

УДК 616.12-008.331-1:612.141-085

В.Ю. ПРИХОДЬКО, д. мед. н., профессор; Е.А. КОНОНЕНКО, Д.О. КАШКОВСКИЙ,
О.В. ГОГОЛЬ, В.М. ПРИХОДЬКО

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

Оптимизация антигипертензивной терапии у больных с высоким метаболическим риском: результаты исследования «Идеаль»

Резюме

Оптимізація антигіпертензивної терапії у хворих з високим метаболічним ризиком: результати дослідження «Ідеаль»

В.Ю. Приходько, О.А. Кононенко, Д.О. Кашковський, О.В. Гоголь, В.М. Приходько

З метою оцінки ефективності монотерапії та комбінованої терапії артеріальної гіпертензії (АГ) у жінок з метаболічним синдромом (МС) було обстежено 41 жінку віком 45–67 років (середній вік – 63,4 року) з АГ та МС згідно з критеріями IDF.

Усім пацієнткам проводили добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) та добове моніторування ЕКГ, ЕхоКГ, тестування за шкалами Гамільтона та Вейна, УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози, визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ), С-пептиду, гликозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), креатиніну з визначенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), добової альбумінурії та співвідношення альбумін/креатинін у сечі. Показано, що у 56% жінок монотерапія раміприлом була неефективною. Другим препаратом був призначений моксонідин.

Виявлено, що монотерапія була неефективною у жінок з більш вираженим абдомінальним ожирінням, коморбідною патологією (автоімунним тиреоїдитом, жировим гепатозом, більш значимим порушенням вуглеводного обміну, тривожно-депресивними розладами). Включення моксонідину до схеми антигіпертензивної терапії даних пацієнток дозволило не тільки знизити та стабілізувати АТ у межах цільових значень, а й зменшити ранковий підйом АТ, знизити добову мікросальбумінурію, рівень С-пептиду та HbA_{1c}. Таким чином, моксонідин можна вважати препаратом вибору в комбінованій терапії АГ у жінок з МС.

Ключові слова: комбінована антигіпертензивна терапія, метаболічний синдром, моксонідин, дослідження «Ідеаль»

Summary

Optimization of Antihypertensive Therapy in Patients with a High Metabolic Risk: the Results of the Study «Ideal»

V.Yu. Prykhodko, E.A. Kononenko, D.O. Kashkovsky, O.V. Gogol, V.M. Prykhodko

In order to evaluate the effectiveness of monotherapy and combination therapy of arterial hypertension (AH) in women with metabolic syndrome were examined 41 women aged 45–67 years (mean age 63.4 years) with hypertension and metabolic syndrome according to the IDF criteria.

All patients performed daily blood pressure and Holter ECG monitoring, echocardiography, Hamilton and Wayne scales testing, ultrasound of the abdomen, thyroid TSH, C-peptide, glycosylated hemoglobin, creatinine and GFR levels, albuminuria and daily ratio of albumin/creatinine in urine. It was shown that in 56% of women ramiprilmonotherapy was not effective. Moxonidine was prescribed as the second drug.

Monotherapy was not effective in women with more severe abdominal obesity, comorbid diseases (autoimmune thyroiditis, fatty liver, significant dysfunction of carbohydrate metabolism, anxiety and depressive disorders). The inclusion of moxonidine in antihypertensive treatment scheme allowed not only to reduce and stabilize blood pressure values, but also reduce morning rise of blood pressure, reduce the daily microalbuminuria, C-peptide and glycosylated hemoglobin. Thus moxonidine can be considered as the drug of choice in combination therapy in women with hypertension and metabolic syndrome.

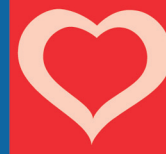
Key words: combined antihypertensive therapy, metabolic syndrome, moxonidine, trial «Ideal»

Несмотря на реализацию государственных программ по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), успехи фармацевтической промышленности и повышение эффективности работы поликлиник по выявлению данного заболевания, в Украине существует проблема адекватного контроля АГ. Данные статистики указывают на широкую распространенность АГ

среди взрослого населения Украины (46,8%), причем у 50% больных отмечается АГ 1-й степени. Информированность больных о наличии у них АГ не превышает 81% – среди городского населения и 68% – сельского. Принимают антигипертензивную терапию соответственно 48,4% и 38,3% нуждающихся в ней, а эффективность лечения составляет 18,7% и 8,1%. Большие сложности

Моксогама®

моксонідин 0,2мг 0,3мг 0,4мг



ПОДВІЙНИЙ ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

- ♥ Зниження рівня артеріального тиску та інсулінорезистентності^{1,2,3,4}
- ♥ Безпечність при тривалому застосуванні^{3,4,5,6,7}
- ♥ Варіабельність та зручність дозування
- ♥ Зручна упаковка – 30 таблеток
- ♥ Доступна ціна



**ЗРУЧНА
ДОЗА 0,3 мг**

Склад: 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг, або 0,4 мг

Показання: Артеріальна гіпертензія.

