$) и стандартной ошибки среднего значения (m) при нормальном распределении, а также в виде медианы (Md) и значений верхнего (75 %) и нижнего (25 %) квартилей при распределении, отличном от нормального. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова-Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05. Аналитическая статистика выполнялась с использованием дисперсионного анализа, t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна-Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 и знакового критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (для двустороннего теста) (биостатистик — д. м. н. Кочетов А.Г.).

Результаты

Как было отмечено выше, больные, распределенные в группы сравнения, по основным исходным клинико-демографическим показателям достоверно не отличались друг от друга (табл. 1).

Среди причин, спровоцировавших развитие ГК у 225 больных, наиболее частыми в проведенном исследовании по (убыванию частоты) были:

- психоэмоциональное напряжение — 92 (40,9 %) больных;
- неэффективная антигипертензивная терапия — 42 (18,7 %);
- нерегулярный прием антигипертензивных препаратов — 24 (10,7 %);
- самостоятельная отмена антигипертензивных препаратов — 23 (10,2 %);
- физическая нагрузка — 16 (7,1 %);

- метеозависимость — 10 (4,4 %);
- отсутствие антигипертензивной терапии — 4 (1,8 %).

Течение криза сопровождалось следующими клиническими симптомами, одинаковыми в сравниваемых группах:

- головная боль — 209 (92,9 %);
- одышка — 90 (40,0 %);
- боль в груди — 84 (37,3 %);
- психомоторное возбуждение — 25 (11,1 %);
- неврологический дефицит — 19 (8,4 %);
- носовые кровотечения — 16 (7,1 %);
- головокружение — 9 (4,0 %).

В обеих группах пациентов с НГК в результате лечения было достигнуто сопоставимое снижение как САД, так и ДАД (табл. 2, рис. 1). При этом достоверное снижение уровня САД в обеих группах было достигнуто уже через 30 мин. от начала лечения, в то время как аналогичная динамика для ДАД достигнута через 60 мин.

Сравнительный анализ степени снижения показателей САД подтвердил нарастающую положительную динамику в обеих группах от начала лечения до 6 часов наблюдения. Аналогичная динамика для ДАД прослеживалась только на протяжении 2 часов наблюдения, а дальнейшее снижение уровня ДАД через 6 и 12 часов наблюдалось только в группе моксонидина. При длительном наблюдении действия сравниваемых препаратов выявлены следующие различия. Так, если для САД динамика показателей практически одинакова, как на первоначальном этапе наблюдения, так и через 2, 6 и 12 часов, то для ДАД через 6 и 12 часов отмечено дальнейшее продолжение антигипертензивного действия моксонидина.

В сравниваемых группах отмечено умеренное снижение исходно повышенной ЧСС — с $83,1 \pm 13,1$ до $78,7 \pm 10,5$ уд/мин через 60 мин. от начала лечения у пациентов в группе моксонидина и с $84,6 \pm 12,9$ до $80,1 \pm 12,3$ уд/мин. в группе каптоприла (табл. 3, рис. 2).

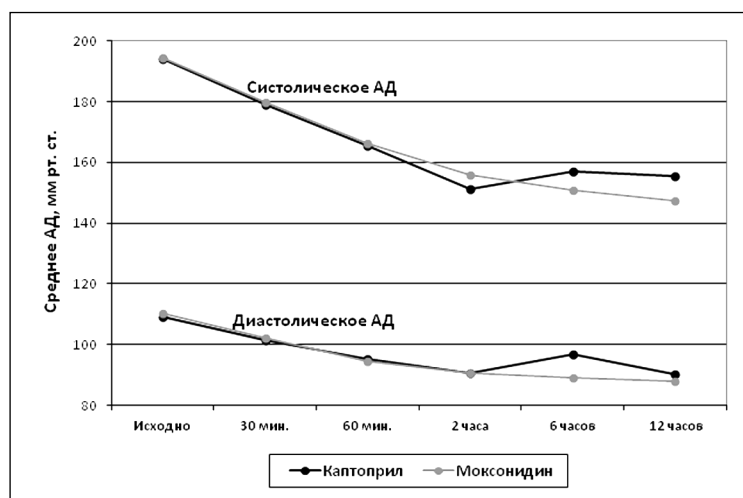
Таблица 2

ДИНАМИКА СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ КРИЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МОКСОНИДИНОМ И КАПТОПРИЛОМ ($M \pm SD$)

