

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о высокой экономической эффективности неонатального скрининга гипотиреоза. Осуществление программы скрининга не только полностью окупается за счет предотвращения значительных затрат на социальные выплаты, но и вносит существенный вклад в формирование ВВП. В то же время необходимо более четкое выполнение всех этапов неонатального скрининга, направленное на раннюю диагностику скринируемой патологии и соответственно более раннее начало заместительной гормональной терапии. Кроме того, целесообразна разработка новых подходов к реабилитации детей с гипотиреозом, направленных на снижение уровня инвалидизации больных и улучшение их адаптации в обществе.

Выводы

1. Распространенность ВГ в Республике Башкортостан составляет 1 случай на 4333 новорожденных.

2. Стоимость обследования 1 новорожденного по программе неонатального скрининга на гипотиреоз составила 99,37 руб., а затраты на выявление 1 случая заболевания — 430582,67 руб.

3. Экономическая эффективность неонатального скрининга на гипотиреоз составляет 5,35 руб. на каждый вложенный в программу скрининга рубль.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережанская С. Б., Кравченко Л. В., Попова В. А. и др. // Актуальные вопросы детской эндокринологии: Материалы Респ. совещания-семинара. — Саратов, 1997. — С. 6—7.
2. Вялков А. И. // Главврач. — 2005. — № 3. — С. 25—33.
3. Дедов И. И., Петеркова В. А., Безлепкина О. Б. Врожденный гипотиреоз у детей: Метод. рекомендации. — М., 1999.
4. Инструкция по расчету стоимости медицинских услуг (временная) // Экономика здравоохранения. — 2001. — № 1. — С. 47—58.
5. Сотникова Н. Я. Врожденный гипотиреоз у детей и совершенствование лечебно-профилактической помощи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 1998.
6. Bamforth V. // Clin. Biochem. — 1994. — Vol. 27. — P. 333—342.

Поступила 20.09.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.12-008.331.1-06:616-008.9]-085

В. Б. Мычка, В. П. Масенко, И. Е. Чазова

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздравсоцразвития РФ (дир. — акад. РАН Е. И. Чазов), Москва

Цель работы — оценить влияние терапии моксонидином на суточный профиль АД, чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе, показатели углеводного, липидного обмена и функцию эндотелия сосудов у больных с метаболическим синдромом (МС) и артериальной гипертензией (АГ) I стадии.

В исследование вошло 20 пациентов (8 мужчин и 12 женщин) в возрасте $44,85 \pm 5,87$ года с МС и АГ I стадии. Все больные принимали моксонидин в дозе 0,2 мг 2 раза в сутки. Исходно и через 12 нед терапии проводили измерение массы тела, окружности талии и бедер, биохимическое исследование крови (липидный профиль, глюкоза, мочевая кислота, печеночные тесты), пероральный тест на толерантность к глюкозе с определением эндогенного инсулина и C-пептида, определение лептина, вазоактивных гормонов крови, а также офисное измерение и суточное мониторирование АД.

У 90% больных удалось достичь целевого уровня АД. В результате терапии отмечалось достоверное снижение массы тела, улучшение суточного профиля АД, повышение гликемического индекса и улучшение липидного профиля. Кроме того, терапия моксонидином сопровождалась достоверным снижением вазоконстрикторных гормонов и лептина и повышением уровня оксида азота. У пациентов с МС и АГ наряду с гипотензивной активностью моксонидин оказывает позитивное влияние на чувствительность к инсулину, липидный обмен и функцию эндотелия.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, чувствительность к инсулину, моксонидин.

The purpose of the study was to evaluate moxonidine therapy on the daily profile of blood pressure (BP), insulin sensitivity, glucose tolerance, carbohydrate and lipid metabolic parameters, and vascular endothelial function in patients with metabolic syndrome (MS) and grade 1 arterial hypertension (AH).

The study included 20 patients (8 males and 12 females) aged 44.85 ± 5.87 years, who had MS and grade 1 AH. All the patients took moxonidine in a dose of 0.2 mg twice daily. Body weight and waist and hip circumferences were measured, a biochemical blood study (lipid profile, glucose, uric acid, liver tests) and oral glucose tolerance test determining endogenous insulin and C-peptide were performed, leptin and blood vasoactive hormones were estimated, and office BP measurement and 24-hour BP monitoring were made at baseline and after 12-week therapy.

