

Оценка эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями

А.А. Дёмин, О.М. Медведева, И.А. Бондарь

Новосибирская государственная медицинская академия. Новосибирск, Россия

Pharmacotherapy efficacy assessment in arterial hypertension with metabolic disturbances

A.A. Demin, O.M. Medvedeva, I.A. Bondar

Novosibirsk State Medical Academy. Novosibirsk, Russia

Цель. Оценить эффективность различных схем фармакотерапии при артериальной гипертензии (АГ) с метаболическими нарушениями (МН).

Материалы и методы. Открытое, рандомизированное, сравнительное исследование в 3 параллельных группах у 90 больных АГ I-II степеней с МН. В 1 группе применяли моксонидин и эпросартан, во 2 и 3 группах — общепринятую монотерапию диуретиком, β -блокатором, антагонистом кальция с добавлением при неэффективности ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, в 3 группе больные дополнительно получали ингибитор липаз орлистат.

Результаты. Целевое АД через 8 недель было достигнуто у 86% больных в 1 группе, у 73% — во 2, у 57% — в 3 группе. У больных 3 группы уменьшились индекс массы тела на 5,3% и окружность талии на 3,5%. Снижение уровня общего холестерина наблюдалось в 1 на 7,3% и 3 на 9,6% группах. В 1 группе больных на фоне терапии было зафиксировано снижение базального уровня иммунореактивного инсулина на 25,2%. Уровни глюкозы крови натощак уменьшились в 1 и 3 группах на 6,3% и 8,6%, соответственно. В 1 группе наблюдалось снижение базального уровня кортизола на 26,3%. Переносимость препаратов была хорошей.

Заключение. Выявлено преимущество агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина над общепринятой стандартной терапией: при равной антигипертензивной эффективности моксонидин позитивно влиял на метаболические показатели. Добавление к антигипертензивной терапии орлистата улучшало метаболические параметры и суточный профиль АД у больных АГ с МН.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, метаболические нарушения, моксонидин, орлистат.

Aim. To assess efficacy of various pharmacotherapy schemes in arterial hypertension (AH) with metabolic disturbances (MD).

Material and methods. Open, randomized, comparative study in 3 parallel groups, including 90 patients with Stage I-II AH and MD, was performed. Group 1 was administered moxonidine and eprosartan; Groups 2 and 3 — standard monotherapy (diuretic, beta blocker, calcium antagonist, plus ACE inhibitor in case of low effectiveness); Group 3 additionally received a lipase inhibitor orlistat.

Results. Eight weeks later, target BP level was achieved in 86% patients from Group 1, 73% — from Group 2, and 57% — from Group 3. In Group 3, body mass index decreased by 5.3%, and waist circumference — by 3.5%. Total cholesterol level reduced in Groups 1 (by 7.3%) and 3 (by 9.6%). In Group 1, basal immunoactive insulin level declined by 25.2%. Fasting glycemia reduced in Groups 1 and 3 — by 6.3% and 8.6%, respectively. In Group 1, basal cortisol level decreased by 26.3%. All medications were well tolerated.

Conclusion. Imidazoline receptor antagonist was more effective than standard therapy: despite compatible antihypertensive effects, moxonidine improved metabolic parameters. Adding orlistat to antihypertensive treatment improved metabolic parameters and 24-hour BP profile in patients with AH and MS.

Key words: Arterial hypertension, metabolic disturbances, moxonidine, orlistat.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (3832) 22 32 04

e-mail: alexdemin@rinet.su

В последнее время наблюдается рост заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) с метаболическими нарушениями (МН). Прогноз у больных АГ зависит как от степени повышения артериального давления (АД), так и от других сопутствующих факторов риска (ФР) [3]. Наличие МН при АГ резко ухудшает прогноз. Появились новые фармакотерапевтические подходы, способные благоприятно влиять на течение АГ с МН. Отсутствуют доказательные данные по сравнительной оценке новых классов препаратов (агонистов I_1 имидазолиновых рецепторов, блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибитора желудочных и панкреатических липаз) и общепринятых фармакотерапевтических схем при АГ с МН.