Время	Моксонидин (n = 113)		Каптоприл (n = 112)	
	САД, мм рт. ст. ДАД	Δ , %	САД, мм рт. ст. ДАД	Δ , %
Исходно	$194,5 \pm 15,3$ $110,4 \pm 13,5$	—	$194,0 \pm 16,1$ $109,0 \pm 11,7$	—
Через 30 мин.	$179,6 \pm 15,9^*$ $102,2 \pm 15,5$	$7,6$ $7,4$	$179,2 \pm 18,2^*$ $101,5 \pm 13,1$	$7,6$ $6,8$
Через 60 мин.	$166,2 \pm 17,9^*$ $94,5 \pm 13,2^*$	$14,5$ $14,4$	$165,4 \pm 18,6^*$ $95,2 \pm 13,2^*$	$14,7$ $12,6$
Через 2 ч	$155,7 \pm 19,1^*$ $90,7 \pm 12,9^*$	$19,9$ $17,8$	$151,2 \pm 23,0^*$ $90,8 \pm 13,5^*$	$22,0$ $16,6$
Через 6 ч	$157,1 \pm 16,8^*$ $89,1 \pm 10,9^*$	$19,2$ $19,2$	$150,9 \pm 14,7^*$ $101,1 \pm 98,6^*$	$22,2$ $7,2$
Через 12 ч	$147,4 \pm 16,2^*$ $87,9 \pm 10,8^*$	$24,2$ $20,3$	$155,4 \pm 16,6^*$ $90,2 \pm 10,8^*$	$19,8$ $17,2$

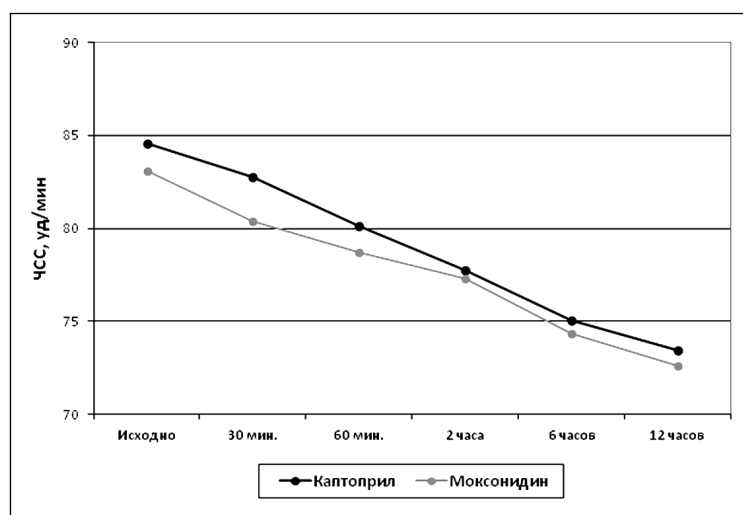
Примечание: САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление; * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Рисунок 1. Динамика средних значений систолического и диастолического артериального давления на фоне терапии пациентов с неосложненным гипертоническим кризом моксонидином и каптоприлом



Примечание: АД — артериальное давление.

Рисунок 2. Динамика частоты сердечных сокращений на фоне терапии пациентов с неосложненным гипертоническим кризом моксонидином и каптоприлом



Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ КРИЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МОКСОНИДИНОМ И КАПТОПРИЛОМ (М ± SD)

Таблица 3

Время	Моксонидин		Каптоприл	
	ЧСС, уд/мин	Δ, %	ЧСС, уд/мин	Δ, %
Исходно	83,1 ± 13,1		84,6 ± 12,9	
Через 30 мин.	80,4 ± 11,1	3,2	82,8 ± 12,3	2,1
Через 60 мин.	78,7 ± 10,5*	5,2	80,1 ± 12,3*	5,3
Через 2 ч	77,3 ± 9,9*	6,9	77,7 ± 10,8*	8,1
Через 6 ч	74,3 ± 8,7*	10,5	75,0 ± 10,2*	11,3
Через 12 ч	72,6 ± 8,4*	12,6	73,4 ± 9,4*	13,2

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

**ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ КРИЗОМ
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МОКСОНИДИНОМ И КАПТОПРИЛОМ**

