

Дополнительные преимущества антигипертензивной терапии моксонидином у женщин с артериальной гипертонией в период постменопаузы

Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Цель. Определить влияние моксонидина на достижение целевых уровней артериального давления (АД), выявить его возможные дополнительные преимущества и изучить влияние моксонидина на костный метаболизм и минеральную плотность костной ткани (МПК) у пациенток с артериальной гипертонией (АГ) в период постменопаузы.

Материал и методы. 48 пациенток в возрасте 57-71 года с АГ 1-2 степени и остеопенией в период постменопаузы.

Результаты. Пациентки были разделены на 2 группы по назначаемому антигипертензивному препарату – моксонидин или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина (ИАПФ/АРА). Все пациентки получали терапию препаратами кальция и витамина Д. У всех диагностированы АГ и остеопения как в поясничных позвонках, так и в проксимальном отделе бедренной кости по данным рентгеновской абсорбциометрии. На фоне терапии моксонидином (I группа) уровни АД через 48 нед. от начала терапии сохранялись на целевых значениях. Отмечалось достоверное снижение маркера костной резорбции ($p=0,041$), а изменения уровня маркера костеобразования были

статистически недостоверны ($p=0,31$). Выявлена тенденция к приросту МПК в поясничных позвонках и в проксимальном отделе бедренной кости ($p=0,059$ и $p=0,068$, соответственно). Во II группе на фоне терапии ИАПФ/АРА уровни АД также оставались в пределах целевых значений через 48 нед. лечения. Однако не было отмечено статистически достоверных изменений в содержании маркеров костного метаболизма. Также наблюдалась тенденция к снижению МПК в поясничных позвонках и проксимальном отделе бедра ($p=0,052$ и $p=0,054$, соответственно).

Заключение. Было показано достоверное снижение активности процессов костной резорбции в виде уменьшения концентрации маркера костной резорбции, а также выявлена тенденция к увеличению МПК на фоне применения моксонидина.

Ключевые слова: моксонидин, остеопения, остеокласт, артериальная гипертония.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (1): 8–15

Поступила 09/12-2013

Принята к публикации 11/12-2013

Additional benefits of antihypertensive moxonidine therapy in postmenopausal women with arterial hypertension

Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To assess the effects of moxonidine in terms of target blood pressure (BP) achievement; to identify potential additional benefits of moxonidine and its effects on bone metabolism and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 48 postmenopausal women with Stage 1-2 AH, aged 57-71 years.

Results. All participants were divided into two groups by the type of antihypertensive therapy: those receiving moxonidine and those receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor antagonists (ACEI/ARA). All women also received calcium and vitamin D. All participants had AH and osteopenia (both in the lumbar spine and proximal femur, according to the X-ray absorptiometry results). In the moxonidine group, BP levels remained within the target range 48 weeks later. There was a significant reduction in the levels of a bone

resorption marker ($p=0,041$), while the dynamics of an osteopoietic marker was statistically non-significant ($p=0,31$). A tendency towards increasing BMD in lumbar spine and proximal femur was also observed ($p=0,059$ and $p=0,068$, respectively). In the ACEI/ARA group, BP levels also remained within the target range 48 weeks later. However, no significant changes in the levels of bone metabolism markers were registered. There was a tendency towards decreasing BMD in lumbar spine and proximal femur ($p=0,052$ and $p=0,054$, respectively).

Conclusion. Moxonidine therapy was associated with a significant reduction in bone resorption activity, as demonstrated by the decrease in the concentration of a bone resorption marker, as well as with a tendency towards increasing BMD.

Key words: moxonidine, osteopenia, osteoclast, arterial hypertension.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (1): 8–15

АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, АК – антагонист кальция, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина, ИМТ – индекс массы тела, МПК – минеральная плотность костной ткани/кости, ОК – остеокласты, ОП – остеопороз.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (903) 191–46–90

e-mail: Katharina.gin@gmail.com ; Toriel7@yahoo.com

[Дудинская Е. Н.* – к.м.н., старший научный сотрудник отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Ткачева О. Н. – д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе].

