

Клинический случай успешного применения моксонидина у пациентки с постменопаузальным метаболическим синдромом

В.И. Подзолков, Е.А. Гладышева

ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова

По данным исследования NHANES III, распространенность метаболического синдрома в среднем составляет 22%. Частота выявления метаболического синдрома увеличивается с возрастом. Среди женщин наибольшее число лиц с метаболическим синдромом наблюдается в возрасте старше 55 лет. Частота выявления метаболического синдрома у женщин в менопаузальном периоде варьирует от 38 до 49%. Известно, что около 1/3 своей жизни женщина живет в постменопаузе. Курение в среднем на 2 года ускоряет ее наступление.

Наступление менопаузы обычно связано с рядом метаболических и гемодинамических нарушений, ведущих к увеличению сердечно-сосудистого риска. В настоящее время существует понятие «постменопаузальный метаболический синдром», представляющий собой сочетание артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, абдоминального ожирения и гипергликемии достаточно часто встречающееся у женщин в постменопаузе. Как менопауза, так и метаболический синдром являются доказанными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. По данным литературы, ранняя естественная менопауза увеличивает риск развития ишемической болезни сердца в 3 раза, а хирургическая — в 7 раз [E. Edmunds, 2000; G. Mercuro, 2001; C.P. Spencer, 1997].

При выборе антигипертензивного препарата необходимо учитывать не только эффективность снижения артериального давления, но и метаболические аспекты его применения. Часто для умень-

шения сердечно-сосудистого риска одного снижения артериального давления недостаточно. Принимая во внимание необходимость пожизненной терапии больных с артериальной гипертензией, нельзя не учитывать требования, предъявляемые к антигипертензивным препаратам. Среди них можно отметить следующие: удобный режим приема (1–2 раза в сутки), отсутствие гипотензивных реакций, уменьшение активности симпатикоадреналовой системы, отсутствие отрицательного влияния на липидный обмен, отсутствие отрицательного влияния на костную систему (остеопороз), при наличии показаний возможность комбинации с препаратами заместительной гормонотерапии.

В рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ, разработанных экспертами ВНОК в 2001 г., в группу препаратов первой линии антигипертензивной терапии, помимо диуретиков, α - и β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и АРА, был включен еще один класс антигипертензивных препаратов — агонисты имидазолиновых рецепторов первого типа.

Данные препараты относятся к антигипертензивным средствам центрального действия. Первое поколение этих препаратов (клонидин, метилдопа) обладает большим числом побочных эффектов, наиболее опасным из которых является синдром отмены. Вероятно, это обусловлено большим сродством этих препаратов к α_2 -рецепторам, нежели к I_1 -рецепторам.

Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов возникли в структуре антигипертензивных средств как

альтернатива группе агонистов центральных α_2 -адренергических рецепторов. Помимо лучшей переносимости I₁-имидазолиновых агонистов их выгодно отличает наличие таких особенностей действия, как уменьшение инсулинорезистентности. Кроме того, происходит торможение высвобождения катехоламинов надпочечниками, что реализуется благодаря периферическому эффекту стимуляции I₁-имидазолиновых рецепторов (Julius, 1993). Селективная стимуляция центральных имидазолиновых I₁-рецепторов ведет к снижению периферической симпатической активности и последующему уменьшению периферического сопротивления артериол, что практически не сопровождается изменением сердечного выброса и гемодинамики малого круга кровообращения. Относительно недавно были созданы симпатолитики третьего поколения — агонисты имидазолиновых рецепторов — моксонидин и рилменидин.

Приводим историю болезни пациентки Т., 59 лет, наблюдавшейся в клинике факультетской терапии и интервенционной кардиологии ММА им. И.М. Сеченова с сентября 2005 г. Пациентка обратилась в клинику с жалобами на повышение уровня АД (150/95 мм рт. ст.), сердцебиение, головные боли, иногда приливы жара, повышенную потливость, раздражительность, чувство беспокойства, сухость кожи, лишний вес.

Из анамнеза известно, что в течение последних двух лет отмечаются эпизоды повышения АД, в связи с чем обращалась к кардиологу, но практически не лечилась. В течение последнего года присоединились эпизоды сердцебиения, раздражительность, чувство беспокойства, сухость кожи. Менопауза с 56 лет. С этого же времени отмечает постепенное нарастание массы тела (на момент обращения на 15 кг), приливы жара, повышенную потливость. При обследовании по месту жительства однократно уровень глюкозы крови составлял 5,8 ммоль/л.

