

© Лобода О. М., 2014

УДК: 616.61-008.64:616.12-008.331.1

О. М. ЛОБОДА

КОРЕКЦІЯ РЕЗИСТЕНТНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ
З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК І-ІІІ СТАДІЙ

О. М. LOBODA

CORRECTION OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE I-III

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: моксонідин, резистентна артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, варіабельність серцевого ритму.**Keywords:** moxonidine, resistant hypertension, chronic kidney disease, heart rate variability.**Резюме.** Цель исследования: Определить антигипертензивные свойства моксонидина при применении его в качестве дополнительного препарата к антигипертензивной терапии, а также его влияние на показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с резистентной АГ и ХБП.**Материал и методы исследования.** Мы исследовали эффективность применения моксонидина (200-600 мг) у 35 пациентов с ХБП I-III ст. и резистентной АГ. АД измерялось до и через 3 месяца лечения моксонидином. Возраст пациентов был $53 \pm 5,8$ лет. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до лечения составила $68,7 \pm 23,0$ мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$. Также до и через 3 мес. после лечения определялись параметры частотного и временного анализа вариабельности сердечного ритма.**Результаты исследования.** После лечения моксонидином САД достоверно снизилось с $153,6 \pm 8,1$ до $130,7 \pm 4,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). ДАД также показало достоверное снижение с $96,7 \pm 2,4$ до $80,9 \pm 2,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Снижение САД составило $22,9 \pm 7,9$ мм рт. ст. и снижение ДАД составило $15,9 \pm 3,1$ мм рт. ст. 29 пациентов (83%) достигли целевого уровня АД - $130/80$ мм рт. ст. и меньше. У 5 пациентов (14%) не удалось достигнуть целевого уровня АД, но АД снизился $< 140/90$ мм рт. ст. У 1 пациента (3%) АД снизилось со $160/100$ мм рт.ст. до $145/90$ мм рт. ст. Большинство пациентов (28 человек - 80%) достигли целевого АД при приеме моксонидина в дозе $0,4$ мг/сут., - 7 больных (20%) использовали моксонидин в дозе $0,6$ мг/сут. СКФ после лечения достоверно не изменялась. Моксонидин хорошо переносился у всех пациентов. У больных, получающих лечение моксонидином, наблюдалось улучшение большинства показателей временного и частотного анализов вариабельности сердечного ритма.**Выводы.** Моксонидин хорошо переносился у всех пациентов и способствовал достижению целевого уровня АД у 83% пациентов с ХБП I-III ст. и резистентной АГ. Также при лечении моксонидином наблюдалось улучшение большинства показателей временного и частотного анализов вариабельности сердечного ритма. Дополнение существующей антигипертензивной терапии препаратом моксонидин может быть рекомендовано для лечения резистентной АГ у пациентов с ХБП I-III ст.**Summary.** Aim. The aim was to investigate the use of the II-imidazoline receptor agonist moxonidine as an 'add-on' agent and determine its effect on heart rate variability in patients with CKD st. I-III and resistant hypertension.**Methods.** We investigated the safety and efficacy of moxonidine (200-600 mg) in a group of 35 patients with CKD st. I-III whose had prior treatment with three or more antihypertensive medications, although without adequate control [systolic blood pressure (SBP) 145-165 mm Hg and/or diastolic BP (DBP) 95-100 mm Hg]. BP was measured according to internationally accepted guidelines before and after 3 month of treatment with moxonidine used as an 'add-on' agent in the patients with CKD st. I-III and resistant hypertension. Age of patients was $53 \pm 5,8$ years. Glomerular filtration rate (GFR) before treatment was $68,7 \pm 23,0$ mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Before and 3 months after treatment, we determined improvement in the time-frequency analysis of heart rate variability.**Results.** Following treatment with moxonidine, the SBP significant fell from 153.6 ± 8.1 to 130.7 ± 4.6 mmHg ($P < 0.001$). The DBP also showed a significant reduction from $96.7 \pm 2,4$ to $80.9 \pm 2,6$ mmHg ($P < 0.001$). Reduction of SBP pressure was 22.9 ± 7.9 mm Hg and reduction of DBP was 15.9 ± 3.1 mm Hg. 29 patients (83%) achieved the goal blood pressure - $130/80$ mm Hg and less. 5 patients (14%) were not achieve goal blood pressure, but blood pressure lowered $< 140/90$ mm Hg. In 1 patient (3%) blood pressure decreased from $160/100$ mm Hg to $145/90$ mm Hg. The majority of patients (28 - 80%)Лобода Олена Миколаївна
doctor_yelena@ukr.net

achieved these results while taking moxonidine dose of 0.4 mg / day, others - 7 (20%) patients - moxonidine used at a dose of 0.6 mg / day. GFR was not significant change after treatment. Moxonidine was well tolerated in all patients. Patients receiving treatment with moxonidine there was an improvement the time-frequency analysis of heart rate variability.