Target BP could be achieved in 90% of the patients. After therapy, there were significant body weight losses, improved daily BP profile, increased glycemic index, and better lipid profile. In addition, moxonidine therapy caused significant decreases in vasoconstrictive hormones and leptin and an elevation in nitric oxide levels.

Along with antihypertensive activity, moxonidine exerts a positive effect on insulin sensitivity, lipid metabolism, and endothelial function in patients with MS and AH.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, insulin sensitivity, moxonidine.

Ключевым механизмом в патогенезе метаболического синдрома (МС) является инсулинорезистентность (ИР), которая запускает развитие как метаболических, так и сердечно-сосудистых нару-

шений. Между ИР и артериальной гипертензией (АГ) существует тесная патогенетическая взаимосвязь. ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) вызывают дисфункцию эндотелия сосудов,

повышение активности симпатической нервной системы (СНС), нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышение реабсорбции натрия в почечных канальцах, что приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и таким образом к развитию АГ [11]. В то же время АГ может быть причиной развития МС или его прогрессирования. На ранних стадиях развития АГ повышенная активность СНС вторично может индуцировать ИР [18]. При длительном течении АГ приводит к хроническому снижению периферического кровотока вследствие повышенного ОПСС. Это также может снижать утилизацию глюкозы тканями, что повлечет за собой компенсаторную ГИ, а затем и ИР.

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку, как уже говорилось ранее, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома. Одним из важных условий антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД — менее 140/90 мм рт. ст. (для больных сахарным диабетом — менее 130/80 мм рт. ст.), так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, по крайней мере нейтрально действующие на обменные процессы; еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обмена.

Единственным антигипертензивным препаратом, в инструкции по применению которого указано на его способность повышать чувствительность к инсулину, является агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (физиотенз).

Имидазолиновые рецепторы первого типа были идентифицированы в вентролатеральной зоне продолговатого мозга, которая является ключевым центром регуляции потока симпатических импульсов из ЦНС и как следствие центром поддержания АД [6]. Избирательность моксонидина по отношению к имидазолиновым рецепторам примерно в 70 раз превосходит его избирательность по отношению к α_2 -адренорецепторам, в то время как релменидин менее избирателен [22]. Точно установлено, что именно взаимодействие с α_2 -адренорецепторами в зонах ствола мозга, расположенных вне вентролатеральной зоны продолговатого мозга, а также в слюнных железах, обуславливает такие побочные эффекты, как сухость во рту, седативные реакции, характерные для симпатолитиков 1-го и 2-го поколений (резерпин, метилдопа, клонидин). В связи с этим у агонистов имидазолиновых рецепторов,

особенно у моксонидина, они выражены минимально [14].

Кроме того, как было сказано выше, в патогенезе АГ у больных с МС важную роль играет повышение активности СНС, а моксонидин, стимулируя имидазолиновые рецепторы, способствует снижению повышенной активации СНС, что в свою очередь приводит к уменьшению секреции норадреналина и таким образом к вазодилатации [6].

Это, с одной стороны, может вызывать снижение АД, а с другой — повышение утилизации глюкозы и триглицеридов (ТГ) периферическими тканями. Кроме того, уменьшение активации СНС может способствовать восстановлению секреции инсулина [16]. Сведения о таких сосудистых и метаболических эффектах моксонидина послужили основанием для проведения исследования, цель которого заключалась в оценке влияния терапии моксонидином на суточный профиль АД, чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе, показатели углеводного, липидного обмена и функцию эндотелия сосудов у больных с МС и АГ I стадии.

Материалы и методы

Обязательным условием включения пациентов в исследование по изучению эффективности моксонидина являлось наличие нарушенной толерантности к глюкозе, ожирения, признаков нарушения липидного обмена и АГ I стадии. В исследовании приняли участие 20 пациентов (8 мужчин и 12 женщин), средний возраст больных составил $44,85 \pm 5,87$ года, длительность АГ — в среднем $2,8 \pm 3,3$ года. Клиническое систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) исходно составило по группе $158,3 \pm 1,2$ и $96,3 \pm 1,7$ мм рт. ст. соответственно. Уровень глюкозы натощак составлял в среднем по группе $6,41 \pm 0,98$ ммоль/л, гликированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$) — $6,29 \pm 0,59\%$. Все пациенты имели признаки абдоминального ожирения: средние показатели массы тела составили $102,98 \pm 18,98$ кг, индекса массы тела (ИМТ) — $37,13 \pm 3,83$ кг/м², окружности талии (ОТ) — $114,7 \pm 2,1$ см, отношения ОТ к окружности бедер (ОБ) (ОТ/ОБ) — $0,98 \pm 0,03$. Все больные принимали моксонидин в дозе 0,4 мг в сутки.

