

УДК: 616.1+618.17 : 616 - 008.1+616-08 : 615

# Моксонидин (Физиотенз) - средство снижения суммарного риска заболеваний сердечно-сосудистой системы при менопаузальном метаболическом синдроме

А.А. Сюрин, Н.С. Кузнецов, Е.П. Смуглов

*Крымский государственный медицинский университет им.С.И.Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** метаболический синдром, лечение, моксонидин

**М**етаболический синдром (МС) как совокупность нарушений обмена веществ и связанные с ним патологические проявления (атерогенная дислипидемия, инсулинорезистентность, гиперсимпатикотония, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, эндотелиальная дисфункция, повышение коагуляционных свойств крови) признаны факторами риска развития атеросклеротических болезней и сердечно-сосудистой смертности [1, 2]. Распространенность МС среди взрослого населения достигает 23-24%, причем в возрасте до 49 лет он чаще выявляется у мужчин, а в возрасте свыше 70 лет - у женщин [3, 4]. Эти наблюдения дали основание рассматривать, наряду с другими факторами, роль менопаузы в развитии МС. В 1997 году был выделен менопаузальный метаболический синдром (ММС) как вид МС, в основе развития которого лежит дефицит эстрогенов [5, 6]. Сложность патогенеза предопределила многофакторность терапевтической тактики при ММС. Можно согласиться с тем, что для профи-

лактики и лечения сосудистых осложнений перспективна прежде всего эффективная гипотензивная терапия [6]. В этом плане привлекают внимание агонисты имидазопиридинового рецептора, которые снижают повышенную симпатическую активность, обладают антигипертензивным действием и не оказывают отрицательного влияния на углеводный и липидный обмены. К препаратам этой группы относится моксонидин (Физиотенз), Solvay Pharma.

## Цель исследования:

-изучить влияние длительного применения моксонидина (Физиотенз) на артериальную гипертензию, показатели липидного и углеводного обмена, вегетативную дисфункцию, психоэмоциональный статус - на факторы риска атеросклеротических болезней у женщин с ММС.

## Материал и методы

Анализировались результаты наблюдения 32 женщин в возрасте от 45 до 68 лет ( $58,3 \pm 2,3$  лет), страдаю-

щих мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) II стадии в сочетании с ММС. Средняя длительность АГ -  $8,2 \pm 1,4$  лет. У всех женщин имелись проявления климактерического синдрома. При диагностике МС учитывались критерии, рекомендованные Национальным институтом здоровья США (АТР III) [7]: абдоминальное ожирение, окружность талии  $> 88$  см, уровень триглицеридов  $> 1,7$  ммоль/л, уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП)  $< 1,29$  ммоль/л, содержание глюкозы в крови натощак  $> 6,1$  ммоль/л, систолическое АД  $\geq 135$  мм рт.ст., диастолическое АД  $\geq 85$  мм рт.ст. В качестве дополнительной характеристики ожирения применялся индекс массы тела Кетле  $\geq 26$  кг/м<sup>2</sup>.

До начала исследования в течение недели пациенты не получали гипотензивных препаратов, проводились антропометрические измерения, клиническое обследование, офисное определение АД (по Короткову), электрокардиография, велоэргометрия, биохимические исследования:

Динамика АДс, АДд и ЧСС при лечении моксонидином (Физиотензом)

Показатели	До лечения	Длительность лечения					
		1 мес	Δ%	3 мес	Δ%	6 мес	Δ%
АДс. мм рт. ст	161,2±2,71	144,3±2,32 *	-10,5	134,3±2,01 *	-16,7	132,5 ±2,13*	-17,8
АДд мм рт. ст	98,4±1,62	87,5±1,52 *	-11,0	85,1±1,43 *	-13,5	83,4±1,71 *	-15,2
ЧСС в мин	74,8 ±2,51	73,7±2,72	-3,4	73,4±2,72	-4,7	72,5±2,2	-7,2

Примечание к табл. 1 и 2: \* - достоверное различие по Δ% - различие величин по сравнению с исходной величиной (p < 0,05), M±m, n=32

