

Плейотропные эффекты моксонидина

Е.А. Чубенко, О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, Т.Л. Каронова, А.В. Козленок, С.Е. Нифонтов,
О.О. Большакова, О.А. Беркович, Е.И. Баранова

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава», Санкт-Петербург, Россия

Чубенко Е.А. — ассистент кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава» (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова), кандидат медицинских наук; Беляева О.Д. — ассистент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кандидат медицинских наук; Баженова Е.А. — докторант СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Каронова Т.Л. — ассистент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кандидат медицинских наук; Козленок А.В. — ассистент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кандидат медицинских наук; Нифонтов С.Е. — врач ультразвуковой диагностики СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Большакова О.О. — доцент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Беркович О.А. — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Баранова Е.И. — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Контактная информация: пр. Просвещения, д. 41, кв. 18, Санкт-Петербург, Россия, 194291. E-mail: polyakova_ea@yahoo.com (Чубенко Екатерина Анатольевна).

Резюме

Актуальность. Агонисты имидазолиновых рецепторов, в частности, моксонидин, наряду с антигипертензивным действием, могут приводить к повышению чувствительности периферических тканей к действию инсулина, снижению уровня лептина, улучшению показателей липидного обмена. Вместе с тем эффективность, переносимость и плейотропные эффекты моксонидина у женщин с гипертонической болезнью (ГБ) на фоне метаболического синдрома (МС) в постменопаузе изучены недостаточно, что и послужило целью настоящего исследования. **Материалы и методы.** Обследовано 30 пациенток с ГБ и МС, в постменопаузе, их средний возраст составил $52,5 \pm 0,4$ года. Терапия моксонидином — 12 недель. Определяли следующие показатели: окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ, индекс массы тела (ИМТ), уровень лептина, инсулина, глюкозы, липидный спектр сыворотки крови, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) и индекс функциональной активности бета-клеток поджелудочной железы (НОМА-FB). Проводилось эхокардиографическое исследование и исследование толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА). **Результаты.** Помимо отчетливого антигипертензивного эффекта, при применении моксонидина отмечены уменьшения массы тела и ИМТ, повышение холестерина липопротеинов высокой плотности и индекса НОМА-FB, уменьшились диаметр и объем левого предсердия, а также улучшилась диастолическая функция левого желудочка. **Выводы.** Моксонидин — эффективный антигипертензивный препарат для лечения женщин с ГБ на фоне МС в постменопаузе. На фоне лечения моксонидином зарегистрировано снижение массы тела и ИМТ, улучшение показателей углеводного и липидного обмена, улучшение показателей, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка и уменьшение объема и диаметра левого предсердия.

Ключевые слова: моксонидин, инсулинорезистентность, лептин, абдоминальное ожирение, ремоделирование сердца.

Pleiotropic effects of moxonidine

Е.А. Chubenko, O.D. Belyaeva, E.A. Bazhenova, T.L. Karonova, A.V. Kozlenok, S.E. Nifontov,
O.O. Bolshakova, O.A. Berkovich, E.I. Baranova

Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: 41-18 Prosvescheniya av., St Petersburg, Russia, 194291. E-mail: polyakova_ea@yahoo.com (Ekaterina A. Chubenko, MD, PhD, an Assistant at the Department of Faculty Therapy at Pavlov St Petersburg State Medical University).

Background. Imidazoline receptor agonist moxonidine besides its antihypertensive effect, can increase insulin sensitivity, reduce leptin level, improve lipid metabolism. However, the efficacy, tolerability and pleiotropic effects of moxonidine in postmenopausal women with essential hypertension (EH) and metabolic syndrome (MS) are not well established, and it was the objective of this study. **Design and methods.** 30 postmenopausal women with EH and MS ($52,5 \pm 0,4$ years old) were included. Moxonidine was administered (400–600 mkg/day) for 12 weeks. Waist circumference (WC), hip circumference (HC), WC/HC ratio, body mass index (BMI), insulin, leptin level, glucose, lipid profile of blood serum, index of insulin resistance (НОМА-IR) and index of functional activity of pancreatic beta cells (НОМА-FB), echocardiography, intima-media thickness (IMT) of common carotid arteries (CCA) were assessed. **Results.** Moxonidine therapy was associated with blood pressure (BP) decrease, body weight and BMI decrease, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and НОМА-FB index

increase. Left atrium diameter and volume decreased, left ventricular diastolic function improved. **Conclusions.** Moxonidine is an effective antihypertensive drug for the treatment of postmenopausal hypertensive women with MS, which improves a range of metabolic, hemodynamic parameters and leads to the decrease of left atrium volume and diameter.

Key words: moxonidine, insulin resistance, leptin, abdominal obesity, heart remodeling.

Статья поступила в редакцию: 29.07.10. и принята к печати: 02.08.10.

Введение

В 20-е годы XX века Г.Ф. Ланг обратил внимание на сочетание артериальной гипертензии (АГ) и абдоминального ожирения (АО), которое вызывает неблагоприятные сердечно-сосудистые последствия. В 1988 г. G.M. Reaven предложил термин метаболический синдром (МС), включающий в себя абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию и гипергликемию. Согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают артериальную гипертензию, нарушения углеводного, липидного и пуринового обмена (Комитет экспертов ВНОК, 2008).