Таблица 4

Симптом	Моксонидин		Каптоприл	
	Выраженность, баллы	Δ, %	Выраженность, баллы	Δ, %
Головная боль				
Исходно	2,18 ± 0,09		2,45 ± 0,07	
30 мин.	1,80 ± 0,08	17	2,13 ± 0,07	13
60 мин.	1,13 ± 0,08	48	1,45 ± 0,08	40
2 часа	0,71 ± 0,07	67	1,05 ± 0,09	57
6 часов	0,32 ± 0,05	85	0,76 ± 0,08	68
12 часов	0,09 ± 0,03	95	0,60 ± 0,08	75
Боль в груди				
Исходно	0,60 ± 0,09		0,60 ± 0,08	
30 мин.	0,48 ± 0,07	20	0,44 ± 0,07	26
60 мин.	0,25 ± 0,05	58	0,25 ± 0,05	58
2 часа	0,12 ± 0,03	80	0,16 ± 0,05	73
6 часов	0,04 ± 0,02	93	0,13 ± 0,04	78
12 часов	0,01 ± 0,01	98	0,08 ± 0,03	86
Психомоторное возбуждение				
Исходно	0,19 ± 0,05		0,29 ± 0,08	
30 мин.	0,14 ± 0,04	26	0,15 ± 0,05	48
60 мин.	0,05 ± 0,02	73	0,10 ± 0,03	65
2 часа	0,04 ± 0,02	78	0,07 ± 0,03	75
6 часов	0,01 ± 0,01	94	0,03 ± 0,02	89
12 часов	0,01 ± 0,01	94	0,03 ± 0,02	89

Примечание: 0 баллов — отсутствие симптома; 1 балл — умеренная выраженность; 2 балла — средняя выраженность симптома; 3 балла — выраженный симптом.

**ПОКАЗАТЕЛИ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ КРИЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МОКСОНИДИНОМ
И КАПТОПРИЛОМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (М ± SD)**

Таблица 5

Время измерения, мин., часы	Параметр, мм рт. ст.	Моксонидин	Каптоприл	p
Исходно	САД	190,4 ± 20,0	191,3 ± 16,5	0,780
	ДАД	107,2 ± 13,7	106,6 ± 11,5	0,771
15 мин.	САД	188,4 ± 19,2	186,3 ± 17,2	0,486
	ДАД	104,1 ± 13,7	103,9 ± 12,9	0,935
30 мин.	САД	179,6 ± 17,2	177,3 ± 20,5	0,460
	ДАД	99,7 ± 14,4	100,2 ± 14,3	0,854
45 мин.	САД	176,1 ± 17,8	169,6 ± 18,0	0,030
	ДАД	98,1 ± 13,7	97,7 ± 12,8	0,864
60 мин.	САД	170,2 ± 18,5	161,8 ± 20,3	0,219
	ДАД	94,1 ± 13,6	93,6 ± 15,7	0,829
90 мин.	САД	161,6 ± 20,5	151,0 ± 21,4	0,002
	ДАД	91,6 ± 13,6	89,7 ± 14,5	0,407
120 мин.	САД	157,0 ± 21,9	146,3 ± 20,7	0,003
	ДАД	90,4 ± 14,8	89,0 ± 14,6	0,541
285 мин.	САД	147,9 ± 17,5	154,8 ± 18,8	0,022
	ДАД	87,9 ± 10,4	90,2 ± 12,9	0,234
6 ч	САД	148,8 ± 14,8	157,8 ± 19,0	0,002
	ДАД	88,6 ± 10,6	92,0 ± 11,8	0,063
12 ч	САД	142,7 ± 15,2	154,1 ± 16,2	0,000
	ДАД	85,4 ± 11,7	88,4 ± 11,1	0,116

Примечание: САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление.

На фоне положительного влияния препаратов на гемодинамику отмечено улучшение клинического состояния пациентов, а именно: снижение интенсивности головной боли, боли в груди, психомоторного возбуждения и других симптомов (одышка, неврологический дефицит, носовые кровотечения и другие). Сравнительный анализ выявил более значительную положительную динамику в группе моксонидина. Так, если через 60 мин. от начала лечения в группе каптоприла интенсивность головной боли уменьшилась на 40 %, то в группе моксонидина — на 48 %, через 2 часа сравнительная динамика составила 57 и 67 % соответственно, через 6 часов — 68 и 85 %, а через 12 часов — 75 и 95 %.