Conclusions. Moxonidine was well tolerated in all patients and contributed to the achievement of target blood pressure in 83% of patients with CKD st. I-III and resistant hypertension. We determined improvement in the time-frequency analysis of heart rate variability. These results suggest that moxonidine might have a place as an 'add-on' treatment in patients with CKD st. I-III whose hypertension is poorly controlled despite treatment with three or more antihypertensive agents.

ВСТУП. Актуальною та маловивченою проблемою в лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), зокрема й у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), є резистентна АГ. Частка хворих на резистентну АГ є достатньо великою серед нефрологічної популяції та потребує особливої уваги з точки зору профілактики, діагностики та лікування. Резистентною АГ слід вважати таку, при якій артеріальний тиск (АТ) залишається вище цільового рівня (для загальної популяції цільовий рівень становить < 140/90 мм рт. ст., у хворих на ХХН < 130/80 мм рт. ст.) на тлі застосування не менше 3 антигіпертензивних препаратів різних класів (в ідеалі всі ці препарати повинні використовуватися в оптимальних дозах і один з них повинен бути діуретиком) та немедикаментозних методів лікування. Навіть якщо АТ вдається контролювати за допомогою 4 і більше антигіпертензивних препаратів, така гіпертензія все одно вважається резистентною [5]. Чітких даних щодо поширеності резистентної АГ немає. За даними post hoc аналізу клінічних досліджень її поширеність варіює від 10% до 30% у хворих з артеріальною гіпертензією [2, 4]. Цей показник залишається високим навіть після виключення випадків так званої псевдорезистентної АГ [6]. В дослідженні L. De Nicola було показано, що резистентна АГ є поширеним явищем, вона пов'язана зі зниженим нирковим виживанням, незалежно від рівню АТ [1]. Хворі на ХХН, які з будь-яких причин, не досягли цільових рівнів АТ, мають по-перше високий ризик швидкого прогресування ХХН, по-друге – високий ризик розвитку кардіоваскулярних подій.

Розвиток ХХН часто супроводжується симпатичною гіперактивністю, що само по собі вже є фактором прогресування ХХН. Крім того, симпатична гіперактивність асоціюється з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій незалежно від її впливу на АТ [3, 8, 9]. Ці дані дозволяють вважати, що шляхом зниження симпатичної гіперактивності можна вплинути на прогресування ХХН та значно зменшити кардіоваскулярний ризик. Гіперсимпатикотонія є одним з факторів, що сприяє не тільки прогресуванню ХХН, але й виникненню різноманітних коморбідних станів [3, 8].

Для оцінки стану вегетативної нервової системи (ВНС) використовують різні методи:

таблиця Вейна, різноманітні вегетативні тести, вимірювання рівня адреналіну, та норадреналіну у плазмі, оцінювання зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень при проведенні ортостатичної проби чи проби Вальсальви та ін. На цей час найбільш інформативним неінвазивним методом дослідження нейровегетативної регуляції вважається аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР), який надає змогу отримати інтегральну кількісну оцінку функціонального стану ВНС, визначити вплив симпатичних і парасимпатичних ланок ВНС [7].

На сьогодні моксонідин є одним з антигіпертензивних лікарських засобів, що найбільш часто використовуються. Це обумовлено не тільки його вираженим антигіпертензивним ефектом, але додатковими метаболічними властивостями.

Моксонідин – високоафінний агоніст імідазолінових рецепторів І1, розташованих в ротральному вентролатеральному відділі довгастого мозку. Стимуляція цих рецепторів знижує симпатичний потік і, відповідно, артеріальний тиск шляхом зменшення резистентності судин. Моксонідин зазвичай не змінює частоту серцевих скорочень, однак здатний пригнічувати епізоди тахікардії. Важлива властивість моксонідину полягає в його здатності запобігати розвитку і зменшувати існуючу гіпертрофію міокарда. Антигіпертензивний ефект триває значно довше, що пов'язано із затримкою препарату в центральній нервовій системі. Симптоінгібуючий ефект моксонідину, ймовірно, опосередковується практично повністю його впливом на рецептори- І1. Моксонідин має низьку афінність до центральних альфа-2-адренорецепторів; це пояснює низьку частоту побічних ефектів при його застосуванні в порівнянні з клонідином.