До начала исследования и через 12 нед у пациентов собирали полный анамнез, проводили физикальный осмотр и антропометрическое обследование: измерение роста, массы тела, ОТ и ОБ. Характер распределения жировой ткани оценивали по отношению ОТ/ОБ. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле. ИМТ < 25 кг/м² считали показателем нормальной массы тела, а ИМТ > 30 кг/м² — критерием диагностики ожирения, промежуточные значения рассматривались как показатель избыточной массы тела. Исследовали содержание в крови общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), ТГ, глюкозы, мочевой кислоты, АСТ, АЛТ, общего билирубина, креатинина и общего белка, проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе с определением уровней глюкозы,

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне терапии моксонидином (дневные часы)

Показатель	До лечения	После лечения	Δ	p
САД _{макс} , мм рт. ст.	185,8 ± 25,6	163 ± 14,0	-22,3 ± 12,1	нд
САД _{ср} , мм рт. ст.	148,6 ± 12,1	140,2 ± 9,8	-8,4 ± 2,8	нд
САД _{мин} , мм рт. ст.	124,6 ± 11,5	115,2 ± 5,8	-9,3 ± 6,2	нд
ИБ САД, %	61,3 ± 28,4	46 ± 28,9	-15,3 ± 0,5	нд
ИП САД, мм рт. ст.	294,4 ± 188,9	148,6 ± 158,4	-146,3 ± 30,5	нд
ДАД _{макс} , мм рт. ст.	107,7 ± 18,8	98,6 ± 11,2	-9,2 ± 7,4	нд
ДАД _{ср} , мм рт. ст.	83,9 ± 9,2	83,8 ± 5,8	-0,1 ± 3,3	нд
ДАД _{мин} , мм рт. ст.	64,8 ± 10,4	60,8 ± 7,0	-1,3 ± 2,8	нд
ИБ ДАД, %	30,7 ± 28,8	24 ± 21,3	-6,4 ± 7,3	0,05
ИП ДАД, мм рт. ст.	79,1 ± 100,9	50,4 ± 1,5	-29,8 ± 95,2	0,05
СрАД _{макс} , мм рт. ст.	131,6 ± 20,3	116,4 ± 10,6	-15,2 ± 10,2	нд
СрАД _{ср} , мм рт. ст.	107 ± 7,7	102,6 ± 6,4	-5,4 ± 1,3	0,05
СрАД _{мин} , мм рт. ст.	86,7 ± 9,9	80 ± 6,4	-6,9 ± 3,2	нд
ИБ срАД, %	41,4 ± 28,3	30,6 ± 29,6	-11,4 ± 1,3	нд
ИП срАД, мм рт. ст.	121,8 ± 133,2	68 ± 93,5	-53 ± 30,4	нд
STD САД, мм рт. ст.	15,3 ± 4,1	13,4 ± 4,3	-2,1 ± 0,3	нд
STD ДАД, мм рт. ст.	10,9 ± 3,6	10,2 ± 4,3	-0,7 ± 1,3	нд
STD срАД, мм рт. ст.	11,3 ± 3,9	10,2 ± 4,1	-1,2 ± 0,2	нд

Примечание. нд — недостоверно. Здесь и в табл. 2: STD — выборочное стандартное отклонение, ИВ — индекс времени; ИП — индекс площади.

эндогенного инсулина и С-пептида. Измеряли АД клиническим методом Короткова, выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью независимого портативного монитора АВРМ ("Meditech", Венгрия), который автоматически измерял и сохранял в памяти величины АД на протяжении 24—26 ч с интервалами 15 мин днем (с 7 до 23 ч) и 30 мин ночью (с 23 до 7 ч).

Содержание общего ХС и ТГ (в сыворотке крови), ХС ЛПВП определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов фирмы "Diasys" (Германия). Содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда и соавт.