Введение

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости, инвалидности и смертности среди женщин. При этом артериальная гипертония (АГ) служит ведущим фактором риска (ФР) ССЗ в России и широко распространена среди женского населения (41%). Во второй половине XX столетия еще одно заболевание стало носить характер эпидемии – остеопороз (ОП). Бессимптомное поначалу течение ОП заканчивается переломами костей, что сопряжено с инвалидностью и высокой смертностью людей пожилого возраста. При этом АГ и ОП часто сочетаются у женщин постменопаузального возраста, существенно ухудшая качество жизни и ее прогноз [1, 2].

Распространенность АГ у женщин >50 лет превосходит таковую у мужчин. Подобная тенденция отмечается как в России, так и в других странах. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Москве, были выявлены существенные, связанные с полом, различия в возрастной динамике распространенности АГ – прогрессирующий рост частоты АГ у женщин >50 лет. АГ выявляют у каждого 5 мужчины и каждой 5 женщины – 22,3% и 21,8%, соответственно, но в 40–49 лет у мужчин этот показатель изменяется мало (32,8%–41,1%), а у женщин он продолжает увеличиваться – вдвое в возрасте 40–49 лет (34,7%) и втрое в 50–59 лет (57,6%) [1].

Наряду с АГ, одной из наиболее актуальных проблем у женщин в постменопаузе является ОП. Среди всех существующих форм ОП на постменопаузальный период приходится 85%. Каждая 2-я женщина >50 лет в последующем будет иметь ОП, и у каждой 2-й женщины в этом возрасте выявляется остеопенический синдром, о котором она не подозревает [3, 4]. С возрастом костный обмен смещается в сторону усиления резорбции, что приводит к остеопении, а у лиц, предрасположенных к быстрой потере костной массы, – к остеопорозу. Прочность кости зависит от количества костной массы и качества костной ткани. Эквивалентом костной массы является минеральная плотность кости (МПК), а качество костной ткани характеризуется скоростью костного метаболизма и оценивается уровнем маркеров костеобразования – остеокальцина (ОК) в нг/мл и костной резорбции – С-концевого телопептида коллагена I типа (Сtx) в г/мл.

К настоящему времени накоплено много данных, свидетельствующих о независимой от возраста взаимосвязи и возможных общих механизмах развития ОП и ССЗ. Прослежена ассоциация между содержанием коронарного кальция и МПК. Высказывается мнение, что низкая МПК служит независимым ФР атеросклероза и кальциноза коронарных артерий [5, 6].

Назначение антигипертензивной терапии (АГТ) и достижение целевых уровней артериаль-

ного давления (АД) является стратегической задачей у пациентов с АГ. При этом необходимо учитывать не только антигипертензивный эффект лекарственных средств. Известно, что некоторые антигипертензивные препараты (АГП) влияют на костный метаболизм [7, 8]. Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали влияние ряда лекарственных средств, используемых в лечении кардиологических больных, в т.ч. АГП, тиазидных диуретиков (тД), липидснижающих, нитратов, сердечных гликозидов, на количество и качество костной ткани путем прямого или опосредованного действия на костные клетки. Однако нет доказательств их влияния на частоту переломов, за исключением тД, которые повышают реабсорбцию кальция почечными канальцами, что способствует сохранению плотности кости [1, 3]. У пациентов с АГ и риском развития ОП оптимальным терапевтическим решением могло бы быть применение АГП, оказывающих дополнительное противоостеопоретическое действие.

Известно, что моксонидин, агонист имидазолиновых рецепторов I₁ типа, расположенных в ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга, является эффективным АГП. Препарат вызывает уменьшение активности симпатической нервной системы, приводя к снижению тонуса сосудодвигательного центра.

В клинических исследованиях показана способность моксонидина улучшать чувствительность тканей к инсулину в условиях инсулинорезистентности, а также его кардиопротективные, нефропротективные, вазопротективные эффекты, положительное влияние на процессы мышления. В экспериментальных исследованиях показана способность моксонидина замедлять потерю костной массы у лабораторных животных, что служит предпосылкой для клинического изучения возможного влияния моксонидина на плотность костной ткани [9]. Цель настоящего исследования – определение влияния моксонидина на достижение целевых уровней АД, выявление его возможных дополнительных преимуществ и изучение влияния моксонидина на костный метаболизм и МПК у пациенток с АГ в период постменопаузы.

