

Кардио- и нефропротективные эффекты агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа

А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, Л.В. Смагина

Кафедра эндокринологии и диабетологии
(зав. — проф. А.С. Аметов) РМАПО, Москва

Более 70% пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД) имеют артериальную гипертонию (АГ). Сочетание СД и АГ повышает риск развития микро- и макрососудистых нарушений и определяют высокую частоту ранней инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, о чем свидетельствует большинство многоцентровых исследований.

Длительное воздействие гипергликемии, активация симпатической и тесно связанной с ней ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) способствуют формированию специфического ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2 типа, что сопровождается стабилизацией АГ и увеличением сердечно-сосудистого риска.

Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при АГ прямо пропорционален степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [7]. Названо несколько механизмов предположительно играющих роль в ассоциации ГЛЖ с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР): нарушение диастолической, а иногда и систолической функции, дисфункция автономной нервной системы, предрасположенность к желудочковым аритмиям и уменьшение коронарного резерва [1, 8].

Нарушение диастолической функции левого желудочка у больных АГ — наиболее ранний предвестник ГЛЖ и миокардиального фиброза, обуславливающего повышение ригидности стенки левого желудочка (ЛЖ) [11]. Результаты исследований подтверждают, что именно диастолические свойства определяют функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузкам. Основные причины, приводящие к нарушению диастолической функции: замедление расслабления миокарда, увеличение ригидности полости ЛЖ, ослабление эластической отдачи миокарда.

Наряду с сердцем одним из основных органов-мишеней при СД и АГ являются почки. По данным исследования НОТ (Hypertension Optimal Treatment), нарушение функции почек встречалось на 45% чаще у пациентов с СД, чем у больных без него [5].

В основе прогрессирования почечной патологии у пациентов с СД и АГ лежит сочетанное воздействие ряда патологических факторов. Так, инициированное гипергликемией гликозилирование структурных белков базальной мембраны клубочков и мезангия приводит к нарушению их конфигурации и потере зарядо- и размероселективности, а системная артериальная гипертензия является мощным фактором прогрессирования гломерулосклероза. Результаты клинических и экспериментальных исследований доказали тесную взаимосвязь между тяжестью артериальной гипертензии и нарастанием микроальбуминурии и протеинурии, скоростью снижения клубочковой фильтрации, выраженностью склеротических изменений почечной ткани.

Ранним маркером нарушенной функции почек является наличие микроальбуминурии (МАУ) или повышение экскреции альбумина с мочой.

По данным исследования IRMA-2 (Irbesartan Renal Microalbuminuria study), у 155 больных СД в сочетании с АГ и МАУ в последующие 2 года развивается выраженная протеинурия, свидетельствующая о наличии необратимых структурно-функциональных изменений почек и являющаяся неблагоприятным прогностическим фактором развития ХПН [8].

Кроме того, результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что микроальбуминурия является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и СД. Известно, что МАУ в условиях адекватной антигипертензивной терапии может носить обратимый характер.

Анализ проспективных исследований свидетельствует о способности антигипертензивной терапии снижать частоту ССО у больных СД 2 типа. Обеспечение протективного действия на органы-мишени — одно из основных к требованиям к антигипертензивной терапии.

Антигипертензивные препараты различных классов дают неодинаковый эффект в отношении обрат-

ного развития ГЛЖ. Различное влияние на гипертрофию сердечной мышцы при равном гипотензивном эффекте обусловлено их воздействием на симпатико-адреналовую систему (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и факторы роста, которые могут влиять на развитие и регрессии гипертрофии миокарда.

В выборе антигипертензивных препаратов для лечения пациентов с СД необходимо учитывать влияние на обмен веществ. Предпочтение следует отдавать метаболически нейтральным препаратам.

Патогенетически обоснованным представляется применение антигипертензивных препаратов, способных воздействовать на нейрогуморальные механизмы сердечно-сосудистого ремоделирования. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют об эффективности препаратов, блокирующих активность РААС, в отношении регресса ГЛЖ и замедления темпов гломерулосклероза. Столь же разумно ожидать положительного органопротективного эффекта при снижении активности СНС.

Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов обладают высоко избирательным центральным симпатолитическим действием. Механизм антигипертензивного действия агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов связан со снижением миокардиальных и почечных симпатических барорефлекторных реакций, а также с повышением парасимпатической барорефлекторной чувствительности миокарда. Высокая гипотензивная эффективность, сочетающаяся с хорошей переносимостью, выгодно отличает их от препаратов центрального действия «старой генерации» (метилдофа, клонидин).

Целью настоящего исследования являлась оценка динамики морфо-функциональных параметров миокарда и МАУ на фоне гипотензивной терапии селективного агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (физиотенз, Solvay Pharma) у пациентов с мягкой и умеренной гипертензией ассоциированной с СД 2 типа, в течение 16 нед. активного лечения.