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП}),$$

где $\text{ТГ}/2,2 = \text{ХС липопропротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП)}$.

Уровень Hb A_{1c} определяли с использованием наборов "Glycated Hemoglobin" ("Abbott", США).

Уровни инсулина и С-пептида определяли иммунорадиометрическим методом с использованием наборов "Insulin irma" и "C-peptide ria" ("Labodia", Швейцария). Содержание глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом с исполь-

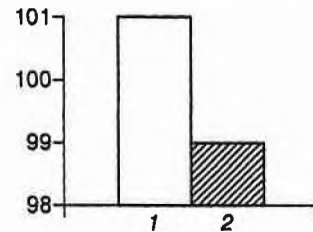


Рис. 1. Динамика массы тела на фоне терапии моксонидином.

По оси ординат — масса тела (в кг). Здесь и на рис. 2—6: 1 — исходный показатель, 2 — после 16 нед терапии моксонидином.

зованием набора "Glucose GOD-PAP" ("Roche", Швейцария). Для оценки действия инсулина рассчитывали гликемический индекс по отношению концентрации глюкозы в крови натощак к уровню иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак. Значение индекса менее 0,33 рассматривали как косвенный признак наличия ИР.

Определение уровней эндотелина и тромбксана В₂ проводили радиоиммунологическим методом с использованием наборов фирмы "Amersham" (Англия).

Определение нитритов (NO₂) и нитратов (NO₃) как продуктов метаболизма оксида азота (NO) проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе "Shimadzu" (Япония).

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 5. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне терапии моксонидином (ночные часы)

Показатель	До лечения	После лечения	Δ
САД _{макс} , мм рт. ст.	154,3 ± 18,3	154,8 ± 22,6	-0,5 ± 5,3
САД _{ср} , мм рт. ст.	130,2 ± 11,1	131,3 ± 17,9	-1,1 ± 6,7
САД _{мин} , мм рт. ст.	112 ± 10,4	110 ± 15,5	2,1 ± 4,7
ИБ САД, %	70,2 ± 26,8	71,5 ± 33,3	-1,5 ± 7,3
ИП САД, мм рт. ст.	293,4 ± 209,7	354,8 ± 329	-61 ± 120,4
ДАД _{макс} , мм рт. ст.	99,8 ± 10,3	90,8 ± 18	-8,9 ± 7,8
ДАД _{ср} , мм рт. ст.	73 ± 7,3	73 ± 11,9	-0,1 ± 4,6
ДАД _{мин} , мм рт. ст.	56 ± 8,7	57,5 ± 10,9	-1,5 ± 2,7
ИБ ДАД, %	24,4 ± 21,9	24,5 ± 32,5	-1,2 ± 11,4
ИП ДАД, мм рт. ст.	50 ± 46,1	76,7 ± 108,1	-26,3 ± 62,2
СрАД _{макс} , мм рт. ст.	116,4 ± 12,5	111,4 ± 19,5	-5,1 ± 2,8
СрАД _{ср} , мм рт. ст.	92 ± 8,6	92,4 ± 13,5	-0,6 ± 5,3
СрАД _{мин} , мм рт. ст.	76 ± 10,6	76 ± 11,9	-0,1 ± 1,2
ИБ срАД, %	47,4 ± 33,8	57,3 ± 43,1	-10,3 ± 10,4
ИП срАД, мм рт. ст.	98,2 ± 92,1	142,3 ± 184,8	-44,1 ± 92,3
STD САД, мм рт. ст.	14 ± 3,2	11,9 ± 2,7	3,1 ± 1,5
STD ДАД, мм рт. ст.	11,4 ± 1,3	10,1 ± 2,3	1,3 ± 1,3
STD срАД, мм рт. ст.	10,6 ± 3,1	10,2 ± 2,9	0,4 ± 0,2
СИ САД, %	8,2 ± 5,5	11,7 ± 7,7	-3,7 ± 2,3
СИ ДАД, %	12,4 ± 7,5	13,1 ± 8,5	-1,1 ± 1
СИ срАД, %	10,2 ± 7,1	12,4 ± 8,1	-2,1 ± 1,8

Примечание. СИ — суточный индекс.