Побічні ефекти:

Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, сонливість і загальну слабкість/астенію. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, непритомність.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія.

З боку органів зору та лабіринту: дзвін у вухах.

З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж; ангіоневротичний набряк.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія).

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у спині, біль у шії.

Психічні порушення: безсоння; знервованість.

Загальні порушення: астенія; набряк.

1. Kaan EC, Frohly P, Tulp M, SchKfer SG, Ziegler D. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism. Cardiovasc Risk Fact 1995; 5 (Suppl 1): 19–27.

2. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulinresistant hypertensives. J Hypertens 1999; 17 (Suppl 3): S29–S35.

3. Prichard BNC. Clinical experience with moxonidine. In: Van Zwieten PA, Hamilton CA, Julius S, Prichard BNC (eds). The 11-Imidazole Receptor Agonist Moxonidine: A New Antihypertensive. 2nd ed. Royal Soc Medicine Press Ltd, London, UK, 1996; 49–77.

4. Busquet P., Feldman J. Drugs acting on imidazole receptors. A review of their pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in cardioprotection. Drugs 1999; 58: 799–812.

5. Busquet P. Imidazole receptors from basic concept to recent developments. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26 (Suppl 2): S1–S6.

6. Van Zwieten P. Central imidazole (11) receptors as targets of centrally acting antihypertensive drugs. Moxonidine and rilmenidine. J Hypertens 1997; 15:117–25.

7. Van Zwieten P., Peters L. Central 11-imidazole receptors as a target of centrally acting antihypertensive drugs. Clinical pharmacology of moxonidine and rilmenidine. Ann N Y Acad Sci 1999; 881:420c9.

Інформація про лікарський засіб. Рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62
e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua

с контролем АД создает сопутствующая патология (заболевания печени, почек, нарушения углеводного и пуринового обмена), что не только делает больных более резистентными к антигипертензивной терапии, но и сопровождается увеличением количества побочных реакций и соответственно – худшей приверженностью лечению. Одной из клинических групп, характеризующейся сложностью подбора антигипертензивной терапии, являются больные с метаболическим синдромом (МС). Это состояние характеризуется выраженными нарушениями углеводного и липидного обмена, сопровождается дисгормональными, вегетативными и психоэмоциональными расстройствами, ассоциируется с развитием жирового гепатоза и стеатогепатита. Особенно тяжело МС переносят женщины, которые наряду с ухудшением здоровья психологически болезненно реагируют на изменение внешности (избыточная масса тела, абдоминальное ожирение, проявление дисгормональных расстройств). Выбор антигипертензивной терапии для таких пациенток является актуальной задачей терапевта и семейного врача. С целью изучения эффективности монотерапии рамиприлом и комбинированной терапии рамиприлом и моксонидином авторы провели исследование, получившее рабочее название «Идеаль».

В исследование «Идеаль» была включена 41 женщина в возрасте 45–67 лет с АД (гипертоническая болезнь II стадии, 1-й степени). У всех обследованных женщин в соответствии с критериями IDF был диагностирован метаболический синдром. До включения в исследование женщины не получали регулярной антигипертензивной терапии. Группа обследованных женщин имела следующие характеристики: средний возраст – 63,4 года, средний рост – 160,8 см, средняя масса тела – 81,2 кг (у всех обследованных была избыточная масса тела или ожирение 1-й степени), индекс массы тела (ИМТ) – 31,9 кг/м², систолическое артериальное давление (АД) – 152,5 мм рт.ст., диастолическое АД – 87,7 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 74,9 мин⁻¹.

Всем женщинам были проведены следующие обследования: антропометрические исследования (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии – ОТ), общеклинические исследования, включающие измерение АД методом М.С. Короткова, ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование АД и ЭКГ, ЭхоКГ с расчетом показателей интракардиальной и системной гемодинамики, тестирование по шкале Гамильтона (оценка депрессии), по опроснику А.М. Вейна, ВАШ (оценка качества жизни), УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы, лабораторные методы – наряду с рутинным общим и биохимическим исследованием крови и липидограммы проводили определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы, С-пептида, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), креатинина (с расчетом скорости клубочковой фильтрации [СКФ] по формуле Кокрофта–Голта), суточной альбуминурии, соотношения альбумин/креатинин в моче. Показатели углеводного обмена и функции щитовидной железы исследовались в лаборатории «Дила».

Изучение интракардиальной гемодинамики выполнялось методом эхокардиографии в М-режиме (с контролем в двухмерном режиме) на аппарате Versa-Pro («Siemens», Германия) датчиками 3,5 МГц. Определялись: толщина стенок левого желудочка

(ЛЖ), конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП), диаметр устья аорты, время изгнания крови из ЛЖ. Рассчитывались показатели, характеризующие интракардиальную гемодинамику: конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы по формуле Teicholz; на основании полученных данных рассчитывались показатели системной гемодинамики: ударный (УО) и минутный (МОК) объемы крови, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), проводился расчет фракции выброса (ФВ).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществляли с помощью аппаратов АВРМ («Meditech», Венгрия). В дневное время (6.00–22.00) измерение АД проводилось каждые 15 минут, в ночное время (22.00–6.00) – каждые 30 минут. Путем проведения статистического анализа записей получены параметры: среднесуточного, среднедневного и средненочного уровней систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), пульсового АД, суточный индекс (СИ) САД и ДАД, характеризующий степень снижения АД ночью по сравнению с дневным временем, индекс времени – ИВ (индекс нагрузки давлением) САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД по данным стандартного отклонения (SD).