Объем и методы исследования

Проведено динамическое наблюдение и лечение 30 больных артериальной гипертензией, характеризующихся стойким повышением АД, требующим постоянной гипотензивной терапии и ассоциированным с СД 2 типа. Наблюдались 5 мужчин и 25 женщин в возрасте от 43 до 62 лет (средний возраст $52,43 \pm 4,65$ г.) с длительностью СД 2 типа от 2 до 13 лет (в среднем $4,77 \pm 2,69$ г.) и артериальной гипертензии от 2 до 13 лет (в среднем $6,93 \pm 2,98$ г.). Исходное среднее по группе систолическое АД клиническое (САД кл.) составило $159,8 \pm 6,2$ мм рт. ст., диастолическое АД клиническое (ДАД кл.) — $93,4 \pm 5,47$ мм рт. ст.

Критериями исключения из исследования являлись: симптоматическая гипертензия, острое нарушение мозгового кровообра-

щения, острый инфаркт миокарда перенесенные в течение последних 6 мес., стенокардия напряжения III-IV функционального класса, почечная и печеночная недостаточность.

Пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Средний уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} составил $7,41 \pm 1,25\%$, гликемии натощак — $7,51 \pm 1,52$ ммоль/л, общего холестерина — $5,91 \pm 1,12$ ммоль/л, триглицеридов — $2,09 \pm 0,87$ ммоль/л. У всех пациентов показатель индекса массы тела (ИМТ) превышал нормальные значения. Средний показатель ИМТ составил $32,27 \pm 4,40$ кг/м².

По данным прямой и обратной офтальмоскопии глазного дна при расширенном зрачке непролиферативную диабетическую ретинопатию (РП) имели 12 человек (40%), препролиферативную РП — 3 человека (10%), пролиферативную РП — 2 человека (6,6%). Гипертоническая ангиопатия диагностирована у 18 человек (60%).

Клиническое АД определяли как среднее трех измерений АД ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха спустя 24-26 ч после приема препарата [9]. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось исходно и через 16 нед терапии с помощью системы суточного мониторирования «ДОН» МД-01 (ЗАО Медиком, Москва). Установка монитора осуществлялась между 9 и 10 часами, регистрацию АД производили с интервалом 15 мин днем и 30 мин во время сна. Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Длительность мониторирования составляла 24-26 ч. Оценивали следующие показатели: усредненные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за 3 временных периода: 24 ч (САД₂₄, ДАД₂₄), день (САД_д, ДАД_д) и ночь (САД_н, ДАД_н); «нагрузка давлением» по индексу времени (ИВ) — как процент величин АД выше пороговых значений: 140/90 мм рт.ст. дневное и 120/80 мм рт.ст. ночное; вариабельность АД (ВАР) — как стандартное отклонение от средней величины (день, ночь). О выраженности суточного ритма (СР) АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД, рассчитанную по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенную к средним дневным величинам САД (в %). На нормальный СР указывали значения СНС САД, равные 10-20%. При СНС САД < 10% пациенты классифицировались как «non-dippers» (имеющие недостаточное снижение ночного САД), при СНС САД < 0% — как «night-peakers» (устойчивое повышение артериального давления в ночные часы) [4, 12].

Критерием эффективности антигипертензивной терапии по клиническому АД считали снижение ДАД на 10 мм рт. ст. от исходного, а целевым уровнем — ДАД < 85 мм рт. ст. [13]; по данным СМАД — снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт. ст. и более от исходного, а в качестве целевого принимали уровень 140/90 мм рт. ст. для дневных и 125/75 мм рт. ст. для ночных часов [12].

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате «Aspen» (Acuson, USA), датчик 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхографических позициях. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычислялась на основании показателей его длины и толщины по короткой оси по формуле Devereux R. [2]. Индекс массы ЛЖ рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За нормальные значения

ИММЛЖ принимались цифры менее 134 г/м² для мужчин и менее 110 г/м² для женщин.

Для динамической оценки состояния глазного дна выполнялась прямая и обратная офтальмоскопия при расширенном зрачке через 16 нед терапии.

Оценка трансмитрального кровотока проводилась в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Из параметров, характеризующих диастолическую функцию, оценивались: максимальную скорость кровотока в фазу раннего наполнения (Е), максимальную скорость кровотока в фазу позднего кровотока (А), их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР). Признаками нарушения диастолической функции считалось увеличение ВИР > 100 мс и/или уменьшение соотношения Е/А < 1,0.

Для определения экскреции альбумина использованы тест-полоски «Микраль-тест» (Roche). Исследовалась утренняя порция мочи трижды на протяжении 2 недель, тест на МАУ считался положительным при наличии альбумина в 2 порциях. Для исключения ложноположительных результатов альбуминурии исследовали общий анализ мочи, в день сбора пациентам было рекомендовано исключить высокобелковую диету, избегать тяжелых физических нагрузок.