Цель исследования — оценка эффективности различных схем фармакотерапии у больных АГ с МН.

Материалы и методы

Проводили открытое, рандомизированное, сравнительное исследование в трех параллельных группах. В исследование были включены 90 больных АГ с МН. АГ диагностировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ и ДАГ1 2000 г.

Критерии включения: больные АГ I–II степеней в возрасте 18–70 лет, имеющие МН — ожирение, гиперлипидемию (ГЛП), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет типа 2 (СД-2). Две первые группы составили больные без антигипертензивной терапии в течение последних двух недель. Все пациенты 3 группы имели избыточную массу тела (МТ) или ожирение и получали антигипертензивную терапию, которая была недостаточно эффективна.

Критерии исключения: беременность, лактация; больные с уровнем С-пептида в крови < нормальных значений; больные с вторичными формами АГ, требующие иного лечения; имеющие тяжелые сопутствующие заболевания органов основных систем в стадии обострения — респираторные, желудочно-кишечные, эндокринные (кроме СД-2), иммунные, нервные, психические, заболевания крови; инфекционные заболевания; больные, страдающие наркоманией, алкоголизмом, имеющие противопоказания к назначению исследуемых препаратов.

Пациенты, вошедшие в первые две группы (по 30 человек в каждой) были распределены методом простой рандомизации с помощью таблицы случайных чисел. В 3 группу были включены больные, регулярно принимающие антигипертензивные препараты, которые, однако, были недостаточно эффективны.

1 группу составили 30 больных АГ (8 мужчин и 22 женщины, средний возраст $52,9 \pm 2,2$ года). У 3 из них была АГ I степени (ст.), у 27 — АГ II ст. согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Продолжительность АГ — $8,53 \pm 1,22$ года. У всех больных имели место МН: у 24 — ожирение, избыточная МТ — у 6. У большинства больных ($n=24$) распределение жировой ткани было по абдоминальному типу. ГЛП диагностирована у 24 пациентов. НТГ обнаружено у 3 больных, СД-2 — у 21. Длительность СД-2 соста-

вила в среднем $6,42 \pm 0,94$ года. Коррекция углеводного обмена диетой осуществлялась у 1 больного. Пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) или инсулин использовали 20 пациентов.

Во 2 группу включены 30 больных АГ в сочетании с МН (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст $50,2 \pm 2,4$ года). У 2 из них была АГ I ст., у 28 — АГ II ст. Продолжительность АГ составила в среднем $7,93 \pm 1,33$ года. Избыточная МТ диагностирована у 6 больных, ожирение — у 22, при этом распределение жировой ткани по абдоминальному типу отмечено у 25 больных. ГЛП обнаружена у 23 пациентов, НТГ — у 7, СД-2 — у 15 больных. Длительность СД-2 в среднем составила $5,73 \pm 0,89$ года. Компенсация нарушенного углеводного обмена диетой проводилась у 2 пациентов. ПССП или инсулин принимали 13 больных.

3 группа состояла из 30 больных АГ с МН (9 мужчин и 21 женщина, средний возраст $52,4 \pm 2$ года). У 5 из них была АГ I ст., у 25 — АГ II ст. Средняя продолжительность АГ — $9,03 \pm 0,84$ года. Избыточная МТ отмечена у 5 больных, ожирение — у 25. При этом у 23 из них распределение жировой ткани было по абдоминальному типу. ГЛП имела место у 25 пациентов, НТГ — у 5 больных, СД-2 — у 19 больных. Длительность СД-2 в среднем составила $4,76 \pm 0,57$ года. Компенсацию углеводного обмена диетой удалось достичь у 3 пациентов. ПССП либо инсулин получали 16 больных.

Перед началом исследования у всех больных СД-2 была проведена коррекция углеводного обмена — среднесуточная гликемия составляла 6–9 ммоль/л.