Материал и методы

В исследование включали женщин в возрасте от 55 лет в периоде постменопаузы с АГ 1-2 степеней (АД от 140/90 до 180/100 мм рт.ст.) и остеопенией поясничного отдела позвоночника и/или проксимального отдела бедренной кости (показатели Т-критерия от -1 до -2,5 стандартных отклонений). Критериями исключения из исследования являлись: симптоматическая АГ, наличие ОП (Т-критерий <2,5 SD), индекс массы тела (ИМТ) ≥40 кг/м², предшествующая адекватная терапия АГ с достижением целевых уровней АД, предшествующая медикаментозная

профилактика ОП, терапия глюкокортикоидами, заместительная гормональная терапия, иная клинически значимая патология, способная повлиять на костный метаболизм.

Исследование проводилось по следующему протоколу: на этапе скрининга обследованы 118 пациенток, средний возраст 62 лет [57; 71] с АГ (медиана АД – 159/96 мм рт.ст. [143/90; 172/100]) в постменопаузе (длительность менопаузы – 4,9 лет [2,8; 6]). На этом этапе пациенткам проводилось стандартное клиническое обследование: осмотр, измерение веса и роста с расчетом ИМТ, измерение окружности талии (ОТ), определение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Для изучения кальций-фосфорного обмена определяли уровни общего кальция, неорганического фосфора с помощью биохимического анализатора Hitachi 912 стандартными наборами фирмы Roche. Определение ионизированного кальция проводилось ионоселективным методом на аппарате Ciba-Corning 634, Bayer Health Care. О состоянии костного метаболизма судили по маркерам костеобразования – ОК (норма: 11-43 в постменопаузе) и – Стх (норма: 0,01-0,59), которые анализировали методом электрохемолуминисценции на автоматическом анализаторе Elecsys 2010 (Roche). Для оценки МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью аппарата Prodigy, GE Lunar (DXA) измерялись суммарная МПК поясничного отдела позвоночника (L₁-L₄), МПК области шейки бедренной кости, МПК трохантера, суммарная МПК бедренной кости. Данные представлены в виде абсолютных величин – г/см³ и Т-критерия. Т-критерий – это количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин в возрасте 30-35 лет. Снижение этого критерия происходит со снижением костной массы при увеличении возраста. В соответствии с критериями ВОЗ считается, что у пациенток в постменопаузе имеет место остеопения, если значение Т-критерия между -1 и -2,5 SD, остеопороз – когда значение Т-критерия < -2,5 SD.

Из 118 пациенток 54 женщины соответствовали критериям включения. В исследование были включены 48 пациенток: 6 пациенток включены не были по различным причинам.

Далее на визите 2 всем пациенткам были даны рекомендации по модификации образа жизни: соблюдение диеты с ограничением животных жиров, выполнение минимальной физической нагрузки, а также была назначена терапия препаратами кальция и витамина Д – 1000 мг элементарного кальция в составе кальция карбоната и 800 МЕ витамина Д в виде 2 жевательных таблеток в сутки. На этом этапе в течение 10-14 сут. пациенткам была отменена вся ранее принимаемая АГТ (т. н. “период отмывания”).

Далее проводилась рандомизация на 2 группы методом конвертов.

Пациенткам I группы (n=24) первоначально назначали моксонидин (Физиотенз, ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО, Россия) 0,4 мг 1 раз в сут, при сохранении повышенного уровня АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. доза моксонидина увеличивалась до 0,6 мг/сут. При отсутствии достижения целевых уровней АД на фоне монотерапии моксонидином, добавляли антагонист кальция (АК). В итоге у 21 пациентки удалось добиться целевых уровней АД на фоне

монотерапии моксонидином: у 14 пациенток – 0,4 мг/сут., у 7 пациенток – 0,6 мг/сут.; у 2 пациенток применялась комбинация моксонидина 0,6 мг с АК (амлодипин у 1 пациентки – 2,5 мг/сут., у 1 пациентки – 5,0 мг/сут.).

Пациенткам II группы (n=24) первоначально назначалась монотерапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА). При отсутствии достижения целевого уровня АД на фоне максимальных доз ИАПФ/АРА добавляли АК. В итоге целевых уровней АД на фоне приема ИАПФ/АРА удалось добиться у 20 пациенток: у 8 пациенток – рамирил 5-10 мг/сут., у 1 пациентки – периндоприл 5 мг/сут., у 7 пациенток – лозартан 50-100 мг/сут., у 4 пациенток – валсартан 80-160 мг/сут.; у 2 женщин использовалась комбинация ИАПФ/АРА с АК (у 1 пациентки амлодипин 5,0 мг/сут., у 1 пациентки – фелодипин 5,0 мг/сут.).