В группе моксонидина также отмечено более значимое снижение интенсивности боли в груди. Так, если через 60 мин. степень снижения в обеих группах была одинаковой (58 %), то через 2 часа соответствующая динамика составила 73 % для каптоприла и 80 % для моксонидина, через 6 часов — 78 и 93 %, через 12 часов — 86 и 98 % соответственно. В группе моксонидина наблюдалось и более значимое устранение психомоторного возбуждения, при этом степень снижения через 60 мин. от начала лечения составила 73 %, в то время как в группе каптоприла — 65 %, через 6 и 12 часов — 94 и 89 % соответственно (табл. 4).

При анализе полученных результатов СМАД выявлена одинаковая динамика снижения показателей АД в сравниваемых группах в первые 30 мин. наблюдения. Вместе с тем достоверно более значительное снижение зафиксировано в группе моксонидина — в период времени с 285-й мин. по 12-й час наблюдения для САД и с 6-го часа по 12-й час наблюдения — для ДАД. Динами-

ческие показатели СМАД на фоне терапии представлены в таблице 5.

По данным контрольной электрокардиограммы в группах сравнения выявлено значимое урежение ЧСС, при этом корреляционный анализ показал, что чем выше исходное значение ЧСС, тем более выражена ее динамика через 24 часа. Динамика интервала QT в обеих группах оказалась незначительной и недостоверной (табл. 6).

При анализе динамики лабораторных показателей выявлено достоверное снижение концентрации креатинина в крови у пациентов с ГК на фоне терапии моксонидином — в среднем по группе на 23,6 %, а концентрации глюкозы и калия не претерпели достоверных изменений (табл. 7).

Следует отметить, что в группе моксонидина количество пациентов с отличной и хорошей эффективностью оказалось на 26,9 % больше, чем в группе каптоприла. Моксонидин также продемонстрировал хорошую переносимость больными — таких пациентов в проведенном исследовании оказалось больше на 18,8 %, по сравнению с группой каптоприла.

Нежелательных побочных явлений в проведенном исследовании у пациентов в группе моксонидина не отмечено. В то же время у одного пациента в группе каптоприла появился кашель через 75 мин. после приема препарата. Через 260 мин. кашель прекратился самостоятельно.

Обсуждение

Эффективное и безопасное купирование ГК относится к числу важнейших задач неотложной кардиологии. В практическом отношении наибольшее значение

ДИНАМИКА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ЗА 24 ЧАСА У ПАЦИЕНТОВ
С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ КРИЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МОКСОНИДИНОМ
И КАПТОПРИЛОМ (M ± SD)

Таблица 6

Время	Параметр	Моксонидин	Каптоприл
Исходно	ЧСС, уд/мин	80,8 ± 12,3	81,3 ± 16,4
	QT, сек	0,38 ± 0,040	0,37 ± 0,043
Через 24 ч	ЧСС, уд/мин	72,8 ± 8,00*	75,1 ± 9,68*
	QT, сек	0,39 ± 0,029	0,38 ± 0,037

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ КРИЗОМ
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МОКСОНИДИНОМ И КАПТОПРИЛОМ (M ± SD)

Таблица 7

Показатель	Моксонидин		Каптоприл	
	M ± SD	Δ, %	M ± SD	Δ, %
Креатинин исходно, мкмоль/л	114,0 ± 16,4		95,6 ± 22,3	
Креатинин 24 ч, мкмоль/л	87,0 ± 16,6*	23,6	93,8 ± 23,2	1,8
Глюкоза исходно, ммоль/л	5,11 ± 1,21		5,20 ± 0,93	
Глюкоза 24 ч, ммоль/л	5,18 ± 0,78	1,33	5,29 ± 0,75	1,70
Калий исходно, ммоль/л	4,40 ± 0,47		4,34 ± 0,40	
Калий 24 ч, ммоль/л	4,34 ± 0,48	1,36	4,27 ± 0,38	1,61

имеет выбор лечебных мероприятий — препарата, пути введения, а также предполагаемая скорость и уровень снижения АД, при этом решающее значение придается правильной интерпретации жалоб и симптомов, а не абсолютный уровень АД [13].