Больным в 1 группе назначали агонист I_1 имидазолиновых рецепторов — моксонидин, $0,2\text{--}0,4$ мг/сут. Если через 2 недели целевое АД не было достигнуто, к моксонидину добавляли блокатор рецепторов ангиотензина II — эпросартан, 600 мг/сут. У больных 2 и 3 групп применяли общепринятую монотерапию индапамидом, 2,5 мг/сут., ателололом 50–100 мг/сут. или нифедипином-ретард, 40 мг/сут. Во 2 группе при неэффективности через 2 недели к терапии добавляли ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — эналаприл, 10–20 мг/сут. Больные 3 группы на фоне такой же терапии получали ингибитор липаз орлистат, 360–240 мг/сут. Эффективность терапии оценивали через 8 недель.

Протокол исследования предусматривал: сбор анамнестических данных, физикальное обследование с измерением АД методом Н.С. Короткова в положении сидя, антропометрию — вес, рост, индекс МТ (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ, биохимическое исследование крови — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), глюкоза крови натощак, при отсутствии СД — пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), базальные уровни С-пептида, иммунореактивного инсулина (ИРИ), кортизола, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценку качества жизни (КЖ).

Ожирение, ГЛП и состояние углеводного обмена оценивали, используя рекомендации ВОЗ 1997, 1998, 1999 гг. и Американской ассоциации сердца [16]. Гормоны определяли в сыворотке крови радиоиммунным методом. При этом за нормальные показатели С-пептида принимали 1,1–3,2 нг/мл, ИРИ — 2,1–30,8 мкЕ/мл, кортизола — 260–790 нмоль/л. Базальный уровень С-пептида измеряли во всех 3 группах однократно до назначения терапии. Больных с абсолютной недостаточностью функции β -клеток поджелудочной железы в исследование не

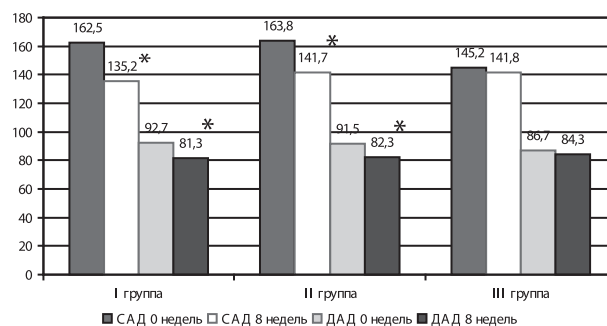
включали. Все параметры в крови оценивали натощак после двенадцатичасового голодания.

КЖ анализировали с помощью Ноттингемского профиля здоровья (НПЗ), состоящего из двух частей. Первая часть содержит шесть разделов и 38 вопросов. Сумма показателей в каждом разделе равна 100, что соответствует наихудшему КЖ по параметру, отраженному в разделе. Вторая часть служит для оценки влияния состояния здоровья на основные виды деятельности больного: трудовую, ведение домашнего хозяйства, межличностные отношения, участие в общественной жизни, занятие любимыми делами, полноценный отдых, половую жизнь. В этой части не предусмотрена количественная оценка изучаемых параметров.

Полученные данные были статистически обработаны с применением пакетов прикладных программ «Биостат» и «Statistica 6.0.» При статистическом анализе использовали критерий согласия Колмогорова–Смирнова, критерий Z. Для величины с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента при наблюдениях в различных группах и парный t-критерий Стьюдента при повторных наблюдениях в одной группе. Результаты приведены в виде $M \pm m$. При неправильном распределении для повторных наблюдений применяли парный критерий Wilkoxson. Данные приведены в виде медианы, минимальных и максимальных значений. Достоверность коэффициентов различий принимали при значении $p < 0,05$.

Результаты

В 1 группе больных целевое АД — 140/80 мм рт.ст. было достигнуто у 26 пациентов (86,6%), у 7 из них (23,3%) моксонидин назначался в дозе 0,2 мг/сут., у 15 (50%) — 0,4 мг/сут. 8 больным (26,6%) потребовалось присоединение эпросартана в дозе 600 мг/сут. У 4 больных (13,3%) целевого АД достичь не удалось. Через 8 недель систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) снизились на 16,81% и 12,22% соответственно. Во 2 группе целевое АД было получено у 22 больных (73,3%). Монотерапия диуретиком, или антагонистами кальция, или β -адреноблокаторами использована у 18 (60%)



Примечание: * — $p < 0,0001$, достоверность различий.