Многие компоненты МС — независимые факторы риска развития атеросклероза [2]. Ранее предполагалось, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия ответственны за развитие всех компонентов МС. Однако в настоящее время установлено, что, наряду с важной ролью инсулина, существуют и другие механизмы, приводящие к увеличению количества жировой ткани в организме и повышающие риск развития атеросклероза. Жировая ткань секретирует большое количество адипоцитокинов, которые влияют на чувствительность тканей к инсулину, воспаление и тромбогенез [7].

Лептин — наиболее изученный пептидный гормон белой жировой ткани, участвующий в регуляции пищевого поведения и энергообмена. Абдоминальное ожирение характеризуется повышенной концентрацией лептина в крови и нарушением обратной связи между гиперлептинемией и повышенным аппетитом — лептинорезистентностью. Гиперлептинемия нередко сочетается с дислипидемией, гипергликемией и АГ, сопровождается эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, провоспалительными и протромботическими нарушениями. Лептин также участвует в регуляции тонуса симпатической нервной системы и артериального давления (АД). Эпидемиологические данные свидетельствуют о большей частоте АГ среди лиц среднего и пожилого возраста, особенно у женщин. Наступление менопаузы является независимым фактором риска развития АГ и прогрессирования этого заболевания, а также нередко сопровождается развитием АО и других компонентов МС [1]. Роль лептина в формировании и прогрессировании АО и АГ в постменопаузе исследована недостаточно.

Актуальной задачей является разработка оптимальных подходов к лечению женщин с АГ в сочетании с другими компонентами МС в постменопаузе. Очевидно, что антигипертензивная терапия должна снижать АД до целевого уровня. Кроме того, у больных МС следует использовать лишь метаболически нейтральные

препараты, не оказывающие негативного влияния на уровень холестерина и глюкозы. Известно, что агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин, наряду с антигипертензивным действием, может приводить к повышению чувствительности периферических тканей к действию инсулина, улучшать показатели липидного обмена, снижать уровень лептина сыворотки крови [3–7]. Вместе с тем эффективность и переносимость моксонидина у женщин с АГ и МС в постменопаузе изучены недостаточно. Не исследовано влияние терапии моксонидином у женщин с АГ в постменопаузе на уровень лептина, чувствительность периферических тканей к действию инсулина, антропометрические показатели, характеризующие АО, и на структурно-функциональные показатели сердца и сосудов. Исходя из этого, предпринято настоящее исследование, целью которого является оценить уровень лептина, показатели, характеризующие инсулинорезистентность и липидный обмен, структурно-функциональные параметры сердца и сосудов у женщин с АГ и МС на фоне терапии моксонидином.

Материалы и методы

Обследовано 30 женщин с гипертонической болезнью (ГБ; АГ 1–2 степени) и МС в постменопаузе в возрасте от 47 до 55 лет (в среднем $52,5 \pm 0,4$ года). Диагноз МС соответствовал как критериям IDF (2005), так и критериям ESH and ESC (2007). Уровень систолического АД (АДс) у обследованных до начала медикаментозной терапии варьировал от 136 до 167 мм рт. ст. (в среднем $146,3 \pm 1,4$ мм рт. ст.), а диастолического (АДд) — от 76 до 98 мм рт. ст. (в среднем $88,6 \pm 1,2$ мм рт. ст.). Окружность талии у обследованных составляла 89–131 см (в среднем $97,0 \pm 2,1$ см). Индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 26,5 до 39,2 кг/м² (в среднем $31,9 \pm 0,8$ кг/м²). Пациенткам проводилась антигипертензивная терапия селективным агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином (Физиотенз, Эббот Продакс) в течение 12 недель в рамках открытого клинического исследования. Больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое обследование пациенток проводилось в соответствии с поэтапной схемой, рекомендованной Европейским обществом артериальной гипертензии (2007) и Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2004, 2008).

После начала лекарственной терапии АГ очередные осмотры проводили на 2-й, 4-й, 8-й и 12-й неделях терапии для оценки эффективности и переносимости лечения, а также для коррекции дозы препарата. Доза моксонидина подбиралась индивидуально в зависимости от уровня АД (от 200 до 600 мкг в сутки). Исходно и на 12-й неделе терапии проводили измерения антропометрических показателей (масса тела, окружность талии

и бедер), АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), полное физикальное обследование, ультразвуковое исследование сердца и сосудов с оценкой структурно-функциональных показателей миокарда (Vingmed-800С, Sonotron, Норвегия) и общих сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (КИМ ОСА) (ALOKA SSD — 3500, Россия). Наряду с этим, оценивали влияние терапии моксонидином на показатели липидного спектра, уровень лептина сыворотки крови и инсулина плазмы крови (иммуноферментный метод). Степень резистентности тканей к инсулину определяли с помощью индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR) и функциональной активности β -клеток поджелудочной железы (НОМА-FB). Все результаты исследования вносились в оригинальную базу данных SPSS. Статистическую обработку материала выполняли с использованием программы SPSS 17.0RU для Windows. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