У дослідженні J. Neumann et al. додавання моксонідину до тривалої терапії антагоністом рецепторів ангіотензину І1 привело до додаткового зниження середнього АТ на 9 ± 3 мм. рт. ст. Це дослідження підтвердило ранні спостереження про те, що у пацієнтів з ХХН ІІІ ст додавання моксонідину до інгібітору АПФ або антагоністу рецепторів ангіотензину І1 добре переноситься, знижує артеріальний тиск та уповільнює темпи зниження швидкості клубочкової фільтрації

(ШКФ) в більшому ступені, ніж застосування антагоністів кальцію [9].

МЕТА: визначити можливості досягнення цільового АТ у хворих на ХХН з резистентною АГ при застосуванні моксонідину в комплексній антигіпертензивній терапії, оцінити вплив моксонідину на показники ВСР у хворих на ХХН I-III ст. з резистентною АГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У проспективне дослідження було включено 35 пацієнтів з ХХН I-III ст., що розвинулася на тлі гіпертонічної хвороби у 13 хворих, цукрового діабету 2 типу у 12 хворих, хронічного гломерулонефриту у 5 хворих та хронічного пієлонефриту у 5 хворих. Всі хворі знаходилися на диспансерному обліку у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та гемодіалізу КМКЛ № 3, що є клінічною базою відділу еферентних технологій Державної установи “Інститут нефрології Національної академії медичних наук України”. ШКФ становила $68,7 \pm 23,0$ мл/хв./ $1,73$ м². Відповідно стадіям ХХН пацієнти розділися наступним чином: ХХН I ст. – 11 осіб, ХХН II ст. – 12 осіб, ХХН III ст. – 12 осіб. Всі хворі мали резистентну АГ. АТ коливався у межах 145-165/95-100 мм рт. ст., незважаючи на застосування в комплексному антигіпертензивному лікуванні не менше 3-х препаратів 1-го ряду (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту або блокатор рецептору до ангіотензину II, діуретик, недигідропіридинний блокатор кальцієвих каналів або селективний β -блокатор) у цільових дозах.

Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у даному дослідженні.

Лікування препаратами, що містять у своєму складі моксонідин, було припинено у всіх пацієнтів протягом 6 тижнів до початку дослідження.

Жоден з досліджуваних пацієнтів не отримував лікування препаратами еритропоетинів. Були виключені інші вторинні причини гіпертензії, такі як реноваскулярні, первинний альдостеронізм, феохромоцитома або синдром Кушинга. Всім пацієнтам було рекомендовано обмежити вживання солі < 6 г/добу.

Стандартне клініко-лабораторне дослідження проводилося усім хворим перед початком включення у дослідження, а також кожні 2 тижні протягом всього періоду спостереження (3 міс.). Всім обстеженим також проводилося вивчення показників ВСР до призначення моксонідину, а також 3 міс. після початку лікування.

Артеріальний тиск вимірювався згідно Рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2009 р.).

ШКФ оцінювалася за допомогою формули, отриманої в дослідженні Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD).

Дослідження ВСР здійснювалося на апаратно-програмному комплексі Полі-Спектр-8E/8B (програма аналізу “Полі-Спектр”) згідно стандартам Робочої групи Європейського Кардіологічного Товариства і Північно-Американського товариства стимуляції і електрофізіології. Оцінювалися наступні параметри тимчасового аналізу: SDNN, rMSSD, pNN50. Параметри частотного аналізу включали: TP, HF, LF, VLF, LF/HF. Огляд показників ВСР представлений в табл. 1.

Для досягнення цільових рівнів АТ до комплексної антигіпертензивної терапії призначався моксонідин. Доза підбиралася індивідуально, від 0,2 до 0,6 мг на добу. Титування дози відбувалося протягом 2-3 тижнів. Тривалість спостереження становила 3 міс.

Таблиця 1

Огляд показників ВСР

Показники частотного аналізу		Од.	Опис
VLF	Потужність дуже низьких частот	мс ²	Маркер активності гуморальної ланки регуляції
LF	Потужність низьких частот -	мс ²	Характеризує стан симпатичного відділу ВНС
HF	Потужність високих частот	мс ²	Маркер активності парасимпатичної ланки регуляції;
LF/HF	Відношення низькочастотної до високочастотної складової спектра	-	Відображає баланс між симпатичним та парасимпатичним відділами ВНС.
TP	Сумарна потужність спектру ВСР	мс ²	Оцінює сумарну активність ВСР
SDNN	Стандартне відхилення всіх NN-інтервалів (нормальних інтервалів RR).	мс	Відображає всі періодичні складові варіабельності за час запису, тобто є сумарним показником ВСР.