Рис. 1 Динамика САД и ДАД у больных АГ с МН при различной фармакотерапии.

больных, 12 пациентам (40%) понадобилось дополнительное добавление эналаприла: 3 (10%) в дозе 10 мг/сут., 9 (30%) в дозе 20 мг/сут. У 8 больных (26,6%) целевое АД не было достигнуто. В результате лечения среднее САД в этой группе снизилось на 13,55%, среднее ДАД — на 10,01%. В 3 группе, на фоне антигипертензивных препаратов, до назначения орлистата целевое АД зафиксировано у 10 (33,3%) больных. После 8 недель терапии орлистатом целевое АД имело место у 17 (56,6%) больных, среднее САД снизилось на 2,29%, среднее ДАД на 2,69% и составило 84,33 (66–95) мм рт.ст. (рисунок 1).

По данным СМ АД (таблица 1) в результате лечения в 1 и 2 группах достоверно снизились средние суточные, дневные и ночные показатели, а также индекс времени (ИВ) САД и ДАД. В 3 группе положительная динамика средних суточных, дневных и ночных показателей САД и ДАД, а также ИВ ДАД была статистически недостоверна, кроме изменения ИВ САД, которое было статистически значимо; это, вероятно, свидетельствует о том, что положительная динамика других показателей суточного профиля АД была неслучайной.

Таблица 1

Динамика показателей СМАД у больных АГ с МН при различной фармакотерапии

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	0 неделя	8 недель	0 неделя	8 недель	0 неделя	8 недель
Ср. суточное						
САД (мм рт.ст.)	142,4±1,78	133,5±1,79***	143,7±2,34	136,3±2,3***	135,1±2,29	133,3±1,93
ДАД (мм рт.ст.)	88,65±1,2	84,55±1,04***	89,09±2,54	85,24±2,1*	84,08±1,47	81,86±1,36
Ср. дневное						
САД (мм рт.ст.)	140,6±1,48	133,3±1,39***	143,4±2,16	135,6±2,2***	137,5±2,1	135,3±1,39
ДАД (мм рт.ст.)	88,46±1,22	84,58±1,04***	89,8±2,08	85,79±2,03**	84,71±1,06	83,01±1,21
Ср. ночное						
САД (мм рт.ст.)	139,1±2,22	129,5±2,22***	137,8±3,53	131,1±3,7***	135±2,57	131,1±2,11
ДАД (мм рт.ст.)	84,6±1,19	80±1,76*	85,98±2,65	82,48±2,75**	83,32±2,05	81,44±1,57
ИВ САД (%)	54,56±3,15	32,58±2,8***	58,62±4,49	38,52±3,83***	36,83	31,62
ИВ ДАД (%)	56,49±3,97	38,59±3,16***	52,78±4,79	38,14±3,72***	38,5	36,43

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,0001$ — достоверность различий

Таблица 2

Динамика суточного профиля САД у больных АГ с МН при различной фармакотерапии

Тип суточной кривой	1 группа		2 группа		3 группа	
	Количество больных (%)		Количество больных (%)		Количество больных (%)	
	0 недель	8 недель	0 недель	8 недель	0 недель	8 недель
Dipper	16,6	53,3	33,3	60	53,3	60
Non-dipper	56,6	40	53,3	30	40	36,6
Night-peaker	26,6	6,6	13,3	10	6,6	3,3
Over-dipper	—	—	—	—	—	—

Примечание: dipper – суточный индекс (СИ) =10-20%, non-dipper – СИ <10%, night-peaker – СИ <0%, over-dipper – СИ >20%.

У большинства больных во всех трех группах наблюдалось нарушение суточного ритма АД в виде недостаточного снижения или повышения в ночное время. На фоне проводимой фармакотерапии суточный профиль АД во всех 3 группах улучшался (таблицы 2,3).