Пациентка курит в течение 5 лет (1/2 пачки в день). Случаев раннего развития ССЗ у ближайших родственников не выявлено.

При физикальном обследовании: состояние удовлетворительное. Повышенного питания. Рост 164 см, вес 89 кг (ИМТ 33,09 кг/м², индекс ОТ/ОБ 0,93). Кожные покровы чистые, отеков нет. Частота дыхания 18 в 1 мин. Аускультативная картина в легких и сердце без особенностей. ЧСС 82 в мин, АД 130/80 мм рт. ст., живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

По результатам клинического анализа крови и общего анализа мочи патологических изменений не выявлено. Изменения показателей биохимического анализа крови в динамике представлены в табл. 1.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 80 в 1 мин. Отклонение электрической оси сердца влево.

По данным ЭхоКГ: существенных отклонений от нормы не выявлено.

Результаты СМАД представлены в табл. 2.

Пациентке проводился пероральный глюкозотолерантный тест: исходно 5,9 ммоль/л, через 1 ч — 10,6 ммоль/л, через 2 ч — 8,1 ммоль/л, что было расценено как нарушение толерантности к глюкозе.

Показатель	Исходно (10.09.05)	Через 12 недель (05.12.05)
Глюкоза, ммоль/л	5,91	5,16
Общий ХС, ммоль/л	6,25	5,88
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,11	4,0
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23	1,53
Триглицериды, ммоль/л	2,98	2,64
АСТ, Ед/л	15	22
АЛТ, Ед/л	22	20

Показатель	Дневные часы	Ночные часы
Среднее САД, мм рт.ст.	131	119
Среднее ДАД, мм рт.ст.	72	69
Индекс времени САД, %	15	9
Индекс времени ДАД, %	5	2
Вариабельность САД, мм рт.ст.	17	13
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	10	8

индивидуальный риск по таблице SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) для данной пациентки составил 5%.

Пациентке были даны подробные рекомендации по изменению образа жизни, диетические рекомендации, разъяснена важность контроля АД, уровня глюкозы крови.

После проведенного обследования пациентке был назначен моксонидин (Физиотенз, Solvay Pharma) в суточной дозе 0,4 мг, который она принимала в течение 12 недель.

При анализе полученных результатов можно отметить, что, помимо достижения целевого уровня АД по данным СМАД, уменьшилась выраженность вазомоторных и психоэмоциональных нарушений. Пациентка субъективно отметила улучшение общего состояния, снизился вес тела на 6 кг, уменьшились головные боли. Кроме того, снизился индекс ОТ/ОБ на 4,1%, а также ИМТ на 6,77% от исходного. Уровни общего холестерина и триглицеридов снизились на 5,92 и 11,4% соответственно. Уровень тощаковой глюкозы на фоне лечения моксонидином 0,4 мг/сут также снизился на 12,7% от исходных цифр, кроме того, улучшились показатели перорального глюкозотолерантного теста.

Данный клинический пример демонстрирует возможность эффективного контроля уровня АД, липидного и углеводного обменов у пациентки с

постменопаузальным метаболическим синдромом в амбулаторных условиях. Наши результаты совпадают с данными многоцентрового исследования CAMUS, проходящего в настоящее время в Германии, в ходе которого на фоне терапии моксонидином отмечено достоверное снижение массы тела у лиц с избыточным весом.

Почему для лечения данной пациентки был выбран именно моксонидин? Моксонидин (препарат «Физиотенз», компания Solvay Pharma) — эффективный антигипертензивный препарат, который избирательно связывается с имидазолиновыми рецепторами 1-го типа нижнего отдела ствола головного мозга, что приводит к снижению активности симпатической нервной системы. Гипотензивное действие препарата обусловлено стимуляцией I1-имидазолиновых рецепторов, расположенных в рострально-вентролатеральной области продолговатого мозга (RVLM). Активированные моксонидином I1-имидазолиновые рецепторы запускают каскад реакций с участием арахидоновой кислоты и фосфолипидных сигнальных молекул в нервных клетках, что приводит к подавлению активности симпатических нейронов.