### Результаты и обсуждение

общий холестерин (ОХ), холестерин липидов высокой плотности (Х ЛВП) и низкой плотности (Х ЛНП), триглицеридов, содержание глюкозы в крови натощак и после нагрузки 75 г глюкозы [8]. Для оценки состояния вегетативной нервной системы использовался индекс Вейля. Степень тяжести климатерического синдрома (КС) определяли по индексу Куппермана на основании учета вазомоторных и общих реакций (количество «приливов», их выраженность, потливость и др.). КС легкой степени определен у 10 (31,2%) женщин, средней степени - у 18 (56,3%), тяжелой степени - у 4 (12,5%). Избыточная масса тела отмечена у 28 женщин (на 12-33%) по индексу Кетле. При определении «качества жизни» учитывались самочувствие, активность, настроение. Все пациенты проходили обучение с целью оптимизации образа жизни (повышение физической активности, низкокалорийная диета), освоения методики самоконтроля и регистрации результатов в дневнике. Лечение моксонидином (М) продолжалось в течение 6 месяцев в условиях стационара и амбулаторно. В течение первых 2-6 недель индивидуализировалась доза препарата. Начальная доза М составляла 0,2 мг /сутки. При отсутствии гипотензивного эффекта дозу увеличивали до 0,4 мг/сутки, ориентируясь на достижение стабильного целевого результата (АД<140/90 мм рт. ст.). Данные клинических и инструментальных исследований анализировались через 1, 3 и 6 месяцев. Биохимические исследования повторялись через 3 и 6 месяцев. Статистически обработанные результаты представлеы в виде M±m. Достоверным считали значения при p < 0.05 (по критериям Стьюдента).

Исходные данные АД составляли 161,2 / 98,4 мм рт. ст. (табл. 1). Через месяц систолическое АД (АДс) снизилось на 10,5%, через 3 месяца - на 16,7%, через 6 - на 17,8% (p < 0,05). Диастолическое АД (АДд) в эти же сроки снизилось соответственно на 11,0%, 13,5%, 15,2% (p < 0,05). При этом снижение не менее чем на 10 мм рт. ст. АДс было у 18 человек (56,2%) и АДд - у 9 человек (28,1%). Нормализовалось через месяц АДс у 10 человек, АДд - у 11, через 3 месяца соответственно - у 21 и 17 человек, через 6 месяцев и систолическое и диастолическое АД нормализовалось у 26 человек (81,2%). Число сердечных сокращений (ЧСС) при этом существенно не изменялось.

Наши наблюдения показали хороший гипотензивный эффект М, что согласуется с данными других исследований, проведенных как у женщин с эстрогенной недостаточностью

[9,10], так и в смешанных группах, где гормональный фактор не учитывался [11-15]. Механизм гипотензии связывается со снижением симпатoadренальной гиперактивности, секреции катехоламинов, ренина, альдостерона, снижением тонуса периферических артерий [6, 16]. Эффективность М в лечении АГ сопоставима с таковой современных антигипертензивных препаратов первой линии (ИАПФ, блокаторов бета-адренорецепторов и кальциевых каналов) [18, 19], независимо от уровня эстрагенной активности.

Имидозолиновые агонисты не относятся к препаратам, негативно влияющим на метаболические про-

цессы [9, 14, 17]. Этот факт подтверждается и в наших исследованиях (табл.2). Динамика общего холестерина, холестерина ЛНП, ТГ была незначительной. В то же время содержание холестерина ЛВП в результате 6-ти месячного лечения достоверно повышалось (на 15%). Тенденция к нормализации липидного спектра при лечении М отмечалась и ранее как у женщин с ММС, так и при других состояниях [9, 14, 17]. По нашим данным М не влиял на уровень гликемии натощак. Его положительное действие на углеводный обмен проявлялось спустя 6 месяцев достоверным снижением содержания глюкозы в крови через 2 часа после нагрузки (на 17,48%). Нормализующее влияние М на углеводный обмен было установлено и в других исследованиях [17, 19]. Наростание толерантности к глюкозе под влиянием агонистов имидазолиновых рецепторов объясняется снижением симпатической гиперактивности и связанной с ним снижением инсулинорезистентности за счет повышения рецепции инсулина в мышцах, печени, а также за счет увеличения секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы [19, 20].

По нашим данным снижение симпатической гиперактивности при лечении М сказалось и на частоте электрокардиографической регистрации наджелудочковой экстрасистолии. Если в начале лечения такая аритмия была у 11 женщин, то спустя 6 месяцев она обнаруживалась только у 5. Других изменений ЭКГ за время лечения не наблюдалось. Увеличение толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии на 25 - 50 кгм/мин отмечалось у 7 женщин (21,9%).. Мало изменились в процессе лечения и антропометрические показатели - индекс массы тела снижался только у 6 женщин (18,7%) с 34,3±1,1 до 29,8±1,2. По группе в целом изменения толерантности к физической нагрузке, массы тела оказались недостоверными и не подтвердили имеющиеся в литературе сведения о снижении массы тела при лечении М [17].