Изучение динамики метаболических параметров (таблица 4) показало, что в результате терапии достоверно уменьшались ИМТ и ОТ у больных 3 группы, лечившихся орлистатом. После 8 недель терапии ИМТ уменьшился на 5,3%, ОТ – на 3,5%. В 1 и 2 группах изменение этих параметров было статистически незначимо. Снижение концентрации холестерина (ХС) наблюдалось в 1 и 3 группах больных; в результате лечения содержание ХС в 1 группе статистически значимо уменьшилось на 7,3%, в 3 группе – на 9,6%. Снижения ТГ во всех группах и ХС во 2 группе были статистически недостоверны. Уменьшение базального уровня ИРИ на 25,15% в результате проводимой терапии наблюдалось в 1 группе. У больных 2 и 3 группы значимые изменения базального уровня ИРИ отсутствовали (таблица 4). Содержание глюкозы в крови натощак достоверно уменьшалось в 1 и 3 группах; изменения в 3 группе были более выражены (8,62%), чем в 1 (6,3%). В результате терапии орлистатом, была снижена доза сахароснижающих препаратов у 2 больных СД-2; во 2 группе значимого изменения данного показателя не наблюдалось. Снижение базального уровня кортизола на 26,29% зарегистрировано в 1 группе; в 3 группе

у больных имела место некоторая положительная динамика этого показателя, однако она не была статистически достоверной. Увеличение базального уровня кортизола во 2 группе также было статистически незначимым.

Результаты, полученные при оценке КЖ по первой части НПЗ свидетельствуют о том, что во всех трех группах наихудшие показатели КЖ зарегистрированы по разделам энергичность, эмоциональные реакции и сон. В 3 группе все показатели были лучше, чем в 1 и 2 группах. По-видимому, это связано с тем, что больные в этой группе при начальном тестировании уже получали антигипертензивные препараты.

У больных 1 группы на фоне терапии достоверно улучшались такие параметры КЖ, как энергичность и сон – на 34,23% и 30,77% соответственно. Во 2 группе в результате фармакотерапии достоверно улучшился показатель энергичности на 38,96%, в 3 группе на фоне терапии орлистатом улучшились показатели КЖ по разделам энергичность на 41,08% и физическая активность на 25,7%. Другие параметры – болевые ощущения, физическая активность, эмоциональные реакции, хотя и имели положительную динамику, но не были статистически значимыми (таблица 5).

По данным второй части НПЗ большинство пациентов во всех трех группах отметили наибольшее влияние состояния своего здоровья на работу, ведение домашнего хозяйства и половую жизнь.

В 1 группе наблюдалось статистически

Таблица 3

Динамика суточного профиля ДАД у больных АГ с МН при различной фармакотерапии

Тип суточной кривой	1 группа		2 группа		3 группа	
	Количество больных (%)		Количество больных (%)		Количество больных (%)	
	0 недель	8 недель	0 недель	8 недель	0 недель	8 недель
Dipper	13,3	33,3	40	60	56,6	63,3
Non-dipper	53,3	46,6	50	36,6	36,6	33,3
Night-peaker	33,3	20	10	3,3	6,6	3,3
Over-dipper	—	—	—	—	—	—

Примечание: dipper – суточный индекс (СИ) =10-20%, non-dipper – СИ <10%, night-peaker – СИ <0%, over-dipper – СИ >20%.

Таблица 4

Динамика метаболических показателей у больных АГ с МН при различной фармакотерапии