При проведении УЗИ органов брюшной полости наличие жировой болезни печени – жирового гепатоза (ЖГ) методом УЗИ диагностировали по следующим критериям: диффузная гиперэхогенность печени («яркая печень»), повышение эхогенности печени по сравнению с почками, дистальное затухание эхосигнала, нечеткость сосудистого рисунка. Если содержание жира в печени превышает 30%, метод УЗИ характеризуется высокой диагностической точностью в выявлении ЖГ: специфичность – 89%, чувствительность – 93%, поэтому авторы считали эту методику достоверной.

Исследование психоэмоционального состояния проводилось с помощью шкалы Гамильтона (HDRS) с целью определения уровня тревоги и депрессии (адаптировано: Дробижев М.Ю., 1993): суммарное количество баллов 0–7 – норма, 8–13 – легкое депрессивное расстройство, 14–18 – депрессивное расстройство средней тяжести, 19–22 – депрессивное расстройство тяжелой степени, более 23 – депрессивное расстройство крайне тяжелой степени. По визуально-аналоговой шкале (ВАШ) пациенты оценивали качество жизни на момент включения в исследование и по завершении его. Выраженность вегетативных расстройств оценивали по опроснику А.М. Вейна.

После проведения основных исследований всем пациенткам, включенным в исследование, был назначен рамиприл в дозе 5 мг 1 раз в сутки. При отсутствии достаточного антигипертензивного эффекта (снижение САД на 10 мм рт.ст., ДАД – на 5 мм рт.ст. от исходного уровня) через 7 дней доза рамиприла увеличивалась до 10 мг в сутки (в 1 или 2 приема). При отсутствии достижения целевого АД через 7 дней приема 10 мг рамиприла к лечению добавляли моксонидин в дозе 0,3 мг в сутки. Дозу моксонидина при необходимости увеличивали до 0,6 мг (у 1 пациентки). Таким образом, в соответствии с принимаемой антигипертензивной терапией все пациентки были разделены на две группы:

в первую были включены женщины, которые продемонстрировали удовлетворительный ответ на монотерапию рамиприлом (18 пациенток); во вторую – женщины, получавшие комбинированную терапию рамиприлом и моксонидином (23 пациентки). Терапия продолжалась до 12 недель. Пациентки первой группы принимали в среднем 7,5 мг рамиприла в сутки. Пациентки второй группы – 10 мг рамиприла и 0,3 мг моксонидина. Только в одном случае была увеличена доза моксонидина до 0,6 мг на 4 недели, в дальнейшем доза снижена до 0,3 мг. Всем пациенткам была рекомендована низкокалорийная диета с ограничением легкоусвояемых углеводов и животных жиров. В конце курса терапии больным было проведено повторное обследование. Анализ исходных клинических и инструментальных показателей двух групп показал наличие определенных различий, которые можно ассоциировать с ухудшением ответа на антигипертензивную терапию.

Данные, приведенные в таблице 1, свидетельствуют о том, что у женщин, которым потребовалась комбинированная терапия, масса тела была больше (на 8,4%), у всех диагностировалось ожирение 1-й степени (ИМТ – в пределах 30–35 г/м²). Кроме того, у женщин 2-й группы было более выражено абдоминальное ожирение (ОТ превышала значения первой группы на 6%). В первой группе ожирение 1-й степени было диагностировано у 6 пациенток, у 11 – отмечена избыточная масса тела.

В 1-й группе аутоиммунный тиреоидит и узловой зоб были диагностированы эндокринологом у 4 (22%) женщин, тогда как во 2-й группе – у 8 (35%) пациенток, что указывает на связь метаболических нарушений с патологией щитовидной железы. При этом в 1-й группе не было отмечено нарушения функции щитовидной железы по показателям Т3, Т4 и ТТГ. Во 2-й группе у 3 (13%) женщин уровень ТТГ превышал верхнюю границу нормы, что позволило эндокринологу диагностировать гипотиреоз.

В 1-й группе у 7 (39%) женщин при проведении УЗИ была диагностирована жировая болезнь печени, причем главным образом – у женщин с 1-й степенью ожирения. Повышение уровней ферментов печени и билирубина не было отмечено ни у одной из пациенток. Во 2-й группе ЖГ был диагностирован у 14 (61%) пациенток, при этом у 3 (13%) больных отмечено повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) выше референтных значений, а у 2 (8,7%) – повышен уровень общего билирубина за счет непрямой фракции.