Из 48 пациенток, включенных в исследование, в течение последующего периода наблюдения выбыли 3 женщины: 2 пациентки из I группы, 1 пациентка из II группы – по причине смены места жительства.

В течение 48 нед. осуществлялись промежуточные телефонные визиты 1 раз в 6 нед., на котором оценивались эффективность и переносимость проводимой АГТ, приверженность пациенток назначенной терапии.

Критериями оценки безопасности служила оценка частоты, характера, выраженности, длительности возникающих нежелательных явлений и их связи с применением изучаемых препаратов. С целью оценки безопасности проводился клинический мониторинг ЧСС и пульса, уровней систолического и диастолического АД (САД и ДАД).

Исходно и через 48 нед. измерялись АД, ЧСС, определяли уровни общего кальция, ионизированного кальция, неорганического фосфора, оценивали содержание биохимических маркеров костного метаболизма – ОК, Стх. Для оценки МПК в поясничных позвонках, проксимальном отделе бедренной кости проводилась рентгеновская абсорбциометрия.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Сравнение двух несвязанных групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты исследований, обработанные статистически и представленные в виде таблиц или диаграмм, дают возможность судить о динамике медианы параметра, достоверности и интерквартильном отрезке, а также связи с изменениями других параметров в соответствии с современными требованиями.

Результаты и обсуждение

Из 118 пациенток, обследованных на этапе скрининга, остеопения выявлена у 54, ОП – у 32 женщин, не отмечено изменений МПК – у 32 женщин.

В таблице 1 дана характеристика I и II групп пациенток, включенных в исследование.

Группы сопоставимы по возрасту, длительности менопаузы, ИМТ, ОТ, АД, показателям костного

ГИПЕРТОНИЯ И ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС: ДОКАЗАННЫЙ ВЫБОР - **ФИЗИОТЕНЗ®**



Улучшает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией²



Эффективен в случаях резкого повышения АД³



Эффективно контролирует АД в течение 24 часов¹

ФИЗИОТЕНЗ®

МНН: моксонидин. **Регистрационный номер:** ПНО015691/01/ **Фармакодинамика:** Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; синдром слабости синусового узла; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин); атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период лактации; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **Меры предосторожности при применении.** Необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с атриовентрикулярной блокадой 1-й степени (риск развития брадикардии); тяжелым заболеванием коронарных сосудов и нестабильной стенокардией (опыт применения недостаточен); почечной недостаточностью. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз®, сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. Не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Беременность и период лактации.** **Беременность:** клинические данные о применении Физиотенза® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Период лактации:** моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения Физиотенза® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, а также находящихся на гемодиализе - 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до максимальной 0,4 мг. **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость; сухость во рту; диарея, тошнота, рвота, диспепсия; кожная сыпь, зуд; бессонница; боль в спине; астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами.** Имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. ИМП от 23.12.2011

 **Abbott**
A Promise for Life

125171 г. Москва, Ленинградское шоссе,
дом 16а, строение 1,
бизнес-центр «Метрополис».
Тел. +7 (495) 258 42 80
www.abbott-russia.ru

1. Kuppens HE et al. J.Hypertens 1997;15:93-97
2. Инструкция по медицинскому применению препарата от 23.12.2011
3. Руксин В.В. Скорая медицинская помощь, 2, 2009, С. 5-34

