

Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни у больных хронической обструктивной болезнью легких

Н.Р. Палеев, Е.Г. Шуганов, Н.А. Распопина, Н.В. Вильчинская

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Moxonidine in combined therapy of essential arterial hypertension patients with chronic obstructive pulmonary disease

N.R. Paleev, E.G. Shuganov N.A. Raspopina, N.V. Vilchinskaja

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 59. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффективность моксонидина в комбинированной терапии с антагонистами кальция (амлодипин) гипертонической болезни (ГБ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ее влияние на сопутствующую дислипидемию.

Материал и методы. Обследованы 30 больных ХОБЛ 2 и 3 степеней тяжести вне обострения в сочетании с ГБ в возрасте 39-70 лет. Антигипертензивную терапию начинали с 5 мг/сут. амлодипина, через 7-10 дней при недостаточном эффекте доза увеличивалась до 10 мг/сут. Если в течение 3 недель не удавалось добиться целевых уровней артериального давления (АД), добавляли моксонидин в дозе 0,2-0,4 мг/сут. Эффективность лечения контролировали с помощью: спирометрии, суточной пикфлоуметрии, суточного мониторирования АД, исследования липидного профиля (ЛП), содержания глюкозы и мочевой кислоты.

Результаты. У 16 больных ХОБЛ в сочетании с ГБ нормализация АД была достигнута монотерапией амлодипином в дозе 5-10 мг/сут., а у 14 больных – при добавлении моксонидина 0,4 мг/сутки. На 6 неделе комбинированной терапии достоверно улучшился ЛП, содержание в крови мочевой кислоты и глюкозы; показатели бронхиальной проходимости не изменились.

Заключение. Для достижения целевого АД при лечении ГБ у больных ХОБЛ целесообразно использовать комбинированную терапию амлодипином и моксонидином, что позволяет успешно контролировать АД, улучшает вариабельность сердечного ритма и ЛП, не влияя на показатели функции внешнего дыхания, содержание в крови мочевой кислоты и глюкозы.

Ключевые слова: Моксонидин, амлодипин, хроническая обструктивная болезнь, гипертоническая болезнь, липиды крови.

Aim. To study moxonidine and calcium antagonist (amlodipine) effectiveness in essential arterial hypertension (EAH) treatment among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and therapy effects on concomitant dyslipidemia.

Material and methods. In total, 30 patients with EAH and Stage 2-3 COPD, aged 39-70 years, were examined. Antihypertensive therapy was started by amlodipine, in the dose of 5 mg/d, increasing up to 10 mg/d 7-10 days later, if target blood pressure (BP) level wasn't achieved. If target BP figures were not achieved after three-week treatment, moxonidine (0.2-0.4 mg/d) was added. Treatment effectiveness was assessed by spirometry, 24-hour peak flowmetry, 24-hour BP monitoring, lipid profile (LP), glucose and uric acids level assessment.

Results. In 16 COPD and EAH patients, BP was normalized in amlodipine monotherapy (5-10 mg/d); in 14 patients – after adding moxonidine (0.4 mg/d). At Week 6 of the combined therapy, LP improved substantially, with blood glucose, uric acid levels and bronchial conductivity remaining the same.

Conclusion. To achieve target BP levels in COPD and EAH patients, the combination of amlodipine (10 mg/d) and moxonidine (0.2-0.4 mg/d) can be recommended. It provides effective BP control, as well as improves heart rate variability and BP improvement, without affecting lung function, or blood levels of uric acid and glucose.

Key words: Moxonidine, amlodipine, chronic obstructive pulmonary disease, essential arterial hypertension, blood lipids.