Таким образом, у женщин, нуждавшихся в комбинированной антигипертензивной терапии, чаще был диагностирован аутоиммунный тиреоидит и снижение функции щитовидной железы. У них значительно чаще наблюдалась жировая болезнь печени и явления стеатогепатита, также было более выраженным абдоминальное ожирение.

Анализ психоэмоционального состояния обследованных женщин продемонстрировал наличие депрессивного расстройства (по данным шкалы Гамильтона). При этом в 1-й группе выраженность депрессии была заметно меньше, чем в группе женщин, нуждающихся в комбинированной антигипертензивной терапии. Количество баллов по шкале Гамильтона в 1-й группе составило 13,6+1,1 против 16,3+1,0 – во 2-й группе. Выраженность депрессивного расстройства ассоциирова-

лась с вегетативной дисфункцией. Во 2-й группе количество баллов по показателям опросника А.М. Вейна составило 35,3+3,6 против 26,4+3,1 – в 1-й группе. Клинически женщины 2-й группы чаще предъявляли жалобы на лабильность АД, головную боль, метеочувствительность, сердцебиение, перебои в работе сердца. Суточное мониторирование ЭКГ подтвердило, что во 2-й группе чаще регистрировались суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы (соответственно 130,9 в сутки и 16,7 в сутки против 103,3 в сутки и 6,2 в сутки в 1-й группе). При этом экстрасистолия не ассоциировалась с признаками ухудшения коронарного кровообращения.

Таким образом, у женщин, которые нуждались в комбинированной терапии АГ, были более выражены депрессивные расстройства и явления вегетативной дисфункции с преимущественной кардиальной симптоматикой (одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца), что подтверждено и данными 24-часового мониторирования ЭКГ – у этих пациенток достоверно чаще регистрировалась суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия.

Следует остановиться на динамике антропометрических показателей в процессе лечения (см. табл. 1). Пациенткам 1-й группы не удалось снизить массу тела. Во 2-й группе отмечена тенденция к снижению массы тела. Изменения не были достоверными, но в целом по группе составили 3,5%. Та же тенденция отмечена и относительно ОТ. Измерения показали, что ОТ в среднем уменьшилась на 5,4%. По субъективной оценке самих пациенток нельзя утверждать, что во 2-й группе была большая приверженность низкокалорийной диете или рекомендованному режиму физических нагрузок.

Интересна также динамика показателей психоэмоционального состояния больных в процессе терапии. Показатель по шкале Гамильтона снизился в обеих группах (до 11,7+1,0 в 1-й группе и до 14,04+1,1 во 2-й группе), что указывает на улучшение психоэмоционального состояния пациенток. При этом отмечено улучшение качества жизни по ВАШ (с 53,7 до 63,6 балла – в 1-й группе; с 50,1 до 61,2 балла – во 2-й группе). Изначально явления вегетативной дисфункции были более выражены у пациенток 2-й группы. В процессе лечения отмечена стабилизация вегетативной регуляции (баллы по опроснику А.М. Вейна достоверно снизились с 35,3+3,6 до 26,6+2,1).

Таблица 1. Антропометрические данные пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, получавших монотерапию рамиприлом и комбинированную терапию рамиприл/моксонидин

| Показатель | Группа 1 (рамиприл) | | Группа 2 (рамиприл/моксонидин) | |
|------------------------|---------------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Возраст, лет | 62,8+3,3 | – | 65,1+2,6 | – |
| Рост, см | 160+4 | – | 161+3 | – |
| Масса тела, кг | 78,3+2,1 | 78,2+2,0 | 84,9+2,0* | 82,0+1,9 |
| ИМТ, кг/м ² | 30,5+1,1 | 30,5+1,3 | 32,8+1,2 | 31,6+1,3 |
| Окружность талии, см | 97,4+2,2 | 95,6+2,3 | 103,2+2,5* | 97,6+2,4 |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; * – разница показателя между группами 1 и 2 достоверна.

Таблиця 2. Показатели системной и интракардиальной гемодинамики пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, получавших монотерапию рамиприлом и комбинированную терапию рамиприл/моксонидин

| Показатель | Группа 1 (рамиприл) | | Группа 2 (рамиприл/моксонидин) | |
|--------------------------|---------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| САД, мм рт.ст. | 148,4+4,2 | 136,1+3,1 [#] | 154,9+4,1 | 141,6+2,4 [#] |
| ДАД, мм рт.ст. | 85,4+2,1 | 78,5+2,0 [#] | 89,7+2,2 | 81,3+2,1 [#] |
| ПАД, мм рт.ст. | 63,1+2,2 | 56,9+2,3 [#] | 65,4+2,1 | 59,8+2,0 [#] |
| ЧСС, мин ⁻¹ | 73,4+3,1 | 67,5+2,9 | 77,6+3,2 | 69,2+2,8 [#] |
| МОК, л/мин | 5,80+0,21 | 5,51+0,18 | 6,11+0,18 | 5,31+0,17 [#] |
| ОПСС, кПа ⁻¹ | 160,5+4,9 | 152,6+3,1 [#] | 165,2+5,0 | 162,5+4,0 |
| КДО, мл | 130,1+4,2 | 131,8+3,7 | 128,9+4,0 | 128,6+4,1 |
| КСО, мл | 51,2+3,0 | 50,2+2,8 | 50,2+2,1 | 51,6+2,4 |
| УО, мл | 78,8+2,9 | 81,6+2,4 | 78,7+3,0 | 76,8+3,2 |
| ФВ, % | 59,9+2,0 | 61,4+1,7 | 61,9+2,3 | 60,1+1,9 |
| ЛП, см | 3,47+0,03 | 3,50+0,02 | 3,47+0,02 | 3,45+0,03 |
| Е/А, у. ед. | 0,94+0,02 | 0,97+0,02 | 0,94+0,01 | 0,95+0,02 |
| Давление в ЛА, мм рт.ст. | 53,8+3,1 | 50,9+3,1 | 48,7+3,2 | 45,3+3,0 |