Согласно Федеральной программе «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» для лечения НГК предпочтительным является пероральный способ назначения антигипертензивных препаратов, позволяющий добиваться постепенного снижения АД с исключением его избыточного снижения. В связи с этим большой практический и научный интерес представляет изучение применения селективного агониста I_1 -имидазолиновых рецепторов моксонидина (Физиотенз, Abbott Products).

Проведенное нами исследование по эффективности и безопасности при лечении больных с НГК моксонидином в сравнении с ингибитором АПФ каптоприлом подтвердило значимое снижение АД в обеих группах, а также улучшение клинического состояния и лабораторных показателей.

При детальном анализе динамики уровня АД выявлено одинаковое начало наступления антигипертензивного эффекта уже к 30-й минуте от приема препаратов. Следует отметить одинаковую степень антигипертензивного эффекта сравниваемых препаратов. При этом назначение выбранных нами доз — 0,4 мг моксонидина и 25 мг каптоприла — не сопровождалось избыточным снижением уровня АД, превышающим 25 % от исходных значений. Именно такой подход безопасного снижения АД соответствует современным клиническим рекомендациям [14].

Нами выявлено преимущество моксонидина в отношении длительности антигипертензивного действия, когда устойчивая тенденция дальнейшего снижения уровня АД сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (24 часа) при однократном приеме препарата. Такой длительный контроль АД весьма привлекателен для практики оказания скорой медицинской помощи пациентам с НГК, что во многих случаях исключает необходимость повторных вызовов бригад скорой и неотложной медицинской помощи и госпитализации пациентов в стационар.

Вероятно, такой длительный антигипертензивный эффект объясняется фармакокинетическими особенностями моксонидина, а именно, препарат неодинаково распределяется в тканях головного мозга с максимальной концентрацией в области ростральных вентролатеральных ядер (область RVLM) продолговатого мозга [15], приводя к устойчивому уменьшению симпатической активности, которая является важнейшим провоцирующим фактором в развитии ГК.

В группах сравнения выявлено одинаковое влияние препаратов по урежению исходно повышенной ЧСС, что, несомненно, является благоприятным фактором, улучшающим деятельность сердца. При этом на фоне приема выбранных нами доз препаратов не наблюдалась брадикардия и удлинение интервала QT.

Подтверждается благоприятное метаболическое и органопротективное действие моксонидина, в част-

ности, отмечается снижение содержания креатинина в крови [16–18]. Вероятно, такая положительная динамика является результатом благоприятного ренопротективного действия моксонидина путем непосредственного воздействия препарата на рецепторы к имидазолину, расположенные в почечной ткани [16, 19, 20].

Прием сравниваемых препаратов сопровождается снижением уровня калия в крови, хотя указанная динамика не достигала достоверных значений, тем не менее, этот факт подчеркивает необходимость динамического контроля электролитного баланса при купировании ГК. Возможно, отмеченная тенденция при приеме моксонидина обусловлена активным влиянием препарата на почечную экскрецию электролитов и воды [21].

Следует отметить высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость моксонидина. Выраженных побочных эффектов на фоне терапии у пациентов с НГК в настоящем исследовании не выявлено.

Выводы

1. Антигипертензивный эффект моксонидина у больных с НГК при однократном применении отмечается через 30 мин. от начала лечения.
2. Моксонидин снижает АД постепенно, и степень снижения АД не превышает 25 % от исходного уровня.
3. Продолжительность антигипертензивного эффекта моксонидина сохраняется в течение 12 часов от момента приема препарата, и дополнительного применения других антигипертензивных препаратов не потребовалось ни у одного пациента.
4. Моксонидин может рассматриваться в качестве препарата выбора для лечения НГК, начиная с догоспитального этапа, в особенности у пациентов с дополнительными факторами риска (курение, избыточная масса тела) и/или сопутствующей патологией (сахарный диабет тип 2, метаболический синдром, хроническая почечная недостаточность и другие).

Центры, участвующие в клиническом исследовании: координатор исследования Терещенко С.Н. (Москва); Андреев Д.А. (Москва); Архипов М.В. (Екатеринбург); Волкова Э.Г. (Челябинск); Галявич А.С. (Казань); Космачева Е.Д. (Краснодар); Матюшин Г.В. (Красноярск); Медведева И.В. (Тюмень); Мезенцева Н.В. (Новосибирск); Недогода С.В. (Волгоград); Тимонин Д.В. (Ижевск); Тюркина Т.В. (Ленинградская область); Шлык С.В. (Ростов-на-Дону); Фомин И.В. (Нижний Новгород); Фурменко Г.И. (Воронеж).