Согласно статистическим данным у 61,8% больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) определяется патология сердечно-сосудистой системы [8,10]; артериальная гипертензия (АГ) встречается у 34,3% больных с симптомами бронхиальной обструкции, ишемическая болезнь сердца – у 40% [2,8]. Известно, что наличие патологии двух функционально и анатомически тесно связанных систем приводит к взаимному негативному влиянию. Как показывают исследования, стойкая бронхообструкция, характерная для ХОБЛ, влияет на течение гипертонической болезни (ГБ): изменяется суточный профиль артериального давления (АД), особенно в ночное время [1,5], у этих больных чаще нарушаются липидный обмен и перекисное окисление липидов (ПОЛ) [1]. В свою очередь, неконтролируемая АГ оказывает негативное влияние на внутрилегочную гемодинамику, способствует нарушению функции миокарда [3,7]. Сочетание ХОБЛ с ГБ создает немалые трудности в выборе антигипертензивной терапии: большинство препаратов первого ряда способны усилить бронхообструкцию или привести к расстройству мукоцилиарного клиренса, а монотерапия антагонистами кальция (АК) часто бывает недостаточно эффективна. В исследовании TOPIC (Trial Of Physioteins In Combination) 1999, показана высокая эффективность комбинированной антигипертензивной терапии АК и моксонидина (Физиотенз®, Солвей Фарма, Германия). При этом не получено данных о неблагоприятном воздействии моксонидина на органы дыхания [17].

Целью работы было изучение эффективности моксонидина в комбинированной терапии с АК (Амлодипином) у больных ХОБЛ с сопутствующей ГБ и влияния ее на сопутствующую дислипидемию.

Материал и методы

Обследованы 30 больных ХОБЛ II и III степеней тяжести, 24 мужчины и 6 женщин в возрасте 39-70 лет (средний возраст 50,6), вне обострения, без признаков недостаточности кровообращения и легочной гипертензии. Наряду с ХОБЛ все больные страдали ГБ, пациенты с симптоматической АГ из исследования исключались. Согласно классификации АГ, предложенной Национальным комитетом США 1993, мягкая АГ (АД – 140-159/90-99 мм рт.ст.) выявлена у 10 больных, умеренная (АД – 160-179/100-109 мм рт.ст.) – у 12 и у 8 пациентов – тяжелая АГ (АД > 180/110-120 мм рт.ст.). Средняя длительность заболевания ГБ составила $9,2 \pm 1,6$ года. Достоверной корреляции между тяжестью течения ХОБЛ и степенью

выраженности АГ у пациентов не отмечено. У больных ХОБЛ с тяжелым течением присутствовала как мягкая, так и тяжелая АГ. У 16 больных диагностирована гиперлипидемия: повышение концентрации общего холестерина (ОХС) в крови > 5,2 ммоль/л, и/или триглицеридов (ТГ) > 2 ммоль/л. За время исследования характер питания больных не менялся.

В качестве базисной терапии ХОБЛ все больные получали бронходилататоры короткого действия (Атровент или Беродуал), а 8 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ бронходилататоры длительного действия – Теопек в дозе 0,6 г/сут. Терапия глюкокортикостероидами не проводилась.

В начале исследования для коррекции АГ всем больным назначали Амлодипин в дозе 5 мг/сут. один раз. 22 пациентам через 7-10 дней от начала лечения дозу препарата увеличивали до 10 мг/сут. в связи с недостаточным антигипертензивным эффектом Амлодипина, что позволило у 16 больных получить оптимальный уровень АД. В связи с тем, что у 14 больных в течение 3 недель терапии Амлодипином 10 мг/сут. не удалось добиться целевых цифр АД, к лечению был добавлен моксонидин. Начальная доза препарата составила 0,2 мг/сут.; через 2 недели при необходимости ее увеличивали до 0,4 мг/сут.

Эффективность комбинированной терапии анализировали через 6 недель. До и после назначения моксонидина у больных оценивали суточные колебания АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), состояние бронхиальной проходимости и динамику клинических симптомов заболеваний. Кроме этого учитывали уровень глюкозы крови, показатели липидного обмена: ОХС, ТГ, ХС липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛВП и ЛНП), содержание мочевой кислоты в сыворотке крови. Контроль за эффективностью антигипертензивной терапии осуществлялся по данным суточного мониторинга АД (СМАД) с помощью прибора BR-102 «Schiller AG» (Швейцария), в режиме 30 день (д) / 15 ночь (н.). При этом изучали среднесуточные систолическое (САД_{ср.}) и диастолическое (ДАД_{ср.}) АД, их средние величины д. и н., а также вариабельность (Var д. и н.).

Методы проведения испытания и обработки результатов регламентированы национальными и международными стандартами и протоколами ААММНСИ (Association for the Advancement of Medical biostatistics, США) [18].