Таблица 1

Исходная характеристика пациенток, включенных в исследование

Параметр	Группа I (n=22)	Группа II (n=23)	p
Возраст, лет	62,66 [57; 65]	63,41 [59; 71]	0,062
Длительность менопаузы, лет	4,76 [3; 5,6]	4,17 [3; 6,2]	0,051
ИМТ, кг/м ²	27,89 [23,67; 30,86]	28,37 [24,81; 31,3]	0,18
ОТ, см	87,3 [79,2; 92,4]	89,8 [81,1; 97,6]	0,23
САД, мм рт.ст.	160 [148; 172]	158 [143; 164]	0,21
ДАД, мм рт.ст.	98 [92; 101]	94 [90; 99]	0,4
Фосфор, ммоль/л	1,14 [1,06; 1,21]	1,11 [1,05; 1,22]	0,22
Кальций общий, ммоль/л	2,28 [2,24; 2,39]	2,24 [2,19; 2,37]	0,57
Кальций ион., ммоль/л	1,1 [1,08; 1,13]	1,15 [1,125; 1,18]	0,12
ОК, нг/мл	27,2 [9,8; 61,6]	24,8 [21,8; 43,7]	0,81
Стх, г/мл	0,605 [0,1; 1,2]	0,565 [0,169; 1,70]	0,34
T-критерий L ₁ -L ₄ , г/см ²	-1,27 [-2,5; -0,95]	-1,25 [-2,20; -0,90]	0,18
T-критерий шейки бедра, г/см ²	-0,497 [-0,535; -0,459]	-0,907 [-0,96; -0,854]	0,29
T-критерий бедренной кости, г/м ²	-1,035 [-1,92; -0,97]	-1,019 [-1,76; -0,96]	0,12

Таблица 2

Динамика уровня АД, состояния костного метаболизма в I группе на фоне терапии моксонидином

Параметр	До лечения	Через 48 нед.	p
САД, мм рт.ст.	160 [148; 172]	138 [128; 142]	0,027
ДАД, мм рт.ст.	98 [92; 101]	78 [72; 86]	0,03
Кальций общий, ммоль/л	2,28 [2,24; 2,39]	2,21 [2,08; 2,34]	0,72
Кальций ион., ммоль/л	1,1 [1,08; 1,13]	0,9 [0,8; 1,11]	0,21
Фосфор, ммоль/л	1,14 [1,06; 1,21]	1,07 [0,95; 1,2]	0,19
ОК, нг/мл	27,2 [9,8; 61,6]	28,24 [18,78; 39,62]	0,31
Стх, г/мл	0,605 [0,1; 1,2]	0,442 [0,12; 0,76]	0,041
T-критерий L ₁ -L ₄ , г/см ²	-1,27 [-2,5; -0,95]	-1,069 [-1,16; -0,97]	0,059
T-критерий шейки бедра, г/см ²	-0,497 [-0,535; -0,459]	-0,98 [-1,88; -0,50]	0,11
T-критерий бедренной кости, г/м ²	-1,035 [-1,92; -0,97]	-0,57 [-1,48; -0,26]	0,068

метаболизма и МПК. Согласно рентгеновской абсорбциометрии у всех пациенток выявлена остеопения как в поясничных позвонках, так и в проксимальном отделе бедренной кости.

В ходе исследования в обеих группах не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Зарегистрированные нежелательные явления в группах относились к разряду ожидаемых: головные боли у 2 пациенток в группе II, сухость во рту у 1 пациентки в I группе. Ни одна пациентка не выбыла из исследования по причине развития нежелательных явлений. Отмеченные нежелательные явления были невыраженными, завершились без каких-либо последствий и не требовали отмены или изменения дозы АГТ.

В таблице 2 представлены уровни АД, состояние костного метаболизма, МПК у пациенток I группы, принимавших моксонидин, исходно и через 48 нед. лечения.

На фоне терапии моксонидином уровни САД и ДАД через 48 нед. от начала терапии сохранялись на целевых значениях. Обращает на себя внимание небольшое, но достоверное снижение

уровня маркера Стх (p=0,041), в то время как изменения ОК были статистически недостоверны (p=0,31). Выявлена тенденция к приросту МПК в поясничных позвонках и в проксимальном отделе бедренной кости: p=0,059 и p=0,068, соответственно.

Во II группе на фоне терапии ИАПФ/АРА уровни САД и ДАД также оставались в пределах целевых значений через 48 нед. лечения. Однако отсутствовали статистически достоверные изменения в содержании маркеров костного метаболизма – ни ОК, ни Стх: p=0,57 и 0,52, соответственно. Наблюдалась тенденция к снижению МПК в поясничных позвонках и проксимальном отделе бедра: p=0,052 и p=0,054, соответственно (таблица 3).

По данным рентгеновской абсорбциометрии через 48 нед. у 4 женщин I группы наблюдался прирост МПК до нормальных показателей, а у 3 пациенток II группы отмечалось снижение МПК вплоть до остеопороза (таблица 4).

В таблице 5 представлена сравнительная характеристика пациенток двух групп через 48 нед.