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, МОК – минутный объем крови, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем крови, ФВ – фракция выброса, ЛП – размер левого предсердия, Е/А – отношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка, ЛА – легочная артерия; * – разница показателя между группами 1 и 2 достоверна, [#] – разница показателя до и после лечения в группе достоверна.

Таблиця 3. Показатели функции почек у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, получавших монотерапию рамиприлом и комбинированную терапию рамиприл/моксонидин

| Показатель | Группа 1 (рамиприл) | | Группа 2 (рамиприл/моксонидин) | |
|---------------------------|---------------------|------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| СКФ, мл/мин | 74,6+4,2 | 78,6+3,1 | 71,5+3,8 | 79,1+3,7 |
| Креатинин, мкмоль/л | 81,6+2,1 | 77,5+2,0 | 83,4+2,2 | 79,6+2,0 |
| Микроальбуминурия, мг/сут | 76,2+3,5 | 74,4+4,0 | 83,6+3,0* | 73,5+3,9 [#] |
| Альбумин/креатинин, мг | 121,2+5,1 | 106,0+5,0 [#] | 120,9+7,1 | 93,1+5,9 [#] |

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; * – разница показателя между группами 1 и 2 достоверна, [#] – разница показателя до и после лечения в группе достоверна.

Таким образом, на фоне комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и моксонидином в течение 12 недель у женщин с АГ и МС отмечена тенденция к снижению массы тела, выраженности абдоминального ожирения и достоверное уменьшение показателей вегетативной дисфункции (по опроснику А.М. Вейна).

Суточное мониторирование ЭКГ показало, что у больных 2-й группы достоверно уменьшилось число экстрасистол (супра-

вентрикулярных – до 44,7 в сутки, желудочковых – до 2,9 в сутки). В 1-й группе также была отмечена положительная динамика: количество суправентрикулярных экстрасистол уменьшилось до 53,3 в сутки, желудочковых – до 2,3 в сутки. Динамика была более значимой именно в группе 2, поскольку у этих женщин исходно нарушения ритма регистрировались чаще.

Таким образом, антигипертензивная терапия привела к уменьшению частоты экстрасистол, причем более значимым этот эффект был у пациенток, получавших комбинированную терапию рамиприлом и моксонидином.

Безусловно, ведущую роль в улучшении клинического состояния больных играло снижение АД.

В обеих группах произошло достоверное снижение САД и ДАД (табл. 2). При этом достоверно уменьшилось пульсовое АД. ЧСС в 1-й группе достоверно не изменилась, а во 2-й группе – достоверно уменьшилась, что можно объяснить центральным симпатолитическим действием моксонидина. За счет уменьшения ЧСС во 2-й группе достоверно снизился показатель МОК при неизменных показателях УО. Если в 1-й группе снижение АД произошло главным образом за счет снижения ОПСС, то во 2-й – в основном уменьшился МОК при незначительной динамике ОПСС. Это можно объяснить ранее описанной (Токарь А.В., Приходько В.Ю., 2004, 2006) зависимостью динамики гемодинамического показателя от его исходного фона. Изначально МОК во 2-й группе был на 5% больше, чем в 1-й. ЧСС во 2-й группе была выше на 5,7%. Со стороны показателей интракардиальной гемодинамики каких-либо изменений не произошло. Следует отметить, что в обеих группах не было отмечено дилатации ЛЖ, увеличения размеров ЛП, систолической дисфункции – ФВ у всех обследованных была в пределах нормы. У большинства пациенток изначально отмечены явления умеренной диастолической дисфункции (Е/А менее 1,0) и умеренной легочной гипертензии, которые в процессе лечения оставались без существенной динамики.

Таким образом, обе стратегии антигипертензивной терапии привели к достоверному снижению АД (до целевых значений). При этом включение в терапию моксонидина у женщин с преобладающей симпатикотонией (по опроснику А.М. Вейна) способствовало уменьшению ЧСС и МОК, что не было отмечено в группе монотерапии рамиприлом.