Для характеристики вариабельности сердечного ритма (BCP) определяли следующие показатели: SDRR в мс – стандартное отклонение величин интервалов RR за рассматриваемый период; PNN 50% – процент пар последовательных интервалов RR, различающихся более, чем на 50 мс от общего количества последовательных пар интервалов RR.

Проводили повторные исследования функции внешнего дыхания (ФВД), при этом исследовали величины жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ₁), пиковую объемную скорость (ПОС) и максимальную объемную скорость на уровне 50% ЖЕЛ (МОС₅₀); в течение всего исследования отслеживали бронхиальную проходимость по величине пиковой скорости выдоха (ПСВ) методом пикфлоуметрии.

Математическая обработка материала проведена с помощью параметрических и непараметрических методов статистики с использованием стандартных программ.

Результаты и обсуждение

Выбор антигипертензивных препаратов у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ ограничен: β -адреноблокаторы могут вызвать приступ удушья; диуретики способны усугубить бронхообструкцию из-за отрицательного влияния на клиренс и вязкость мокроты, большинство ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента провоцируют кашель [13]. С учетом механизма действия препаратами выбора в лечении АГ у больных ХОБЛ являются АК [3,6,7]. Показано, что АК помимо периферической вазодилатации и антигипертензивного действия в большом круге кровообращения оказывают вазодилатирующее влияние на сосуды легких, замедляют высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, вызывают релаксацию гладкой мускулатуры бронхов. В связи с чем препаратами выбора при подборе антигипертензивной терапии у обследованных больных был Амлодипин в дозе 5 мг/сут.

Стойкий антигипертензивный эффект достигнут у 8 больных на 7-10 дни приема 5 мг Амлодипина, в дальнейшем дозу препарата у этих больных не меняли. САД_{ср.} в этой группе снизилось с $145,2 \pm 4,1$ мм рт.ст. до $122,3 \pm 4,4$ мм рт.ст., ДАД_{ср.} — с $90,0 \pm 5,3$ мм рт.ст. до $80,3 \pm 5,1$ мм рт.ст.

У остальных пациентов в связи с недостаточным антигипертензивным эффектом доза Амлодипина была увеличена до 10 мг/сут. однократно; на 20 день лечения у 8 больных было достигнуто целевое значение АД. В этой группе больных САД_{ср.} снизилось со $160,0 \pm 3,2$ мм рт.ст. до $136,5 \pm 2,3$ мм рт.ст., а ДАД_{ср.} — с $96,0 \pm 4,0$ мм рт.ст. до $86,8 \pm 5,1$ мм рт.ст. Однако у 14 пациентов монотерапия Амлодипином не позволила добиться адекватного снижения АД, в связи с чем все эти больные были переведены на комбинированное лечение: Амлодипин 10 мг утром и моксонидин на один или два приема в зависимости от дозы.

Известно, что важная роль в регуляции тонуса симпатической нервной системы (СНС) принадлежит имидазолиновым (I_1 и I_2) рецепторам, расположенными наряду с α -адренорецепторами в рострально-вентральной области продолговатого мозга [15,16]. Имидазолиновые рецепторы расположены также в почках, надпочечниках, сердечной мышце в окончаниях симпатических нервов, островках Лангерганса, что

определяет многочисленные периферические эффекты агонистов имидазолиновых рецепторов (АИР), приводящие к снижению сопротивления в периферических сосудах [4,14]. Следовательно, добавление к АК АИР моксонидина (Физиотенза®) должно усилить антигипертензивный эффект [11,17]. Антигипертензивная эффективность моксонидина в комбинации с АК и гидрохлортиазидом при ГБ подтверждена в ряде исследований, отметивших отсутствие негативного воздействия этих препаратов на состояние органов дыхания [9,12].

Поэтому всем 14 пациентам, у которых на фоне приема Амлодипина не было получено необходимого антигипертензивного эффекта добавили Физиотенз®. Начальная доза препарата составила 0,2 мг/сут.; через 2 недели при необходимости увеличивали до 0,4 мг/сут.