Таблица 3

Динамика уровня АД, состояния костного метаболизма во II группе на фоне терапии ИАПФ/АРА

Параметр	До лечения	Через 48 нед.	p
САД, мм рт.ст.	158 [143; 164]	137 [123; 144]	0,027
ДАД, мм рт.ст.	94 [90; 99]	78 [64; 89]	0,041
Кальций общий, ммоль/л	2,24 [2,19; 2,37]	2,21 [2,18; 2,35]	0,45
Кальций ион., ммоль/л	1,15 [1,125; 1,18]	1,14 [1,115; 1,17]	0,13
Фосфор, ммоль/л	1,11 [1,05; 1,22]	1,17 [1,12; 1,28]	0,21
ОК, нг/мл	24,8 [21,8; 43,7]	24,3 [20,12; 33,1]	0,47
Стх, г/мл	0,565 [0,16; 1,70]	0,42 [0,28; 0,55]	0,57
T-критерий L ₁ –L ₄ , г/см ²	-1,25 [-2,20; -0,90]	-1,89 [-2,75; -0,21]	0,052
T-критерий шейки бедра, г/см ²	-0,907 [-0,960; -0,85]	-1,90 [-1,62; -0,91]	0,41
T-критерий бедренной кости, г/м ²	-1,019 [-0,96; -1,76]	-1,29 [-2,07; -0,96]	0,054

Таблица 4

Состояние МПК у пациенток с исходной остеопенией (МПК от -1,0 до -2,5 SD) через 48 нед. наблюдения

	МПК < -2,5 SD (остеопороз)	МПК от -1,0 до -2,5 SD (остеопения)	МПК > -1,0 SD (норма)
I группа (n=22)	0 [0%]	18 [81,8%]	4 [18,1%]
II группа (n=23)	3 [13%]	20 [86,9%]	0 [0%]

Таблица 5

Сравнительная характеристика пациенток I и II групп через 48 нед. лечения

Параметр	I группа (n=22)	II группа (n=22)	p
САД, мм рт.ст.	138 [128; 142]	137 [123; 144]	0,81
ДАД, мм рт.ст.	78 [72; 86]	78 [64; 89]	1
Кальций общий, ммоль/л	2,21 [2,08; 2,34]	2,21 [2,18; 2,35]	0,9
Кальций ион., ммоль/л	0,9 [0,8; 1,11]	1,14 [1,115; 1,17]	0,74
Фосфор, ммоль/л	1,07 [0,95; 1,2]	1,17 [1,12; 1,28]	0,08
ОК, нг/мл	28,24 [18,78; 39,62]	24,3 [20,12; 33,1]	0,032
Стх, г/мл	0,442 [0,12; 0,76]	0,42 [0,28; 0,55]	0,041
T-критерий L ₁ –L ₄ , г/см ²	-1,069 [-1,16; -0,97]	-1,89 [-2,75; -0,21]	0,048
T-критерий шейки бедра, г/см ²	-0,98 [-1,88; -0,50]	-1,90 [-1,62; -0,91]	0,87
T-критерий бедренной кости, г/м ²	-0,57 [-1,48; -0,26]	-1,29 [-2,07; -0,96]	0,74

Через 48 нед. наблюдения уровни САД и ДАД, показатели кальций-фосфорного обмена достоверно не отличались между группами. Обращает на себя внимание более высокий уровень ОК в I группе и более низкий уровень Стх, что может свидетельствовать об усилении костеобразования и стабилизации костной резорбции на фоне терапии моксонидином. Отсутствие увеличения ОК у пациенток II группы и увеличение содержания Стх, в сочетании с небольшим, но достоверным снижением МПК в телах позвонков, свидетельствует об усилении костной резорбции у пациенток данной группы.

В ряде экспериментальных исследований под влиянием моксонидина было показано снижение активности Na⁺-независимого Cl⁻/бикарбонатного обменного протеина (АЕ-протеин), который имеет существенное значение для процессов жизнедеятельности остеокласта. Известно, что остеокласты играют важнейшую роль в процессах костной резорб-

ции, которая происходит под “гофрированным краем” остеокласта в замкнутом пространстве. На остеокластах в избытке имеются и Na, и Ca – АТФаза, с помощью которых происходит транспорт протонов через “щеточную каемку” в резорбционную лауну Хаушипа с последующим протеолизом коллагена и других белков матрикса [10]. Продукты протеолиза удаляются из остеокластических лаун транскеллюлярным транспортом, который осуществляется двумя механизмами: путем экзоцитоза кислого содержимого вакуолей в лауну и благодаря действию протонных насосов. В самом остеокласте протоны под влиянием гидратации CO₂ диссоциируются на протоны и ионы бикарбоната, которые разряжаются с помощью АЕ-протеинов с одновременным поглощением ионов хлора [11]. Доказано, что подавление активности АЕ-протеинов уменьшает активность остеокласта и снижает процессы костной резорбции (рисунок 1).