По данным, приведенным в таблице 3, исходно у всех пациенток уровень креатинина плазмы крови был в пределах нормы. Показатели СКФ были сходными в обеих группах и находились в пределах 60–90 мл/мин. В процессе лечения эти показатели не изменились. Отмечено, что у всех включенных в исследование женщин исходно отмечалась микроальбуминурия (более 30 мг в сутки), причем суточная потеря альбумина во 2-й группе была достоверно выше, чем в 1-й (на 9,7%). Курсовое антигипертензивное лечение привело к достоверному снижению микроальбуминурии во 2-й группе, тогда как в 1-й группе динамика отмечена не была. Микроальбуминурия при лечении рамиприлом и моксонидином снизилась на 12% от исходного уровня. В свою очередь, показатель альбумин/креатинин мочи снизился достоверно в обеих группах, но более значимой динамикой была во 2-й группе (уменьшение на 23% против 12,5% в 1-й группе).

Таблиця 4. Показатели липидограммы пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, получавших монотерапию рамиприлом и комбинированную терапию рамиприл/моксонидин

| Показатель | Группа 1 (рамиприл) | | Группа 2 (рамиприл/моксонидин) | |
|---------------------------|---------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Общий холестерин, ммоль/л | 6,35±0,19 | 5,31±0,15 [#] | 6,22±0,17 | 5,68±0,14 [#] |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 4,13±0,13 | 3,48±0,10 [#] | 4,24±0,20 | 3,53±0,17 [#] |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,37±0,05 | 1,50±0,05 | 1,34±0,06 | 1,57±0,08 [#] |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л | 0,87±0,03 | 0,74±0,05 | 0,85±0,04 | 0,76±0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,77±0,04 | 1,42±0,07 [#] | 1,75±0,05 | 1,56±0,06 [#] |
| ИА, у.ед. | 3,73±0,07 | 2,96±0,08 [#] | 3,53±0,08 | 3,14±0,07 [#] |

Примечание: ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ТГ – триглицериды, ИА – индекс атерогенности; * – разница показателя между группами 1 и 2 достоверна, # – разница показателя до и после лечения в группе достоверна.

Таблиця 5. Показатели углеводного обмена у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, получавших монотерапию рамиприлом и комбинированную терапию рамиприл/моксонидин

| Показатель | Группа 1 (рамиприл) | | Группа 2 (рамиприл /моксонидин) | |
|------------------------|---------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Глюкоза крови, ммоль/л | 5,97±0,21 | 5,13±0,18 [#] | 6,40±0,25 | 5,18±0,21 [#] |
| С-пептид, нг/мл | 1,76±0,03 | 1,70±0,04 | 1,90±0,04 [*] | 1,78±0,03 [#] |
| HbA _{1c} | 5,49±0,10 | 5,31±0,11 | 5,77±0,11 | 5,34±0,12 [#] |

Примечание: HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин, * – разница показателя между группами 1 и 2 достоверна, # – разница показателя до и после лечения в группе достоверна.

Таким образом, у пациенток с низкой эффективностью монотерапии рамиприлом добавление к лечению моксонидина в дозе 0,3 мг 1–2 раза в сутки способствует не только эффективному снижению АД, но и достоверному уменьшению уровня микроальбуминурии. Положительную динамику со стороны показателя микроальбуминурии можно объяснить как непосредственным антигипертензивным эффектом терапии, так и ренопротекторным действием рамиприла и моксонидина, которое потенцируется при комбинированной терапии этими препаратами.

Исходно при анализе показателей липидограммы у обследованных женщин были выявлены проатерогенные сдвиги: повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) (табл. 4). Достоверных различий этих показателей между больными 1-й и 2-й групп не было. Как уже было указано, все включенные в исследование пациентки одновременно с антигипертензивной терапией получили рекомендации относительно низкокалорийной диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров. Также было рекомендовано обогащать рацион морепродуктами (морская рыба, креветки, морская капуста). Препараты из группы статинов ни одной из пациенток не назначались. Как видно из таблицы 4, коррекция рациона и образа жизни при-

вела к положительным сдвигам липидограммы: достоверному снижению уровня общего холестерина, ХС ЛПНП, ТГ и индекса атерогенности. Достоверно повысился уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Полученные результаты показывают, какое важное место занимает изменение образа жизни и питания в коррекции метаболических расстройств у женщин среднего и пожилого возраста с АГ и МС. Немалую роль имела и адекватная антигипертензивная терапия, и постоянный контакт с лечащим врачом в течение 3 месяцев наблюдения.

В исследование были включены женщины без сахарного диабета (СД), поэтому ни одна из обследованных не получала гипогликемические препараты. Согласно данным, приведенным в таблице 5, несмотря на отсутствие СД показатели глюкозы крови во 2-й группе были достоверно выше, чем в 1-й группе, и даже в среднем превышали референтные значения. Также во 2-й группе был достоверно выше уровень С-пептида, что отражало

более интенсивную секрецию инсулина (гиперинсулинемию), хотя в среднем показатели не превышали границы нормы. Уровень С-пептида во 2-й группе был на 8% выше, чем в 1-й группе. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в обеих группах был в пределах нормы, хотя во 2-й группе имел тенденцию к повышению. Таким образом, недостаточный эффект монотерапии рамиприлом наблюдался у пациенток с более выраженными изменениями углеводного обмена (более высоким уровнем глюкозы в крови, более высоким значением С-пептида).