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	0 неделя	8 недель	0 неделя	8 недель	0 неделя	8 недель
ИМТ (кг/м ²)	35,39±1,12	34,67±1,12	33,89±1,22	34,07±1,24	36,03±0,67	34,09±0,68****
ОТ (см)	110±2,35	108,8±2,38	105±2,8	105,1±2,81	108,5±1,87	104,7±1,78****
ОТ/ОБ (усл.ед.)	0,98 (0,81-1,08)	0,96 (0,81-1,07)	0,97±0,01	0,98±0,01	0,97±0,02	0,95±0,01
ХС (ммоль/л)	6,12±0,19	5,51±0,18****	5,83±0,22	5,75±0,2	6,02±0,22	5,44±0,16**
ТГ (ммоль/л)	2,31±0,17	2,14±0,17	2,4±0,2	2,33±0,16	2,39±0,18	2,19±0,16
ИРИ (мкЕ/мл)	21,26±2,19	15,92±1,5****	22,3±2,4	22,76±2,16	19,63±1,83	18,35±2,29
Глюкоза (ммоль/л)	7,5±0,5	7,05±0,45*	6,74±0,52	6,54±0,44	7,85±0,59	7,17±0,51***
Кортизол (ммоль/л)	567,1±42,5	418±35,5****	570,7±40,3	98,7±36,12	531±36,12	495,5±32,42

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001, **** – p<0,0001, достоверность различий.

значимое положительное влияние фармакотерапии на показатели: работа и ведение домашнего хозяйства. При начальном тестировании влияние состояния своего здоровья на работу отметили 66,6% больных, через 8 недель терапии – 36,6%. На влияние состояния своего здоровья при ведении домашнего хозяйства до начала терапии указывали – 76,6%, через 8 недель – 46,6%. Во 2 группе под воздействием фармакотерапии достоверно улучшился показатель «ведение домашнего хозяйства». До начала терапии отметили зависимость ведения домашнего хозяйства от состояния своего здоровья 66,6% больных, после 8 недель лечения – 30%. В 3 группе больных, согласно второй части НПЗ, после 8 недель приема орлистата достоверные изменения параметров КЖ отсутствовали, хотя все показатели имели положительную динамику (таблица 6).

Нежелательные эффекты были отмечены у двух больных в 1 группе: у 1 пациента сонливость, прошедшая к концу первой недели, и умеренная сухость во рту в первый день приема, у другого. Возникшие нежелательные явления не потребовали отмены препарата. Нежелательные эффекты во 2 группе зарегистрированы у 4 больных. У 1 наблюдалась слабость, у 2 – головная боль, у 1 – гиперемия лица; все

они прошли самостоятельно в первые три дня лечения и не потребовали отмены препаратов. В 3 группе нежелательные явления возникли со стороны желудочно-кишечного тракта и были связаны с механизмом действия орлистата – подавлением липазы и нарушением всасывания жиров. У 18 больных в первую неделю приема препарата наблюдалось изменение стула в виде стеатореи, что рассматривалось как следствие погрешностей в диете, т.к. его частота возрастала при потреблении жира. К концу 8 недели слабо выраженная стеаторея сохранялась только у 3 больных, отмены препарата при этом не потребовалось.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что антигипертензивная терапия в 1 и 2 группах эффективно снижала САД и ДАД, положительно влияла на суточный профиль АД.

В 1 группе целевое АД удалось достичь у большего количества больных (86,6% vs 73,3%, p<0,05) и процент снижения САД и ДАД был несколько выше в 1 группе, чем во 2 – на 3,26% и 2,21% соответственно, однако показатели не имели статистически значимых различий, что свидетельствует о равной эффективности исследуемых антигипертензивных схем в плане снижения АД. В 3 группе пациентов по данным

Таблица 5

Динамика показателей КЖ по данным первой части НПЗ у больных АГ с МН при различной фармакотерапии

Разделы НПЗ (в баллах)	1 группа		2 группа		3 группа	
	0 неделя	8 недель	0 неделя	8 недель	0 неделя	8 недель
Энергичность	56,41±7,4	35,1±6,2*	52,54±8,4	32,21±6,8*	34,15±5,14	20,12±5,1*
Болевые ощущения	37,1±7,03	29,4±8,11	38,3±6,9	31,4±6,4	32,5±7,42	30,38±8,1
Социальная изоляция	13,49±6,42	13,49±6,42	15,19±6	14,56±6,32	16,34±6,12	14,56±7
Физическая активность	24,71±2,71	22,3±2,45	25,78±2,73	23,3±3,54	24,82±2,5	18,44±1,9*
Эмоциональные реакции	35,21±7,73	30,42±8,34	35,41±7,43	30,82±7,35	31,92±6,54	30,2±7,1
Сон	55,82±6,47	38,64±5,53*	54,02±5,97	45,1±6,15	40,95±8,47	35,14±7,15

Примечание: * – p<0,05, достоверность различий.