Через 4 недели после присоединения Физиотенза® к проводимой антигипертензивной терапии АД снизилось в среднем до $142,2/86,2$ мм рт.ст. у 10 (70%) больных. У 4 пациентов, у которых не удалось добиться нормализации АД, отмечалось снижение САД со $156,7 \pm 4,2$ до $147,1 \pm 2,9$ мм рт.ст., а ДАД — с $92,9 \pm 5,3$ до $89,2 \pm 3,0$ мм рт.ст. ($p > 0,05$). При СМАД среднесуточные САД снизились в среднем на 7,3%, а ДАД — на 8,6% (таблица 1). ВарАД изменилась преимущественно в дневное время: для САД и ДАД этот показатель уменьшился на 18% и 14%, а для ночного — на 4,7% и 4% соответственно. На фоне лечения общая ВСР (SDRR) увеличилась с $91,0 \pm 3,8$ до $112 \pm 5,7$ мс; показатель PNN 50%, отражающий тонус парасимпатической нервной системы, увеличился с $2,78 \pm 0,28\%$ до $5,4 \pm 0,4\%$.

Добавление Физиотенза® к Амлодипину при лечении ГБ у больных ХОБЛ привело к снижению АД до целевого уровня в 70% случаев. При СМАД отмечено, что в большей степени снижалось АД в дневное время, чем в ночные часы. Присоединение Физиотенза® к Амлодипину уменьшало показатели ВарАД; при этом достоверно уменьшились как САД_{ср.}, так и ДАД_{ср.} При комбинированной терапии АГ у больных ХОБЛ улучшились показатели ВСР (таблица 1). Это имело важное значение, т.к. известно, что снижение SDRR < 100 мс является неблагоприятным признаком отдаленного прогноза частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ, у этой группы больных чаще имеют место нарушения липидного обмена и ПОЛ [1,9].

Таблица 1

показатели	Динамика показателей СМАД при добавлении моксонидина к Амлодипину (n=14)	
	исходно M±m	Через 6-8 недель M±m
Суточное САД ср., мм рт.ст.	146±1,6	135±1,9*
Суточное ДАД ср., мм рт.ст.	90±1,9	82±1,9*
д. САД ср., мм рт.ст.	148±2,9	136±2,0*
д. ДАД ср., мм рт.ст.	92±2,0	84±1,8*
д. Вар САД, мм рт.ст.	16,4±1,9	11,4±0,8*
д. Вар ДАД, мм рт.ст.	13,8±1,0	9,0±0,6*
н. САД ср., мм рт.ст.	140±3,0	132,0±2,0
н. ДАД ср., мм рт.ст.	86±2,4	80±1,9
н. Вар САД, мм рт.ст.	13,4±1,0	12,2±0,9
н. Вар ДАД, мм рт.ст.	12,0±0,9	11,0±1,0
ИВ АД д., % ИВ АД н., %	80,0±5,2	64,0±3,2
	70,0±4,0	52,0±5,0
ЧСС уд/мин	80±2,8	66,5±2,4

Примечание * - различия достоверны (p<0,05); ИВ – индекс времени.

Таблица 2

показатели	Динамика показателей липидного и углеводного обменов при комбинированной терапии (Амлодипин + Физиотенз®) (n=14)	
	исходно (M±m)	Через 6 недель (M±m)
ОХС, ммоль/л	6,52±0,2	6,0±0,1*
ТГ, ммоль/л	2,3±0,2	2,1±0,19
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±1,03	1,19±0,02
ХС ЛНП, ммоль/л	3,96±0,38	3,3±0,14*
Мочевая кислота, ммоль/л	0,4±0,02	0,38±0,02
Глюкоза крови, ммоль/л	6,5±0,2	6,0±0,5

Примечание: * - различия достоверны (p<0,05)

В настоящем исследовании достоверного изменения содержания липидов за время лечения Амлодипином отмечено не было. Динамическое наблюдение за уровнями ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП и ТГ показало, что Амлодипин не оказывает негативного влияния на перечисленные показатели уровня глюкозы в крови и бронхиальную проходимость.

Содержание липидов в крови у больных ХОБЛ с ГБ при добавлении к Амлодипину Физиотенза® достоверно уменьшалось на 6 неделе лечения. Уровни ОХС снизились с 6,52±0,2 до 6,0±0,1 ммоль/л, ХС ЛНП с 3,96±0,38 до 3,3±0,14 ммоль/л. Концентрации в крови ТГ и мочевой кислоты под влиянием комбинированной терапии достоверно не изменились (таблица 2). Положительное влияние комбинированной антигипертензивной терапии на липидный спектр не случаен, т.к известно, что моксонидин (Физиотенз®) корригирует комплекс факторов риска атеросклеротических заболеваний при метаболическом синдроме.