В процессе терапии произошли следующие изменения: уровень глюкозы крови достоверно снизился в обеих группах, что можно объяснить положительным влиянием низкокалорийной диеты и антигипертензивных препаратов (рамиприла и моксонидина), имеющих плейотропные свойства. В группе женщин, получавших дополнительно к рамиприлу моксонидин, наряду с существенным снижением уровня глюкозы крови достоверно уменьшился уровень С-пептида (что может отражать снижение секреции инсулина на фоне коррекции инсулинорезистентности) и HbA_{1c} (что ассоциируется с уменьшением гликемии).

Такие изменения на фоне комбинированной антигипертензивной терапии свидетельствуют в пользу положительного метаболического действия моксонидина, что ранее было продемонстрировано в исследовании АЛМАЗ (2006), посвященном сравнительной оценке влияния метформина и моксонидина на чувствительность к инсулину и уровень глюкозы крови у больных гипертонической болезнью с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе или СД 2-го типа (легкая форма). Курс лечения в данном исследовании составил 16 недель. В исследовании АЛМАЗ показано, что как моксонидин, так и метформин статистически достоверно повышают индекс чувствительности к инсулину: метформин – преимущественно за счет влияния на уровень глюкозы, моксонидин – в основном за счет уменьшения гиперинсулинемии. При этом в результате применения обоих лекарственных средств происходило достоверное снижение ИМТ. В данном исследовании ИМТ в группе, получавшей моксонидин, не снизился, но имелась тенденция к уменьшению ОТ, что

Таблиця 6. Показатели суточного моніторингу артеріального тиску у пацієнок з артеріальною гіпертензією і метаболічним синдромом, отримували монотерапію рамиприлом і комбіновану терапію рамиприл/моксонидин

| Показатель | Группа 1 (рамиприл) | | Группа 2 (рамиприл/моксонидин) | |
|-----------------------|---------------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Весь период | | | | |
| САД ср., мм рт.ст. | 134,7±4,8 | 126,2±3,1 | 139,9±4,5 | 132,6±4,0 |
| ДАД ср., мм рт.ст. | 72,8±3,1 | 69,5±2,8 | 76,29±3,2 | 73,9±2,0 |
| Утренний подъем САД | 13,43±1,0 | 10,1±1,1* | 23,7±2,4 [#] | 15,4±2,4* |
| ИВ САД, % | 44,9±3,4 | 28,4±3,0* | 59,8±4,5 [#] | 33,9±3,8* |
| ИВ ДАД, % | 17,7±2,8 | 12,4±3,0 | 35,4±3,0 [#] | 29,3±2,6* |
| SD САД, мм рт.ст. | 17,4±2,0 | 14,5±1,5 | 19,8±2,1 | 16,3±2,0 |
| SD ДАД, мм рт.ст. | 10,2±2,0 | 8,5±1,6 | 13,8±1,8 | 9,0±1,7* |
| ПАД ср., мм рт.ст. | 61,6±4,0 | 58,2±3,6 | 62,6±4,2 | 53,71±3,1* |
| СИ САД, % | 9,5±2,0 | 10,1±1,9 | 11,9±2,0 | 9,7±0,8 |
| СИ ДАД, % | 12,3±1,6 | 12,4±1,8 | 17,2±2,1 [#] | 11,8±1,9* |
| День | | | | |
| САДдн. ср., мм рт.ст. | 139,3±3,9 | 129,1±3,7* | 145,5±4,0 | 136,0±3,2* |
| ДАДдн. ср. мм рт.ст. | 72,5±2,0 | 70,3±1,8 | 81,3±2,1 | 77,9±2,0 |
| Ночь | | | | |
| САДн. ср., мм рт.ст. | 125,4±2,1 | 117,7±2,8* | 127,5±3,0 | 122,1±2,4 |
| ДАДн. ср., мм рт.ст. | 64,9±1,5 | 63,8±1,9 | 67,9±2,0 | 67,8±2,1 |

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИВ – индекс времени, SD – стандартное отклонение; * – разница показателя между группами 1 и 2 достоверна, [#] – разница показателя до и после лечения в группе достоверна.

у больных с абдоминальным ожирением расценивалось как положительный метаболический эффект. При этом немаловажное значение имела коррекция образа жизни пациенток и режима питания.

Показатели суточного моніторингу АД продемонстрували (табл. 6), що у пацієнок 2-ї групи при однаковому рівні середнього САД і ДАД був достовірно вище індекс часу артеріального тиску (ІВ САД, ІВ ДАД). Це свідчить про більшу гемодинамічну навантаженість високим АД у цих жінок. Во 2-ї групі також був достовірно вище показник раннього підйому САД. Це можна зв'язати з переобладанням симпатического вегетативного тону в цій групі пацієнтів (у них також була більше ЧСС і кількість балів по показателям опросника А.М. Вейна).