Литература

1. Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни // Кардиология. — 2011. — № 2. — С. 45–51.
2. Здравоохранение в России 2005. Статистический сборник. — М.: Росстат, 2006. — 312 с.
3. Слепушенко И.А. Совершенствование организации скорой медицинской помощи в Российской Федерации // Скорая помощь. — 2007. — № 3. — С. 3–6.

4. Колос И.И., Чазова И.Е., Терещенко С.Н., Наконечников С.Н. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с частыми гипертоническими кризами // *Терапевт. арх.* — 2009. — № 9. — С. 9–12.
5. Ernsberger P.R., Westbrook K.L., Christen M.O. et al. A second generation of centrally acting antihypertensive agents act on putative I₁-imidazoline receptors // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 20, suppl. 4. — P. S1–S10.
6. Schwarz W., Kandziora J. Long-term experiences with moxonidine, a new antihypertensive agent // *Fortschr. Med.* — 1990. — Vol. 108, № 32. — P. S616–S620.
7. Mitrovic V., Patyna W., Hüting J., Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1991. — Vol. 5, № 6. — P. 967–972.
8. Prichard B.N.C. Clinical pharmacology of moxonidine / In: van Zwieten P.A. et al., eds. // *The I₁ imidazoline receptor agonist moxonidine.* — 2nd ed. — London: Roy Soc Med, 1996. — P. 31–47.
9. Trieb G., Jäger B., Hughes P.R. et al. Long-term evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of the orally acting imidazoline I1 receptor agonist moxonidine in patients with mild-to-moderate essential hypertension // *Eur. J. Clin. Res.* — 1995. — Vol. 7. — P. 227–240.
10. Haxhiu M.A., Dreshaj I., Erokwu B. et al. Vasodepression elected in hypertensive rats by the selective I-imidazoline agonist moxonidine administered into the rostral ventrolateral medulla // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 20, suppl. 4. — P. S11–S15.
11. Haxhiu M.A., Dreshaj I., Schäfer S.G. et al. The I1-imidazoline agonist moxonidine is a selective central antihypertensive: lack of depressant action on central respiratory drive // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1993. — Vol. 7, suppl. 2. — P. 155 (Abstr. 155).
12. Руксин В.В., Гришин О.В. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления // *Артериальная гипертензия.* — 2010. — Т. 16, № 3. — С. 292–298.
13. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы: диагностика и лечение // *Руководство по артериальной гипертонии / Чазов Е.И., Чазова И.Е. (ред.).* — М.: Media Medica, 2005. — С. 677–689.
14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации: Всерос. национальное общество кардиологов. — М.: Меди Эксмо, 2009. — С. 5–34.
15. Theodor R., Weimann H.-J., Weber W. et al. Absolute bioavailability of moxonidine // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 1991. — Vol. 16, № 2. — P. 153–159.
16. Vonend O., Marsalec P., Russ H. et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, № 9. — P. 1709–1717.
17. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М. и др. Этиологические и патогенетические факторы в развитии гипертонических кризов у больных с первичной артериальной гипертонией // *Рос. кард. журн.* — 2008. — № 4. — С. 5–15.
18. Зелвеян П.А., Буниatian М.С., Ощепкова Е.В. и др. Показатели статистической и динамической прессорной нагрузки (по данным суточного мониторирования АД) и функциональное состояние почек у больных гипертонической болезнью // *Кардиология.* — 2011. — № 4. — С. 31–37.
19. Ritz E., Amann K., Fliser D. The sympathetic nervous system and the kidney: its importance in renal diseases // *Blood Press.* — 1998. — Vol. 7, suppl. 3. — P. 14–19.
20. Strojek K., Grzeszczak W., Gorska J. et al. The effect of moxonidine on albumin excretion in normotensive, microalbuminuric type 1 diabetic patients // 36th Ann. Meeting of the EASD (2000), Jerusalem, Israel, 17–21 September.
21. Kraft K., Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 24, suppl. — P. S29–S33.