Продовження табл. 1

Показники частотного аналізу		Од.	Опис
rMSSD	Квадратний корінь з суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів NN	мс	Показник активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції
pNN50	Відсоток пар послідовних інтервалів NN, що розрізняються більш ніж на 50 мс - від загального числа NN інтервалів	%	Показник активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції
CV	Коефіцієнт варіації	%	Аналогічен показнику SDNN

Отримані дані досліджень підлягали статистичній обробці – t-тест для вибірок з попарно зв'язаними варіантами. Дані представлені як середня (M) ± стандартне відхилення (SD) або медіана (25:75 перцентиль). Різниця вважалася

достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Клінічну характеристику досліджуваних пацієнтів до та після закінчення лікування представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Кілічна характеристика досліджуваних пацієнтів

	До початку лікування	Через 3 міс. після початку лікування
Вік, роки	53±5,8	
Стать, чоловіки/жінки	17/18	
ІМТ (кг/м ²)	31,2±3,2	
Систолічний АТ	153,6±8,1	130,7±4,6*
Діастолічний АТ	96,7±2,4	80,9±2,6*
Креатинін сироватки, ммоль/л	97,6±30,6	93,1±29,9
рШКФ, мл/хв./1,73 м ²	68,7±23,0	71,7±24,4

* $p < 0,05$ порівняно з початком лікування

Через 3 міс. застосування моксонідину зниження систолічного АТ становило 22,9±7,9 мм рт. ст., діастолічного АТ – 15,9±3,1 мм рт. ст.

У 29 хворих (83%) вдалося досягти цільового рівню АТ – 130/80 мм рт. ст. та менше, у 5 хворих (14%) АТ не досяг цільових цифр, але встановився на рівні < 140/90 мм рт. ст. У 1 хворого (3%) АТ знизився від 160/100 мм рт. ст. до 145/90 мм рт.ст. При цьому більшість пацієнтів (28 – 80%)

досягли цих результатів при прийомі моксонідину в дозі 0,4 мг/добу, інші – 7 (20%) осіб – застосовували моксонідин в дозі 0,6 мг/добу.

Диференційована оцінка ефективності препарату залежно від стадії ХХН показала, що застосування моксонідину є ефективним на перших трьох стадіях ХХН. Однак більш виражене зниження тиску ми спостерігали на перших двох стадіях ХХН порівняно з третьою (табл. 3).

Таблиця 3

Антигіпертензивний ефект моксонідину у хворих на ХХН залежно від стадії

	ХХН I ст.	ХХН II ст.	ХХН III ст.
САТ, мм рт. ст. до початку лікування	154,1±8,0	152,1±8,1	154,6±8,6
САТ, мм рт. ст. через 3 міс.	129,1±3,8*	129,2±2,9*	133,8±5,3*
Величина зниження САТ, мм рт. ст. через 3 міс.	25,0±8,7	22,9±8,4	20,8±6,7

Продовження табл. 2

	ХХН I ст.	ХХН II ст.	ХХН III ст.
ДАТ, мм рт. ст. до початку лікування	96,4±2,3	96,7±2,4	97,1±2,4
ДАТ, мм рт. ст. через 3 міс.	79,5±1,5*	80,8±1,9*	82,1±3,3*
Величина зниження ДАТ, мм рт. ст. через 3 міс.	16,8±3,4	15,8±2,9	15,0±3,0

*p < 0,05 порівняно з початком лікування

Диференційована оцінка залежно від нозологічної форми ХХН продемонструвала, що найкращі результати мали хворі з ХХН, що виникла на тлі ЦД 2 типу – у 100% пацієнтів вдалося досягти цільових рівнів АТ. При гіпертензивній нефропатії вдалося досягти цільового рівню АТ у 10 (77%) з 13 пацієнтів, у 2 (16%) хворих АТ не досяг цільових цифр, але встановився на рівні < 140/90 мм рт. ст., а у 1 (7%) хворого АТ знизився від 160/100 мм рт. ст. до 145/90 мм рт.ст. У пацієнтів з хронічним гломерулонефритом та хронічним пієлонефритом вдалося досягти цільового рівню АТ у 3 (60%) та 4 (80%) осіб відповідно, у 2 (40%) хворих та 3 (20%) відповідно АТ не досяг цільових цифр, але встановився на рівні < 140/90 мм рт. ст.