В исследовании не получены достоверные изменения концентраций глюкозы и мочевой кислоты при назначении Амлодипина и Физиотенза®. Снижение уровня глюкозы крови натощак на 5,1% было недостоверно.

Показатели ФВД: ЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₅₀) в группе больных ХОБЛ с ГБ, получавших комбинированную терапию Амлодипином и Физиотензом®, достоверно не менялись в процессе лечения.

Переносимость Физиотенза® оставалась хорошей, частота побочных эффектов невелика и сопоставима с таковой в других исследованиях [14].

Заключение

Для достижения целевого значения АД при лечении ГБ у больных ХОБЛ целесообразно в качестве антигипертензивных средств использовать комбинацию из Амлодипина (10 мг/сут.) и Физиотенза® (0,2-0,4 мг/сут.), что позволяет успешно контролировать АД, улучшает ВСР и липидный обмен, не влияя на параметры ФВД, содержание в крови мочевой кислоты и глюкозы.

Литература

1. Вильчинская Н.В., Шуганов Е.Г., Распопина Н.А. Оксидантный стресс и риск развития атеросклероза у больных ХОБЛ. *Врач* 2004; 7: 26-7.
2. Задионченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М. Системная и легочная артериальная гипертензия при ХНЗЛ. *РМЖ* 1996; 12: 12-7.
3. Кукес В.Г., Цой А.Н., Абрамов А.Г. Фармакологические эффекты периферических вазодилататоров у больных с вторичной легочной гипертензией. *Клин мед* 1989; 5: 52-6.
4. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперреактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции. *Кардиоваск тер проф* 2004; 3(3) ч.1: 94-6.
5. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.Б. Опыт применения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (Цинта) при долгосрочной терапии АГ у больных сахарным диабетом 2 типа. *Клин фармак тер* 2000; 9(3): 58-60.
6. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Распопина Н.А. и др. Лечение артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой. *Клин мед* 1999; 12: 24-6.
7. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Шуганов Е.Г. Существует ли пульмогенная артериальная гипертензия? *Тер архив* 2002; 9: 78-81.
8. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Колюшин С.С. и др. ИБС у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом: ранняя диагностика, принципы рациональной терапии. *Пособие для врачей. МЗ РФ, Москва* 2004: 3 с.
9. Перова Н.В., Олферьев А.М., Мамедов М.Н. Моксонидин (Физиотенз) корректирует комплекс факторов риска атеросклеротических заболеваний при метаболическом синдроме. *Клин фармак* 2001; 3: 22-5.
10. Серебрякова В.И. Клинико-патогенетические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений. Автореф дисс докт мед наук. Санкт-Петербург 1998.
11. Федорова Т.А., Гончарова О.В., Рыбакова М.К., Орлова О.Н. Тензиомин в комплексной терапии больных ХОБЛ и легочной гипертензии» *Пульмонология*. 1997. Прилож. «Нац конгресс по болезням органов дыхания»; 12-4.
12. Fridman JE, Jshizuka T, Liu S, et al. Antihyperglycemic activity of moxonidini: metabolic and molecular effect in obese spontaanevusly hypertensive rats. *Blood Pressure* 1998; Suppl.3: 32-9.
13. Hausson L. Артериальная гипертензия и пожилой возраст. Артериальная гипертензия и сопутствующие заболевания. *Москва* 1998; 41-6.
14. Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. Framingham study. *Eur Heart J* 1992; 13(Suppl. 6): 34-42.
15. Rahn KH, Barenbron M, Hausbery M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(Suppl. 3): 11-4.
16. Schachter M. Moxonidine: a review of safety and tolerability after seven years of clinical experience *J Hypertens* 1999; 17(Suppl. 3): 37-9.
17. Waters J, Ashford J, Jager B, et al. Use of moxonidine as initial therapy and combination in the treatment of essential hypertension—results of the TOPIC (Trial of Physiotens in Combination). *Study J Clinicat Basic Cardiol* 1999; 2: 219-24.
18. European societi of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement physiological interpretation and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.

Поступила 10/04-2006