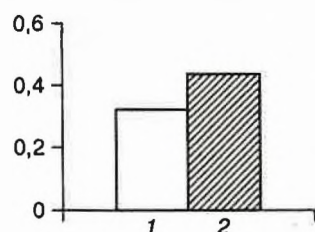


Рис. 2.

Рис. 2. Динамика гликемического индекса на фоне терапии моксонидином.

По оси ординат — гликемический индекс Si [я мин^{-1} (мкЕд/мл^{-1})].

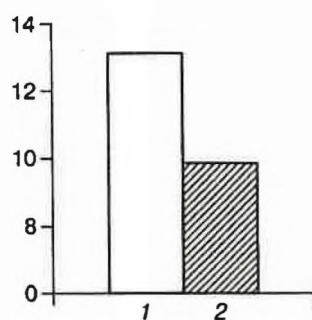


Рис. 4.

Рис. 4. Динамика метаболита эндотелина-1 на фоне терапии моксонидином.

По оси ординат — эндотелин-1 (в фмоль/л).

Результаты

По данным офисного измерения, целевого уровня АД ($< 140/80$ мм рт. ст.) удалось достичь у 90% больных.

По результатам СМАД выявлено достоверное снижение средних и максимальных показателей САД и ДАД в дневное время (табл. 1). В ночное время суток не получено достоверной динамики показателей СМАД. Однако выявлено повышение суточного индекса САД, что говорит об улучшении суточного профиля САД на фоне приема моксонидина (табл. 2). Частота сердечных сокращений до начала терапии и после нее достоверно не менялась.

Через 12 нед от начала лечения отмечалось достоверное снижение массы тела (с $102,98 \pm 18,98$ до $99,1 \pm 14,68$ кг; $p < 0,05$) и ИМТ (с $37,13 \pm 3,84$ до $35,83 \pm 3,24$ кг/м²; $p < 0,05$; рис. 1).

Уровень глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой существенно не изменился, составив $6,41 \pm 0,98$ и $6,58 \pm 1,33$ ммоль/л и $10,65 \pm 2,07$ и $10,3 \pm 4,1$ ммоль/л соответственно. Не изменился и уровень инсулина, как натощак, так и постпрандиальный ($21,72 \pm 16,71$ и $22,89 \pm 21,53$ мкМЕ/мл и $87,86 \pm 56,68$ и

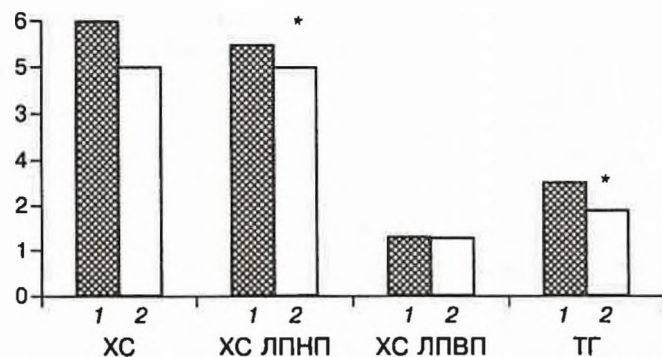


Рис. 3. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии моксонидином.

По оси ординат — уровень липидов (в ммоль/л).

$63,89 \pm 32,03$ мкМЕ/мл соответственно). На фоне терапии моксонидином уровень $Hb A_{1c}$ также значительно не изменился ($6,29 \pm 0,59$ и $6,23 \pm 0,36\%$ соответственно). Однако гликемический индекс, характеризующий косвенно чувствительность тканей к инсулину, повысился с $0,32 \pm 0,02$ до $0,44 \pm 0,08$ ($p < 0,05$; рис. 2).

Наряду с повышением показателя чувствительности к инсулину было выявлено достоверное улучшение показателей липидного обмена. Содержание общего ХС уменьшилось с $6,27 \pm 1,24$ до $5,8 \pm 1,18$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХС ЛПНП — с $5,56 \pm 1,08$ до $5,03 \pm 1,44$ ммоль/л, ТГ — с $2,5 \pm 1,58$ до $1,92 \pm 0,83$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровень ХС ЛПВП на фоне терапии моксонидином не претерпел изменений ($1,29 \pm 0,33$ и $1,27 \pm 0,32$ ммоль/л; рис. 3).

До лечения у всех больных уровни эндотелиальных вазоконстрикторов — эндотелина и тромбоксана B_2 были повышены по сравнению с нормой, а уровень вазодилатора NO снижен.