Таблица 6

Динамика показателей КЖ по данным второй части НПЗ
у больных АГ с МН при различной фармакотерапии

Влияние состояния здоровья на виды деятельности (в процентах)	1 группа		2 группа		3 группа	
	0 недель	8 недель	0 недель	8 недель	0 недель	8 недель
Работа	66,6	36,6*	60	36,6	40	33,3
Ведение домашнего хозяйства	76,6	46,6*	66,6	30*	46,6	36,6
Участие в общественной жизни	46,6	33,3	43,3	33,3	36,6	33,3
Домашняя жизнь	30	26,6	33,3	26,6	30	26,6
Половая жизнь	63,3	36,6	53,3	33,3	40	30
Любимые занятия	40	33,3	30	30	33,3	30
Полноценный отдых	53,3	46,6	43,3	40	40	36,6

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий.

СМ АД произошло улучшение суточного профиля АД. Ряд исследователей отмечали достоверное снижение САД и ДАД при лечении орлистатом [2,8]. В настоящем исследовании терапия орлистатом не привела к какому-либо значимому снижению АД. Возможно, это обусловлено недостаточной продолжительностью терапии для реализации такого эффекта.

При оценке метаболических воздействий препаратов обнаружено положительное влияние моксонидина и его комбинации с эпросартаном на следующие метаболические показатели: ХС, глюкозу крови натощак, ИРИ. Динамика параметров липидного и углеводного обменов, полученная в исследовании, согласуется с данными большинства клинических работ, проведенных с использованием моксонидина [1,7,10,11,15,18].

При лечении моксонидином произошло снижение уровня кортизола. Возможно, это связано с уменьшением инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулиемии (ГИ), которое наблюдалось у больных под воздействием назначенного лечения, что, в свою очередь, привело к снижению стимулирующего действия инсулина на специфическую ферментную систему 11β -гидроксистероидредуктазу-1, под воздействием которой происходит превращения неактивного кортизона в биологически активный кортизол. Снижение уровня кортизола приводит к уменьшению захвата глюкозы мышечной и жировой тканями, усилению глюконеогенеза, липолиза и высвобождению свободных жирных кислот, в связи с чем снижаются ГИ и ИР. Механизм действия моксонидина на концентрацию кортизола может быть и другим, т.к. имидазолиновые рецепторы обнаружены не только в центральной нервной системе (ЦНС), но и в других тканях и органах [12,17]; функциональная роль этих рецепторов

пока недостаточно ясна.

Во 2 группе не обнаружено значимого влияния терапии на метаболические показатели. В литературе отсутствуют данные об эффективности такой терапии у больных АГ с МН, хотя существуют о влиянии каждого препарата в отдельности на метаболические параметры. В некоторых исследованиях установлено, что терапия диуретиками и β -блокаторами сопровождается значительным повышением риска развития СД-2, в других работах не выявлено негативного влияния β -блокаторов на метаболические параметры [5]. Большинство исследований показали метаболическую нейтральность антагонистов кальция и ИАПФ [4,5]. Имеются данные об уменьшении ИР при лечении ИАПФ [9]. Возможно, полученные в настоящей работе результаты обусловлены малочисленностью больных, принимавших каждый из препаратов в отдельности, и перекрестной эффективностью препаратов.

Данные этого исследования относительно влияния орлистата на антропометрические показатели, липидный и углеводный обмены согласуются с результатами других работ [2,6,14].

КЖ улучшалось на фоне терапии в 1 и 2 группах, что соответствует результатам других исследований [13]. При изучении эффекта орлистата на КЖ наблюдалось достоверное улучшение КЖ по первой части НПЗ.