Частота побічних явищ при застосуванні моксонідину була наступною: у 4 (11%) пацієнтів протягом 1 тижня спостерігалася сухість у роті, що мала легкий ступінь вираженості, та минула самостійно; 2 (6%) пацієнти скаржилися протя-

гом перших 2-3 днів на неінтенсивний головний біль, але який не потребував застосування знеболювального. Відміни препарату ці скарги не потребували. Ми не спостерігали алергічних та будь-яких інших негативних (крім вищезазначених) проявів при застосуванні моксонідину. Тенденція до зменшення креатиніну та збільшення ШКФ нами була розцінена, як результат покращення гемодинамічних умов нирки і була констатована лише через 3 місяця лікування.

Вивчення показників варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з ХХН I-III ст. свідчили про гіперактивність симпатичної нервової системи. В ході терапії моксонідином відзначено його позитивний вплив на активність симпатичної нервової системи, що виразилося в збільшенні загальної варіабельності серцевого ритму (показники часового аналізу: SDNN, rMSSD та pNN50, %, і спектральної потужності хвиль високої частоти HF, зменшенню показника LF/HF) (табл. 4).

Таблиця 4

Показники ВСР в динаміці лікування моксонідином у хворих на ХХН I-III ст. з резистентною АГ

Показники ВСР	До лікування	Через 3 міс.	Норма	p порівняно з початком лікування
Показники часового аналізу				
SDNN, мс	32 (29:51)	43 (28:48)	58 (42:78)	<0,001
rMSSD, мс	29 (24:39)	37 (28:41)	49 (32:61)	<0,01
pNN50, %	1,1 (0,5:4,8)	6,7 (1,9:7,4)	29 (10:51,4)	<0,001
Показники частотного аналізу				
TP, мс ²	739 (512:1285)	1348 (954:1501)	3790 (2948:4714)	<0,001
HF, мс ²	488 (206:557)	589 (224:697)	975 (460:1378)	<0,001
LF, мс ²	1364 (975:1697)	1079 (884:1101)	1170 (676,1:1933)	<0,001
VLF, мс ²	789 (328:929)	834 (518:921)	765 (301:1134)	<0,001
LF/HF	2,7 (1,9:3,1)	1,7 (1,4:3,9)	0,7 (0,48:0,98)	<0,001

ВИСНОВКИ:

- Застосування моксонідину (0,4-0,6 мг/добу) у комплексній антигіпертензивній терапії дозволило досягти цільового рівню АТ у 83% хворих на ХХН I-III ст. з резистентною АГ.
- Найкращої корекції резистентної АГ було досягнуто у пацієнтів з ХХН I-II ст.
- При додаванні моксонідину до існуючої гіпотензивної терапії цільовий рівень АТ – 130/80 мм рт. ст. та менше – був досягнутий у 100% пацієнтів з ХХН-I-III стадії на фоні ДН, у 77% хворих на гіпертензивну нефропатію, у 60% пацієнтів з хронічним гломерулонефритом –, у 80% пацієнтів з хронічним пієлонефритом.
- Лікування моксонідіном добре переносилося; побічні явища, що виникали за його застосування не потребували відміни препарату.
- Застосування моксонідину дозволило наблизити більшість показників ВСР до нормальних значень, що може свідчити про зменшення гіперактивності симпатичної нервової системи у даної категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease / L. De Nicola, S. Borrelli, F. B. Gabbai [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2011. – Vol. 34. – P. 58-67.
2. *Fagard R. H.* Resistant hypertension / R. H. Fagard // *Heart.* – 2012. – Vol. 98. – P. 254-261. – Режим доступу : <http://heart.bmj.com/content/98/3/254.full.pdf>.
3. *Park J.* Cardiovascular risk in chronic kidney disease: role of the sympathetic nervous system / J. Park // *Cardiology Research and Practice.* – 2012. – Vol. – 2012. – 8 p.
4. *Persell S. D.* Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008 / S. D. Persell // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1076-1080.
5. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D. A. Calhoun, D. Jones, S. Textor [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1403-1419.
6. Resistant hypertension revisited : a comparison of two university-based cohorts / J. P. Garg, W. J. Elliott, A. Folker [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 619-626.
7. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // *Europ. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 354-381.
8. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment / E.L. Penne, J. Neumann, I.H. Klein [et al.] // *J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 22(2). – P. 208-215.
9. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment / J. Neumann, G. Ligtenberg, I. I. Klein [et al.] // *Kidney Int.* – 2004 – Vol. 65(5) – P. 1568-1576.

Надійшла до редакції 15.08.2014

Прийнята до друку 23.08.2014