Доклинические и клинические исследования показали, что препарат благоприятно влияет на метаболические показатели. Клиническая эффективность моксонидина у пациентов с АГ была доказана в целом ряде работ (B.Prichard и соавт., 1992; G.Lotti и соавт., 1993; M.Frei и соавт., 1994).

Важной особенностью действия моксонидина, помимо его основного антигипертензивного эффекта, является снижение инсулинорезистентности. Это приводит к повышению чувствительности периферических тканей к инсулину, снижению уровня глюкозы и ТГ, а также повышению концентрации ЛПВП. Способность моксонидина повышать чувствительность к инсулину была доказана в ряде клинических работ, например, в исследовании H.Lithell (A.Naenni и соавт., 1999).

В 2003 г. в России завершилось проспективное, открытое рандомизированное исследование в параллельных группах ALMAZ, в котором проводилась сравнительная оценка влияния моксонидина и метформина на гликемический профиль у пациентов с избыточной массой тела, мягкой АГ, инсулинорезистентностью, НТГ либо бессимптомным СД с применением только диеты. Полученные результаты убедительно доказывают, что на фоне приема моксонидина улучшается чувствительность периферических тканей к инсулину, уменьшается общая площадь под кривой (AUC) для секреции инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой у больных АГ.

В работах Sanjuliani и соавт. (2002) на фоне терапии моксонидином у больных АГ без СД продемонстрировано снижение уровня инсулина в плазме через 2 ч (при проведении перорального теста толерантности к глюкозе), а также показана связь динамики данного показателя с уменьшением плазменных уровней норадреналина.

Как известно, высокие уровни ОХС и ТГ в плазме крови и низкие уровни ХС ЛПВП предрасполагают к раннему развитию ИБС. В отличие от целого ряда антигипертензивных препаратов, неблагоприятно влияющих на уровни липидов в плазме крови, моксонидин метаболически нейтрален и может считаться препаратом выбора при лечении АГ, сочетающейся с нарушениями углеводного и липидного обмена. При объединенном анализе всех плацебоконтролируемых исследований с назначением моксонидина не выявлено каких-либо значимых отклонений биохимических показателей; достоверных различий по сравнению с плацебо также не было.

В одном из специальных исследований Elisaf и соавт. в группе из 20 больных с АГ изучали влияние моксонидина на уровень ЛПНП в крови, а также подверженность этих липопротеидов медь-индуцированной окислительной модификации. Полученные результаты показали, что моксонидин в дозе 0,4 мг/сут не вызывает изменений содержания ЛПНП в крови.

Предварительные данные исследования CAMUS показали, что на фоне терапии моксонидином отмечается достоверное снижение массы тела у лиц с избыточным весом.

Общая безопасность и переносимость моксонидина оценивалась примерно в 100 клинических исследованиях, многочисленных постмаркетинговых наблюдательных исследованиях, а также на основании текущего фармакологического наблюдения, при этом объем данных превысил 1 млн пациенто-лет воздействия в течение более чем 10 лет присутствия препарата на фармакологическом рынке.

Моксонидин при назначении в рекомендуемых терапевтических дозах продемонстрировал хорошую переносимость. Нежелательные явления, преимущественно несерьезные, возникали редко и быстро исчезали при отмене препарата. Серьезные нежелательные явления на фоне лечения были скорее раритетом, при этом в большинстве случаев их причинная связь с приемом моксонидина была сомнительная или неочевидная. При анализе базы данных результатов плацебоконтролируемых исследований в группе моксонидина, по сравнению с плацебо, более часто отмечались общая слабость и утомляемость, сухость во рту и сонливость.

Моксонидин продемонстрировал особенно хорошую переносимость у пожилых лиц, у которых при отсутствии патологических изменений со стороны почек моксонидин можно назначать без коррекции дозы.

Безопасность при длительном применении оценивалась в 3 клинических исследованиях продолжительностью не менее 12 мес с участием 311 больных. Характерными побочными эффектами лечения являлись астения, головокружение, сухость во рту и головная боль, при этом частота данных событий имела четкую тенденцию к снижению со временем. Моксонидин принимают более 1 млн человек во всем мире. Побочные эффекты, относимые к категории «серьезных», наблюдались крайне редко.