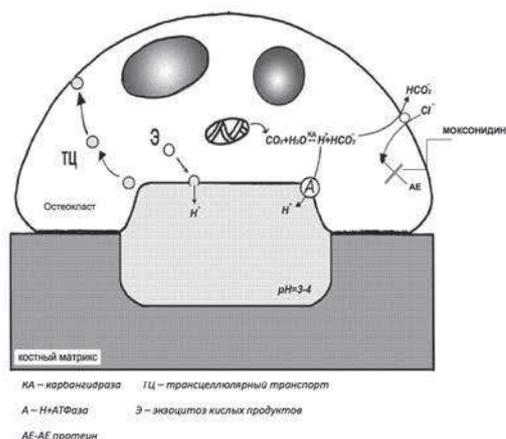


Рис. 1 Влияние моксилидина на процессы трансцеллюлярного транспорта в остеокластах.

Таким образом, результаты экспериментальных работ показали возможность моксилидина ингибировать процессы Ca путем снижения активности АЕ-протеинов в остеокластах [9]. Представленное исследование подтвердило данные результаты – в группе пациенток, принимавших моксилидин, содержание маркера Ca на фоне терапии достоверно снизилось.

При анализе литературы встречаются данные о влиянии некоторых АГП на костный метаболизм. Некоторые авторы отмечают положительный эффект ИАПФ на процессы костного ремоделирования. По наблюдениям китайских ученых, у пожилых пациентов, прием ИАПФ ассоциировался с более высокой МПК: у женщин в шейке бедра, у мужчин – как в бедре, так и в позвоночнике [12]. Было выявлено два возможных пути влияния ангиотензина II (АТ II) на костный обмен: прямое взаимодействие с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа на остеобластах, и посредством регулирования тока крови в костномозговых капиллярах [13, 14]. Под воздействием АТ II усиливается синтез коллагена предшественниками остеобластов, однако минерализация, осуществляемая зрелыми клетками, снижается. К тому же остеобласты начинают высвобождать медиаторы, активирующие остеокласты [15]. В конечном итоге происходит уменьшение

костной массы в целом, поэтому назначение препаратов, уменьшающих концентрацию АТ II в плазме, теоретически может быть полезным для сохранения МПК. Также обнаружено влияние АТ II на метаболизм кальция. В плазме крови у здоровых добровольцев, которым его вводили, обнаружено снижение уровня ионизированного кальция и повышение уровня паратиреоидного гормона, усиливающего костный обмен, что способно снизить качество костной ткани [16]. Однако следует подчеркнуть, что целенаправленного изучения влияния ИАПФ ни на костный метаболизм, ни на частоту переломов в описанных исследованиях не проводилось.

Таким образом, имеются теоретические предпосылки потенциального положительного влияния блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на костный метаболизм, однако в настоящем исследовании не было получено клинического подтверждения этой гипотезы, что, возможно, связано с недостаточной мощностью и длительностью исследования.

Имеются данные о повышении уровня кальция крови и снижении уровня кальцитонина плазмы у пациентов с АГ на фоне терапии АК [17]. Другие авторы не выявляли каких-либо изменений показателей кальций-фосфорного обмена и маркеров костного метаболизма при лечении препаратами данной группы [18]. В представленном исследовании пациенток, получавших АК, было мало, в связи с этим маловероятно, что их эффекты могли повлиять на результаты исследования.

Таким образом, результаты исследования подтвердили ранее полученные экспериментальные данные, и, кроме антигипертензивного эффекта моксилидина, было показано достоверное снижение активности процессов костной резорбции в виде уменьшения концентрации маркера Ca , а также выявлена тенденция к увеличению МПК на фоне применения моксилидина. Однако в настоящее время нет доказательств влияния данного препарата на МПК и частоту переломов. В то же время, возможный плейотропный эффект моксилидина позволит снизить риск развития или прогрессирования остеопении и может стать дополнительным аргументом в пользу назначения этого препарата пациенткам с АГ и постменопаузальной остеопенией.