Монотерапия моксонидином в течение 16 нед привела к достоверному снижению уровня эндотелина с $13,1 \pm 1,7$ до $9,9 \pm 1,6$ фмоль/мл ($p < 0,05$; рис. 4), тромбоксана с $356,7 \pm 12,9$ до $157,3 \pm 13,2$ пг/мл ($p < 0,05$; рис. 5) и повышению NO с $21,6 \pm 1,7$ до $32,0 \pm 2,0$ мкМ/л ($p < 0,05$; рис. 6).

Исходно у 11 больных зафиксировано повышение уровня лептина по сравнению с контрольной группой. Терапия моксонидином в течение 16 нед привела к снижению уровня лептина у 9 пациентов (до лечения $25,9 \pm 1,7$ нг/мл; $p < 0,05$; рис. 7) до $21,9 \pm 1,5$ нг/мл.

На протяжении всего исследования ни у одного пациента не отмечалось побочных реакций и нежелательных явлений. Переносимость моксонидина в дозе 0,4 мг в сутки была хорошей.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали достаточный гипотензивный эффект моксонидина и улучшение суточного профиля АД у больных с мягкой АГ, ожирением и нарушенной толерантно-

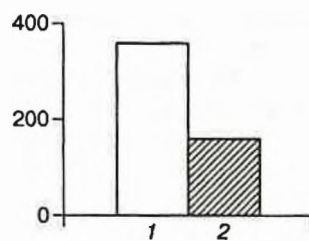


Рис. 5.

Рис. 5. Динамика метаболита тромбоксана B_2 на фоне терапии моксонидином.

По оси ординат — уровень тромбоксана B_2 (в пг/мл).

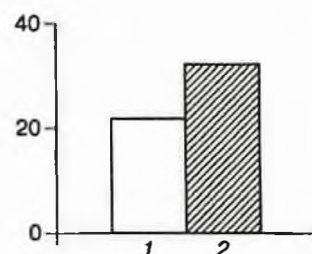


Рис. 6.

Рис. 6. Динамика метаболита NO на фоне терапии моксонидином.

По оси ординат — уровень NO (в мкМ/л).

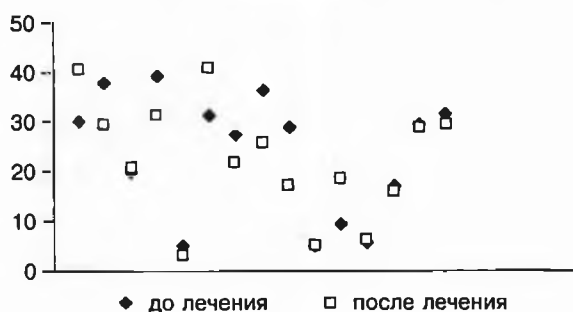


Рис. 7. Динамика уровня лептина на фоне монотерапии моксонидином ($p < 0,05$).

По оси ординат — уровень лептина (в нг/мл).

стью к углеводам. У 90% пациентов удалось достичь целевого уровня АД.

Клиническая эффективность моксонидина была доказана в ряде работ. Авторы одной из них сравнивали эффективность и переносимость данного препарата с гидрохлортиазидом; показано, что оба препарата одинаково эффективны в плане снижения АД [8]. При сравнении моксонидина с β -блокатором атенололом отмечено, что оба препарата эффективно снижали АД. Синдрома отмены не наблюдалось [17]. Сравнительное исследование моксонидина и каптоприла показало идентичную антигипертензивную активность исследуемых препаратов [12]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании моксонидин сравнивался с еще одним ингибитором АПФ — эналаприлом; оба препарата в равной степени эффективно снижали уровень клинического АД, а также среднесуточную величину АД, определяемую СМАД [13]. Проводили также сравнение моксонидина и антагониста кальция нифедипина в рандомизированном двойном слепом исследовании. Выявлено, что препараты схожи по антигипертензивной эффективности и числу ответивших на проводимое лечение [25]. Эффективность моксонидина была подтверждена также в долгосрочных исследованиях. В исследовании TOPIC показана высокая клиническая эффективность моксонидина, вызывавшего выраженное снижение АД более чем у половины пациентов при монотерапии [23].