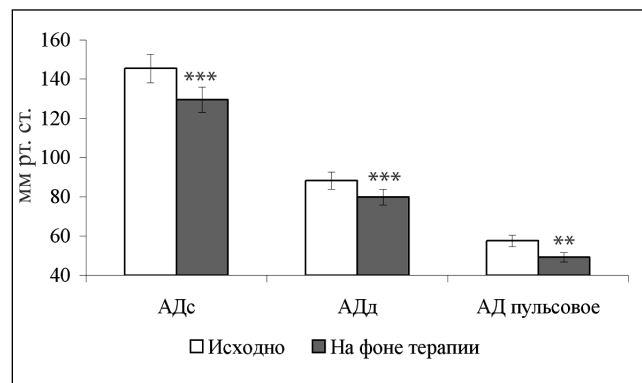
Результаты

В нашем исследовании из 30 женщин с ГБ (АГ 1-й и 2-й степени) и МС в постменопаузе на фоне терапии моксонидином через 8 недель лечения целевой уровень АД был достигнут у 19 (63,3 %) больных. После того как у пациенток с неполным антигипертензивным эффектом через 12 недель лечения доза препарата была увеличена, АД эффективно контролировалось — было ниже 140/90 мм рт. ст. у 26 (86,7 %) больных, что доказывает высокую антигипертензивную эффективность моксонидина. Нужно отметить, что целевой уровень АД менее 130/80 мм рт. ст., к которому нужно стремиться у больных с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, к числу которых относятся и пациенты с МС, достигли лишь 12 (40 %) женщин. У 3 (10 %) пациенток из числа тех, кому на 4-й неделе лечения доза моксонидина была увеличена до 600 мкг в сутки, к 6-й неделе лечения уровень АД не достиг целевого уровня и снизился недостаточно по сравнению с исходным. Показатели АД у этих женщин до начала терапии достоверно не отличались от АД в целом по группе, но отмечена тенденция к более высокому его уровню. Отсутствие антигипертензивного эффекта монотерапии моксонидином потребовало у этих трех пациенток добавления к лечению второго препарата и исключения их из исследования.

Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне терапии моксонидином наблюдалось не только снижение систолического и диастолического АД, но и достоверное уменьшение пульсового АД (рис. 1).

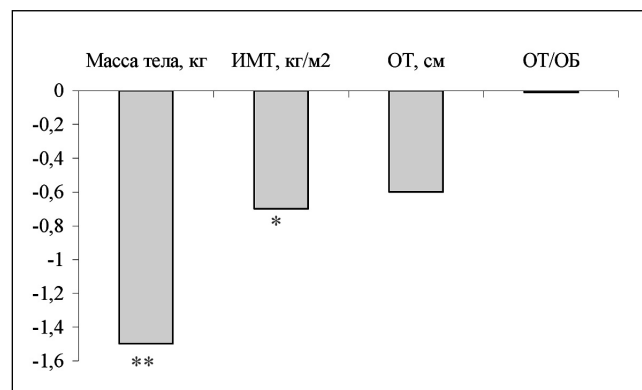
Важно подчеркнуть и хорошую переносимость лечения. Лишь у четырех (13,3 %) пациенток была зарегистрирована сухость во рту — побочное явление, свойственное агонистам имидазолиновых рецепторов [5]. В связи с данным нежелательным явлением только одна больная прекратила участие в исследовании, остальным пациенткам сухость во рту не причиняла существенных неудобств, не потребовала отмены препарата и постепенно прекратилась ко 2-й и 3-й неделе лечения.

Рисунок 1. Динамика артериального давления на фоне терапии моксонидином



Примечание: АДс — систолическое артериальное давление; АДд — диастолическое артериальное давление; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Рисунок 2. Динамика антропометрических параметров на фоне терапии моксонидином



Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Терапия моксонидином не вызвала изменений уровней креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, натрия, калия сыворотки крови.

Необходимо отметить, что у женщин с ГБ и МС в постменопаузе на фоне терапии моксонидином зарегистрировано снижение массы тела и ИМТ (рис. 2).

В отличие от данных, приведенных в литературе [8, 11], результаты нашего исследования не выявили значимого снижения уровня лептина сыворотки крови у женщин с ГБ и МС в постменопаузе на фоне терапии моксонидином, но наблюдалась тенденция к его снижению ($107,2 \pm 12,0$ и $101,4 \pm 11,7$ нг/мл; $p = 0,07$). Возможно, что отсутствие достоверных отличий этого показателя связано со сравнительно непродолжительным периодом наблюдения больных.

По нашим данным, у больных ГБ с МС при достижении нормальных уровней АД через три месяца терапии моксонидином наблюдалось также повышение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы, о чем свидетельствует увеличение индекса НОМА-FB (табл. 1). Кроме того, на фоне лечения моксонидином отмечена тенденция к снижению уровня глюкозы (табл. 3), а также отмечено повышение уровня