Таким образом, сравнительная оценка фармакотерапии больных АГ с МН выявила преимущества моксонидина по сравнению с общепринятой терапией: диуретиками, β -адреноблокаторами, блокатором медленных кальциевых каналов или их комбинацией с ИАПФ. При равной антигипертензивной эффективности моксонидин позитивно влиял на метаболические показатели: ИРИ, глюкозу крови, ХС и кортизол. Ингибитор желудочной и панкреатической липаз, орлистат, положительно



Рис. 2 Алгоритм лечения АГ с МН.

действует на метаболические параметры и суточный профиль АД у больных АГ с МН. АГ в сочетании с МН, в т.ч. с СД-2, в наибольшей степени влияет на такие показатели КЖ, как энергичность, эмоциональные реакции, сон, работа, ведение домашнего хозяйства и поло-

вая жизнь. Назначенная фармакотерапия положительно действовала на ряд показателей КЖ больных АГ с МН. Таким образом, после исследований, рекомендуемый алгоритм лечения АГ с МН может быть следующим (рисунок 2).

Литература

- Бондарь И.А., Демин А.А., Медведева О.М. Применение моксонидина и эпросартана в лечении артериальной гипертензии при сахарном диабете Тез докл 2-го Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения». Москва 2002; 39.
- Волкова Н.И., Крыжановская И.О., Лебеденко Е.Ю. Влияние терапии ожирения на основные показатели сердечно-сосудистого риска у женщин перименопаузального периода. Артер гиперпт 2002; 8(1): 19-22.
- Демин А.А. Современные принципы лечения артериальной гипертензии. Клин мед 2003; 5: 4-9.
- Задионченко В.С., Хруленко С.Б., Бадашева Т.В., Погонченкова И.В. Применение эналаприла у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиология 2000; 10: 38-41.
- Задионченко В.С., Хруленко С.Б. Антигипертензивная терапия у больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска. Клин фармакол тер 2001; 10(3): 28-32.
- Изможерова Н.В., Попов А.А., Андреев А.Н. Применение орлистата (ксеникала) на фоне заместительной гормональной терапии в перименопаузе. Клин фармакол тер 2003; 1: 47-9.
- Мильто А.С., Толкачева В.В., Кобалава Ж.Д. Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Клин фармакол тер 2002; 10(4): 68-71.
- Мычка В.Б., Творогова М.Г., Яськова К.Н., Чазова И.Е. Терапия ксеникалом больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Артер гиперпт 2002; 8(1): 16-9.
- Новиков В.И., Милягина И.В. Влияние эналаприла на суточный профиль артериального давления и клинко-метаболические показатели у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с артериальной гипертензией. Кардиология 2001; 2: 27-9.
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. Кардиология 2002; 11: 32-5.
- Трусов В.В., Аксенов К.В. Физиотенз — новое направление в терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2. Артер гиперпт 2002; 8(4): 125-8.
- Armah BL, Hofferber E, Stenzel W. General pharmacology of the novel centrally acting anti-hypertensive agent moxonidine. Arzneim Forsch 1988; 39(10): 1426-34.
- Cote I, Gregorie JP, Moisan J. Health-Related Quality-of-Life measurement in Hypertension. A Review of randomized controlled drug trails. Pharmacoeconomics 2000; 18(5): 435-50.
- Davison MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 281: 235-42.
- Demin AA, Bondar IA, Medvedeva OM. Moxonidine has positive influence on metabolic disturbances in hypertensive patients with a Type 2 diabetes mellitus Materials of the 18th International Diabetes Federation Congress. Paris 2003; 4 S314.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multi-ple-risk-factor assessment equations. A State-ment for Healthcare Professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 1999; 100: 1481-92.
- Hamilton CA. Chemistry, mode of action and Experimental pharmacology of moxonidine. In: van Zwieten P.A et al editors. The putative 11-imidazoline Receptor Agonist Moxonidine. 2nd Edition. London. Roy Soc Med 1996; 7-30.
- Medvedeva O.M. Moxonidine and eprosartan in the treatment of arterial hypertension with metabolic syndrome. Materials of the 6th Russian-Korean International Symposium on Science and Technology. Novosibirsk 2002; 268.

Поступила 12/04-2004