В нашей работе не получено существенного изменения показателей углеводного обмена на фоне применения моксонидина, что, вероятно, связано с непродолжительным сроком лечения. В то же время значимо повысился индекс, характеризующий чувствительность тканей к инсулину, что вполне согласуется с имеющимися в литературе данными [15, 19]. Кроме того, выявлено достоверное улучшение показателей липидного обмена (снижение уровня общего ХС на 8%, ХС ЛПНП на 9% и ТГ на 24%), что может свидетельствовать о повышении чувствительности к инсулину. Данные литературы подтверждают аналогичное влияние моксонидина на липидный обмен [5].

Снижение ИР является важной особенностью действия моксонидина, помимо его основного — антигипертензивного эффекта. Данный препарат уменьшает симпатическую активность, что ведет к

снижению гидролиза жиров, содержания жирных кислот, сокращению доли инсулинорезистентных (тип II В) волокон в скелетных мышцах, усилению переноса и метаболизма глюкозы [7]. Все это приводит к повышению чувствительности к инсулину и улучшению липидного профиля. Отсутствие значимой динамики глюкозы в крови на фоне терапии моксонидином у больных с МС в нашем исследовании при улучшении показателей чувствительности к инсулину и липидного обмена позволяет предположить, что липидный обмен гораздо быстрее реагирует на изменение чувствительности к инсулину, чем углеводный. Это предположение подтверждается нашими исследованиями, опубликованными ранее [3].

Способность моксонидина повышать чувствительность к инсулину была показана как в экспериментальных работах [9], так и в ряде клинических исследований [10]. Повышение чувствительности к инсулину на фоне лечения моксонидином было также продемонстрировано в работе В. А. Алмазова и соавт. [1, 2]. В многоцентровом исследовании "Алмаз" сравнивали эффективность моксонидина и метформина [4]; показано, что антигипертензивный препарат моксонидин повышал чувствительность к инсулину так же эффективно, как сахароснижающий метформин, чье действие непосредственно связано с воздействием на этот параметр (рис. 8).

Улучшение эндотелиальной функции, которое мы отметили у больных с МС, принимавших моксонидин, очевидно, обусловлено повышением чувствительности к инсулину. Известно, что эндотелий сосудов является главным органом-мишенью в условиях ИР. При этом уменьшается выработка эндотелием вазодилататора NO и повышается секреция вазоконстрикторов эндотелина и тромбоксана. В нашей работе на фоне применения моксонидина существенно снизился уровень вазоконстрикторов — метаболитов эндотелина и тромбоксана и повысился уровень метаболитов мощного вазодилататора — NO.

Повышением чувствительности к инсулину, вероятно, можно также объяснить достоверное снижение массы тела (в среднем на 2 кг), которое было отмечено как в нашей работе, так и в исследовании

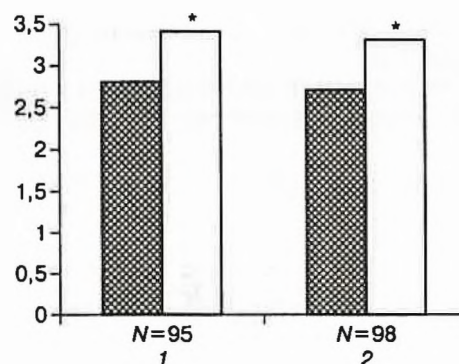


Рис. 8. Динамика индекса чувствительности к инсулину на фоне терапии моксонидином и метформином.

По оси ординат — индекс чувствительности к инсулину Si [в $\text{мин}^{-1} (\text{мкЕд/мл})^{-1}$]. 1 — метформин, 2 — моксонидин. Штрихованные столбики — до лечения, светлые — после лечения.

"Алмаз". Интересной находкой нашего исследования является то, что на фоне терапии моксонидином снижался уровень лептина — гормона, секретируемого адипоцитами висцеральной жировой ткани. Как известно, его уровень обычно повышается у больных с ожирением. Лептин, подобно инсулину влияя на центральные механизмы, приводит к повышению активности СНС. В многоцентровом исследовании CA-MUS, которое проводилось в Германии с участием более 4000 пациентов с МС и АГ, как и в нашем исследовании, наряду с повышением чувствительности к инсулину, улучшением показателей углеводного и липидного обмена отмечено снижение массы тела и уровня лептина [20, 21].