Заключение

Моксонидин (Физиотенз, Solvay Pharma) при длительном применении характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой развития побочных эффектов. Терапия Физиотензом у женщин с метаболическим синдромом в менопаузе сопровождается уменьшением выраженности резистентности тканей к инсулину.

Использование в качестве антигипертензивной терапии препарата Физиотенз у больных АГ с МС не ухудшает углеводный и липидный обмен, а также может способствовать снижению избыточной массы тела — независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В задачи медикаментозной терапии женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы входит нормализация артериального давления, устранение дислипидемии и инсулиновой резистентности. При выборе средств антигипертензивной терапии необходимо учитывать влияние лекарственных препаратов на обмен липидов и чувствительность тканей к инсулину. Важное место в лечении таких больных должны занимать агонисты имидазолиновых рецепторов, обладающие положительным антигипертензивным эффектом и повышающие чувствительность тканей к инсулину.

Литература

1. Аничков Д.А., Шостак Н.А., Журавлева А.Д. Менопауза и сердечно-сосудистый риск. Рациональный кардиол. фармакотер. 2005; 1(1): 37-42.
2. Мычка В.Б. Артериальная гипертония и ожирение. // Consilium provisorum - 2002. - №5. - С.18-21.
3. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Богиева Р.М., Чазова И.Е. Артериальная гипертония у больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. // Consilium Medicum. Приложение Артериальная гипертония. - 2001. - №1. - С.25-30.
4. Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study. // Русский мед. журн. - 2002. - Т.10. - №11. - С.486-491
5. Проект Второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2004. - Т.3. - №3. - ч.1.
6. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертонии у женщин в перименопаузе. // Кардиология 2002; 11:32-35
7. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., Медиа, -2004.-168 с.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертония. // Артериальная гипертония. - 2002. - 8(1).
9. Ames R.P., Hill P.H. Antihypertensive therapy and risk of coronary heart disease. // J Cardiovasc Pharmacol. -1982;- 4 (Suppl.2): S206-16.
10. Carr M.C. The emergence of metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2404-11.
11. Edmunds E., Lip G.Y. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective. QJM. 2000; 93(3): 135-45.
12. Mercurio G., Zoncu S., Cherchi A., Rosano G.M. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? Ital Heart J. 2001; 2(10): 719-27.
13. Elisaf M.S., Petris C., Bairaktari E., Karabina S.A., Tzallas C., Tselepis A., Siamopoulos K.C. The effect of moxonidine on plasma lipid profile and on LDL subclass distribution. // J Human Hypertension. -1999.-№13: 781-785.
14. Ernsberger P.: Pharmacology of moxonidine: An I1-imidasoline receptor agonist. // J Cardiovascular Pharmacology. -2000.- № 35 Suppl. 4: 27-S41.
15. European Guidelines on cardiovascular disease prevention on clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts). // Eur Heart J. - 2003. - 24: 1601-10.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). // JAMA. - 2001. - 285: 2486-97.
17. Grimm R.H., Grandits G.A., Cutler J.A., Stewart A.L. et al. Relationship of quality of life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). // Arch Intern Med. - 1997. - 157: 638-48.
18. Houston M.C. The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics. // Am Heart J. - 1988. - 115: 3:640-56.
19. Julius S., Guabrandsson T., Jamerson K., Shahab S.T., Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. // J Hypertens. - 1991. - 9: 983-6
20. Kirch W., Hutt H.J., Planitz V.: The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine. // Clin Pharmacokinet. -1988.- № 15: 245-253.
21. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., Triposkiadis P., Stoical C., Kiribati D., Votteas V., Kyriakidis M. Moxonidine effect on microalbuminuria, trombotomodulin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. // Cardiovasc Drugs Ther. -1998.- № 12(5): 463-467.
22. Spenser C.P., Godslan I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome. Gynecol Endocrinol 1997; 11:341-55.
23. Waters K., Ashford J., Jager B., Wonnacott S., Verboome C.N. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension — results of the TOPIC (Trial Of Physioteins In Combination) Study. // J Clin Basic Cardiol. -1999.- № 2: 219-224.
24. Witteman J.C., Grobbee D.E., Kok E.J. et al. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. BMJ 1989; 298: 642-4.