Литература

1. Skripnikova IA. Interrelation of cardiovascular diseases associated with atherosclerosis, and osteoporosis in postmenopausal women. *Sovremennaya rheumatology* 2008; 1: 41-7. Russian (Скрипникова И.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и остеопорозом у женщин в постменопаузе. *Современная ревматология* 2008; 1: 41-7).
2. Browner WS, Seeley DG, Vogt TV. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991; 338: 335-8.
3. Skripnikova IA, Sobchenko KE, Kosmatova OV, Nebieridze DV. Effect of cardiovascular drugs on bone tissue and the possibility of their use for the prevention of osteoporosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012; 8 (4): 587-94. Russian (Скрипникова И.А., Собченко К.Е., Косматова О.В., Небиеридзе Д.В. Влияние сердечно-сосудистых препаратов на костную ткань и возможность их использования для профилактики остеопороза. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012; 8(4): 587-94).
4. Riggs BL, Melton LJ. The worldwide problem of osteoporosis: insight affirmed by epidemiology. *Bone* 1995; 17:505-11.
5. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912-20.
6. von der Recke P, Hanse MA, Hassanger C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999; 106: 273-8.
7. Bartholow M. Top 200 prescription drugs of 2009. *Pharmacy Times* 2010. Available at: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2010/May2010/RxFocusTopDrugs-0510>. Date of access 29/08/2012.

8. Moore RE, Smith CK, Bailey CS, et al. Characterization of beta-adrenergic receptors on rat and human osteoblast-like cells and demonstration that beta-receptor agonists can simulate bone resorption in organ culture. *J Bone Miner Res* 1993; 23: 301-15.
9. Rupp H, Eisele B, Ziegler D, et al. United States Patent. Method for the treatment of diseases requiring inhibition or reduction in the activity of pH value-regulating bicarbonate transporter proteins. US 7.309.706.B2. Dec 18, 2007.
10. Hall TJ, Chambers TJ. Optimal bone resorption by isolated rat osteoclasts requires chloride/bicarbonate exchange. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 378-80.
11. Teti A, Blair HC, Teitelbaum SL, et al. Cytoplasmic pH regulation and chloride/bicarbonate exchange in avian osteoclasts. *J Clin Invest* 1989; 83: 227-33.
12. Lynn H, Kwok T, Wong SY, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone* 2006; 34(4): 584-8.
13. Hatton R, Stimpel M, Chambers TJ. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. *J Endocrinol* 1997; 152: 5-10.
14. Hiruma Y, Inoue A, Hirose S, Hagiwara H. Angiotensin II stimulates the proliferation of osteoblastic populations of cells from rat calvariae. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 230(1): 176-8.
15. Grant FD, Mandel SJ, Brown EM, et al. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 988-92.
16. Zofkova I, Kanchaeva RL. The effect of nifedipine on serum parathyroid and calcitonin in postmenopausal women. *Life Sciences* 1995; 57: 1087-96.
17. Hiruma H, Hiruma Y, Inoue F, et al. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. *J Endocrinol* 1998; 156: 543-50.
18. Zacharieva S, Shigarminova R, Nachev E, et al. Effect of amlodipine and hormone replacement therapy on blood pressure and bone markers in menopause. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003; 25: 209-13.

Уважаемые подписчики, оформившие подписку на Российский кардиологический журнал через подписные агентства на I полугодие 2014г!

В 2014 году изменилось количество выпусков Российского кардиологического журнала — 12 выпусков (номеров) в год. Поскольку договорные отношения с подписными агентствами (РОСПЕЧАТЬ, Пресса России и др.) оформляются за 6 календарных месяцев до того подписного полугодия, на которое оформляется подписка, то подписчики оформившие подписку на Российский кардиологический журнал через подписные агентства на I полугодие 2014г подписались только на № 1, № 2, и № 3.

№ 4, № 5 и № 6, которые выйдут в I полугодие 2014г, они получить не смогут.

Издательство журнала предлагает желающим подписаться на оставшиеся номера журнала первого полугодия (№ № 4–6), сделать это через сайт — <http://roscardio.ru/ru/subscription.html>.

Стоимость подписки на № № 4–6–2014–420 руб.