Табл. 2

Динамика метаболических показателей

Показатели	До лечения	3 мес.	Δ%	6 мес	Δ%
ОХ, м моль/л	5,62±0,26	5,60±0,30	-0,35	5,58±0,31	-0,71
Х ЛНП, м моль/л	3,43±0,12	3,35±0,09	-2,33	3,31±0,13	-3,49
Х ЛВП, м моль/л	1,20±0,03	1,27±0,04	+ 5,83	1,38±0,03	+ 15,0*
ТГ, м моль/л	1,86±0,15	1,77±0,20	-4,83	1,80±0,21	-3,22
Глюкоза крови натощак, м моль/л	6,31±0,23	6,25±0,26	- 1,66	6,22±0,25	-1,48
Через 2 ч п/н, м моль/л	8,24±0,19	7,82±0,28	- 5,09	7,68±0,28	- 17,48*
Индекс Кетле, кг/(м) <sup>2</sup>	31,4±2,12	30,8±2,01	-0,19	30,6±1,95	-0,25

Вместе с тем за время лечения М отмечалась положительная динамика общего состояния женщин. Наряду с нормализацией АД и исчезновением клинических проявлений гипертензии достоверно уменьшалась выраженность климактерического синдрома: снизилась частота «приливов», интенсивность потливости, прекратилась головная боль, кардиалгия, улучшился психоэмоциональный статус. С 10 до 21 увеличилось число женщин с легким течением КС ( за счет более тяжелых форм), индекс Купермана снизился с  $33,8 \pm 1,2$  до  $22,4 \pm 1,1$  ( $P < 0,05$ ). Уменьшились проявления вегетативной дисфункции - индекс Вейля снизился с  $43,3 \pm 2,2$  до  $26,1 \pm 0,9$  ( $P < 0,05$ ). Повысилось «качество жизни» на 1,28 балла ( $p < 0,05$ ). Заслуживает особого внимания благоприятное влияние М на течение климакса, общее состояние, эмоциональную сферу и уровень жизни пациентов, что позволяет отдать предпочтение агонистам имидазолиновых рецепторов при построении программ лечения женщин в климактерическом периоде для достижения более высокого результата [9, 11]. Приведенные факты свидетельствуют о позитивном влиянии М при длительном лечении на патогенетические компоненты ММС, являющиеся факторами риска атеросклеротических болезней.

Программа лечения была выполнена у всех 32 женщин. Монотерапия М проводилась у 28 человек, у 4 (12,5%) - М временно на четвертом-шестом месяце лечения с целью усиления гипотензивного действия в комбинации с индопамидом (2,5 мг/сутки). К концу лечения суточная доза М у 15 человек (46,8%) была 0,2 мг и у 17 (53,2%) - 0,4 мг. Отмечена хорошая переносимость препарата у 27 (84,4%) человек. Побочные явления наблюдались при дозе 0,4 мг/сутки только у 5 женщин (15,6%) - головная боль, сухость во рту. Коррекция достигалась временным снижением дозы до 0,2 мг/сутки, лечение не прерывалось.

## Выводы

1. Агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (Физиотенз) при 6-ти месячном лечении женщин с менопаузальным метаболическим синдромом снижает суммарный риск сердечно-сосудистых заболеваний за счет нормализации АД (у 81,2% пациентов), позитивного влияния на липидный и углеводный обмена (повышение холестерина ЛВП на 15% , снижение гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой на 17,48%), снижения уровня вегетативной дисфункции.

2. Моксонидин (Физиотенз) благоприятно влияет на течение климактерического синдрома, улучшает качество жизни пациентов.

3. В процессе длительного лечения моксонидин (Физиотенз) хорошо переносят 84,4% и удовлетворительно - 15,6% пациентов.