Данные исследования свидетельствуют о том, что терапия моксонидином у больных с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, дислипидемией и АГ, т. е. с МС, привела к достоверному повышению чувствительности к инсулину, улучшению большинства показателей липидного обмена, функции эндотелия сосудов, снижению массы тела и уровня лептина в крови наряду с хорошим гипотензивным эффектом. Другими словами, моксонидин оказал позитивное влияние практически на все проявления МС. Не случайно в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике, профилактике и лечению АГ показанием к назначению моксонидина для терапии АГ является наличие у больных МС и сахарного диабета.

Выводы

1. Терапия моксонидином у больных с МС и АГ I стадии привела к улучшению суточного профиля и достижению целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) в 90% случаев.

2. На фоне терапии моксонидином значительно снизилась масса тела (в среднем на 2 кг за 16 нед) у больных.

3. Моксонидин вызвал повышение чувствительности периферических тканей к инсулину у пациентов с МС и АГ.

4. Лечение моксонидином сопровождалось у больных снижением уровня общего ХС на 8%, ХС ЛПНП на 9% и ТГ на 24%.

5. Применение моксонидина у данных больных привело к существенному улучшению функции эндотелия сосудов.

6. На фоне лечения моксонидином у больных с МС и АГ значительно снизился уровень лептина в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В. А., Благодосклонная Я. В., Шляхто Е. В. и др. // Тер. арх. — 1999. — № 10. — С. 20—24.
2. Соколова Л. А., Русанов О. А., Винник Т. А. и др. // Артериальная гипертензия. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 59—62.
3. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. — М., 2004.
4. Betteridge D. J. Risk Management with Moxonidine: Focus on ALMAZ and other Trials in Insulin Resistance. — ESC 2004.
5. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111—1115.
6. Ernsberger P., Damon T. H., Graff L. M. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1993. — Vol. 624. — P. 172—192.
7. Ernsberger P., Ishizuka T., Liu S. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — Vol. 288. — P. 139—147.
8. Frei M., Kuster L., Gardosh von Krosigh P.-P., Koch H. F. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1994. — Vol. 24. — Suppl. 1. — P. S25—S28.
9. Friedman J. E., Ishizuka T., Liu S. // Blood Pressure. — 1998. — Vol. 7. — Suppl. 3. — P. 32—39.
10. Haenni A., Lithell H. // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17. — Suppl. 3. — P. S29—S39.
11. Julius S., Gudbrandsson T., Jamerson K. et al. // J. Hypertens. — 1991. — Vol. 9. — P. 983—986.
12. Kraft K., Vetter H. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1994. — Vol. 24. — Suppl. 1. — P. S29—S33.
13. Kuppers H. E. et al. // J. Hypertens. — 1997. — Vol. 15. — P. 93—97.
14. Likungu J., Molderings G. L., Gothert M. // Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. — 1996. — Vol. 354. — P. 689—692.
15. Lithell H. // Report from Satellite // Symposium of XIX Congress of European Society of Cardiology. — Stockholm, 1997. — P. 1—8.
16. Mitrovic V. et al. // Cardiovasc. Drug Ther. — 1991. — Vol. 5. — P. 967—972.
17. Prichard B. N. C., Simmons R., Rooks M. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1992. — Vol. 24. — Suppl. 4. — P. S45—S49.
18. Reaven G. M., Lithell H., Landsberg L. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 374—381.
19. Rosen P., Ohly P., Gleichman H. // J. Hypertens. — 1997. — Vol. 15. — Suppl. — P. S31—S38.
20. Sanjuliani A. F., Genethu de Abreu V., Uelers Braga J. et al. // J. Clin. Basic Cardiol. — 2004. — Vol. 7, N 1—4. — P. 19—25.
21. Sharma A. M., Wagner T., Marsalek P. // J. Hum. Hypertens. — 2004. — Vol. 18, N 9. — P. 669—675.
22. Van Zwieten P. A. // J. Hypertens. — 1997. — Vol. 15. — P. 117—125.
23. Waters J., Ashford J., Jager B. et al. // J. Clin. Basic Cardiol. — 1999. — Vol. 2. — P. 219—224.
24. Wilmann H.-J., Rudolph M. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1992. — Vol. 20. — P. S37—S41.
25. Wolf R. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1992. — Vol. 20. — Suppl. 4. — P. S42—S44.

Поступила 30.03.06