Таким образом, женщины с более высокими значениями АД (пусть даже в рамках 1-й степени повышения АД), большим временем повышенного АД в анамнезе, существенным утренним подъемом САД нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии, поскольку монотерапия рамиприлом, несмотря на повышение дозы до максимальной суточной, не приводила к стабилизации АД.

В процессе антигипертензивной терапии в обеих группах отмечено не только снижение АД (в основном, в дневное время)

и индекса времени АД, но и степень утреннего подъема АД. В большей степени этот показатель снизился у больных 2-й группы, что можно объяснить как его исходно более высокими показателями, так и симпатолитическим действием моксонидина, входящего в схему антигипертензивной терапии. У больных 2-й группы также достоверно снизилось пульсовое АД.

Таким образом, добавление моксонидина в схему антигипертензивной терапии женщин с более высокими показателями нагрузки АД и выраженным утренним пиком АД способствует достоверному уменьшению времени повышенного АД и существенно снижает утренний пик САД.

Выводы

Исследование «Идеаль» проводилось на препаратах компании «Верваг Фарма», Германия: Рамигамма® (по 5 мг и 10 мг рамиприла в 1 таблетке, упаковки №20, №50, №100) и Моксогамма® (по 0,2 мг, 0,3 мг и 0,4 мг моксонидина в 1 таблетке, упаковка №30). У 56% женщин с МС и АГ 1-й степени монотерапия рамиприлом оказалась недостаточно эффективной. У женщин, которым была необходима комбинированная антигипертензивная терапия, чаще диагностировался аутоиммунный тиреоидит и снижение функции щитовидной железы. У них значительно чаще наблюдалась жировая болезнь печени и явления стеатогепатита. Также у этих женщин было более выраженное абдоминальное ожирение.

Женщины с МС и АГ, у которых монотерапия рамиприлом оказалась недостаточно эффективной, имели более выраженные депрессивные расстройства и явления вегетативной дисфункции с преимущественной кардиальной симптоматикой (одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца), что подтверждено данными 24-часового моніторингу ЕКГ – у этих пациенток достоверно чаще регистрировалась суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия.

Группа женщин, которым была необходима комбинированная антигипертензивная терапия, имела более высокие значения АД (в пределах АГ 1-й степени), больший индекс нагрузки высоким АД, достоверно больший утренний подъем САД. У этих пациенток отмечены более выраженные изменения углеводного обмена (более высокий уровень глюкозы крови и более высокие значения С-пептида).

Обе стратегии антигипертензивной терапии привели к достоверному снижению АД (до целевых значений). При этом добавление в состав терапии моксонидина у женщин с преобладающей симпатикотонией (по опроснику А.М. Вейна) способствовало уменьшению ЧСС и МОК, что не отмечено в группе монотерапии рамиприлом. Добавление моксонидина в схему антигипертензивной терапии способствовало достоверному уменьшению времени повышенного АД (индекса нагрузки АД) и существенно снижало утренний пик САД.

Наряду с положительными гемодинамическими изменениями на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

рамиприлом и моксонидином за 12 недель у женщин с АГ и МС отмечена тенденция к снижению массы тела, выраженности абдоминального ожирения и достоверное уменьшение показателей вегетативной дисфункции (по опроснику А.М. Вейна). Антигипертензивная терапия привела к уменьшению частоты экстрасистол, причем более значимым этот эффект был у пациенток, получавших комбинированную терапию рамиприлом и моксонидином.

У пациенток с низкой эффективностью монотерапии рамиприлом добавление к лечению моксонидина именно в дозе 0,3 мг 1–2 раза в сутки способствует не только эффективному снижению АД у них, но и достоверному уменьшению уровня микроальбуминурии. Положительную динамику со стороны микроальбуминурии можно объяснить как непосредственным антигипертензивным эффектом терапии, так и ренопротекторным действием рамиприла и моксонидина, которое потенцируется при комбинированной терапии этими препаратами.

В группе женщин, получавших в дополнение к рамиприлу моксонидин наряду со снижением уровня глюкозы крови снизи-

лись показатели С-пептида (что может отражать снижение синтеза инсулина на фоне коррекции инсулинорезистентности) и HbA_{1c} (что ассоциируется с уменьшением гликемии). При этом обеим группам пациенток была рекомендована диета с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров.

Таким образом, включение моксонидина в схему антигипертензивной терапии женщин с выраженными метаболическими нарушениями позволило не только добиться снижения и стабилизации АД до целевых значений, но и уменьшить связанный с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф утренний подъем АД. При этом был отмечен существенный нефропротекторный эффект (уменьшение степени суточной микроальбуминурии) и оптимизация показателей углеводного обмена (уменьшение уровней С-пептида и HbA_{1c}). Важной составляющей лечения является также нормализация образа жизни и режима питания женщин с АГ и МС.

Список использованной литературы находится в редакции