## Литература

1. Шубина А.Т., Демидова И.Ю., Карпов Ю.А. Метаболический синдром X: предпосылки к развитию артериальной гипертензии и атеросклероза // *Клинич. фармак. и терап.*, 2001, 10(4), с.44-47.
2. Оганов Р.Т., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // *Терап. архив*, 1998, №12, с. 19-23.
3. Nilson P.M., Lind L., Hjllare. et al. Differences in insulin sensitivity and risk marker due to gender and age in hypertensives. *J. Hum Hypertens* 2000; 14: 51-6
4. Ford E.S., Giles W.H., Lietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002, 287:356-9.
5. Spencer C.H., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol. Endocrinol.*, 1997, 11, 341-55.
6. Митченко Е.И. Артериальная гипертензия у женщин в перименопаузальном периоде // *Практич. ангиология*, 2006, №3 (04), с. 22-27.
7. Передерий В., Безюк Н. Метаболический синдром: диагностика и лечение // *Ліки України*, 2002, с. 26-28.
8. Колб В.Г., Камышиников В.С. Справочник по клинической химии. Минск. «Беларусь», 1982, 365 с.
9. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Макалкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина в лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе // *Кардиология*, 2002, 11, с. 32-35.
10. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Эффективность моксонидина у женщин с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома при исходно высокой частоте сердечных сокращений // *Кардиология*, 2002, с. 40-43
11. Лабезник А.Б., Маличенко С.Б. Длительная антигипертензивная терапия моксонидином (цинтом) у больных сахарным диабетом II типа // *Терап. архив*, 1997, №6, с.59-64.
12. Тхостова Э.Б., Прошин А.Ю., Белоусов Ю.Б. Гипотензивный эффект цинта (моксонидина) у больных мягкой и умеренной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления // *Клинич. фармак. и терап.*, 1998, 7, 8, с.36-38.
13. Приображенский Д.В., Степанова О.А., Сидоренко Б. А. Моксонидин – агонист 11-имидазолиновых рецепторов – в лечении гипертонической болезни // *Кардиология*, 1999, 8, с.76-83.
14. Небиридзе Д.В., Бриттов А.Н., Анарина Т.В., Мамедов М.Н., Олферьев А.М., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Моксонидин – современный препарат выбора при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях // *Кардиология*, 1999, 1, с. 43-47.
15. Мильто А.С., Толкачев В.В., Кобалова Ж.А. Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений // *Клинич. фармак. и терап.*, 2001, 10 (4), с.68-71.
16. Oliver J., Christen M., Schafer E. Moxonidine: a second generation of centrally acting drugs an appraisal of clinical experience. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1992, 20 (Suppl. 4), S59-68.
17. Перова Н.В., Олферьев А.М., Мамедов М.Н., Петриченко П.Е., Ратникова Л.А., Мелькина О.Е., Оганов Р.Г. Моксонидин (Физиотенз) корректирует комплекс факторов риска атеросклеротических заболеваний при метаболическом синдроме // *Клинич. фармак. и терап.*, 2001, 10 (3), с.22-25.
18. Waters J., Ashford J., Jager B et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension – results of the TOPIC Study. *J. Clinical Basic Cardiol.*, 1999, 1, 219-224.
19. Ольбинская А.И., Боченков Ю.В. Опыт применения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (Цинта) при долгосрочной терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II типа // *Клинич. фармак. и терап.*, 2000, 9 (3), с.58-60.
20. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J. Hypertens* 1999, 17 (Suppl. 3), S29-35.
21. Заславская Р.М., Камаров Ф.И., Шакирова А.Н., Тейблум М.М., Ахметов К. Ж. Влияние монотерапии моксонидином и комбинированной терапии моксонидином и мелатонином на показатели гемодинамики у больных артериальной гипертензией // *Клинич. медицина*, 2000, 4, с.41-44.

**Моксонидин (Физиотенз) - засіб зниження сумарного ризику захворювань серцево-судинної системи при менопаузальному метаболічному синдромі**

*А.А.Сюрин, Н.С.Кузнецов, Е.П.Смуглов*

У статті показано, що агоніст імідазолінових рецепторів моксонидин (Фізіотенз) при 6-ти місячному лікуванні жінок із менопаузальним метаболічним синдромом знижує сумарний ризик серцево-судинних захворювань за рахунок нормалізації артеріального тиску, позитивного впливу на ліпідний і вуглеводний обмін, зниження рівня вегетативної дисфункції. Моксонидин дооре впливає на перебіг клімактеричного синдрому, покращує якість життя и добре переноситься пацієнтами

**Moxonidine as a tool for decreasing of summary cardiac diseases risc in menopausal methabolic syndrome**

*A.A. Syurin, N.S. Kuznetsov, E.P. Smuglov*

The article regards questions of 6-month usage of moxonidine as tool for treatment of menopausal methabolic syndrome patients. It shows the decrease of summary cardiac diseases risc in these patients.