Исследование являлось открытым, последовательным с титрованием дозы. Продолжительность исследования составила 16 нед активного лечения. Терапия сахарного диабета оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения.

За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациенты не принимали гипотензивные препараты. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали селективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин 0,2 мг однократно в сутки, после завтрака. При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 нед дозу препарата увеличивали до 0,4 мг/сут. с прежней кратностью приема. При необходимости использовать более 0,4 мг доза распределялась на два приема; максимальная использованная доза 0,6 мг/сут.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Microsoft Excel 7.0 с использованием вложенного пакета статистической обработки данных, результаты представлены в виде $M \pm STD$, где M — выборочное среднее, STD — выборочное стандартное отклонение. Достоверность различий определялась с помощью t -критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Исследование завершили 28 пациентов; отмечено 2 случая возникновения побочных эффектов, что потребовало отмены препарата.

У большинства пациентов (71,45%) хороший гипотензивный эффект был достигнут при приеме 0,4 мг моксонидина однократно в сутки; 14,38% пациентов получали моксонидин в суточной дозе 0,2 мг. В 14,38% случаев в связи с недостаточным

гипотензивным эффектом потребовалось увеличение дозы препарата до 0,6 мг в сутки.

На фоне терапии наблюдали достоверное снижение клинического АД: САД кл. $137,8 \pm 2,7$ (Δ САД кл. = -22 мм рт. ст.; $p < 0,01$), ДАД кл. $84,7 \pm 1,5$ (Δ ДАД кл. = $-8,7$ мм рт. ст.; $p < 0,01$) (рис. 1). На основании исследования динамики показателей суточного профиля АД при мониторинговании установлено стабильное, равномерное снижение АД в течение суток на фоне терапии препаратом. Через 16 нед терапии достигнуто достоверное снижение значения САД и ДАД в дневные и ночные часы, а так же в целом за сутки. Снижение среднесуточных значений САД и ДАД составило Δ САД₂₄ = $-10,70$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), Δ ДАД₂₄ = $-5,03$ мм рт.ст. ($p < 0,02$). Отмечалось достоверное снижение дневного САД (Δ САД_д = $-9,48$ мм рт.ст.; $p < 0,02$) и ночного (Δ САД_н = $-10,39$ мм рт.ст.; $p < 0,02$); а так же дневного ДАД (Δ ДАД_д = $-4,94$ мм рт.ст.; $p < 0,02$) и ночного ДАД (Δ ДАД_н = $-5,50$ мм рт.ст.; $p < 0,05$) (табл. 1).

Через 8 нед терапии физиотензом в половине случаев достигнуто целевое АД (50%); хороший гипотензивный ответ (снижение ДАД на 5 мм и /или САД — на 10 мм рт. ст.) отмечен в 64,8% случаев. К концу исследования частота достижения целевого АД составила 64,28%, а хорошего гипотензивного ответа — 96,42%.

Отмечено статистически значимое снижение ЧСС с $86,20 \pm 10,76$ до $81,29 \pm 6,70$ уд/мин (Δ ЧСС = $-4,91$ уд/мин; $p < 0,05$).

На фоне терапии физиотензом произошла достоверная нормализация индекса времени САД и ДАД в дневные и ночные часы. В частности, индекс времени САД и ДАД за сутки к концу лечения уменьшился на 50,3 ($p < 0,001$) и 43% ($p < 0,02$) соответственно.

В ходе наблюдения в среднем по группе отмечено достоверное уменьшение ВАР САД и ДАД за сутки с их нормализацией соответственно у 73,3 ($p < 0,02$) и 91,6% ($p < 0,05$) пациентов, имевших исходно повышенную вариабельность. У больных с исходно нормальным значениям вариабельности она существенно не изменилась.

Средняя по группе СНС САД составила $7,61 \pm 5,21$ мм рт.ст. На фоне 16 недельной терапии

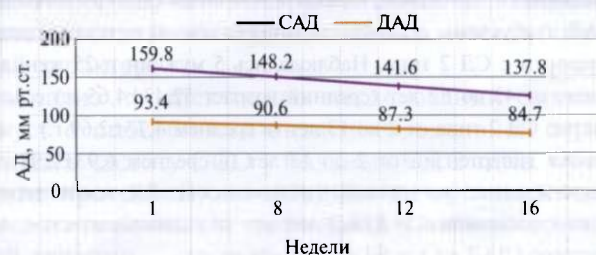


Рис. 1. Динамика клинического АД при приеме физиотенза.

отмечено увеличение СНС САД с $8,20 \pm 6,83$ до $10,47 \pm 3,89$ мм рт.ст. (Δ СНС САД = $2,27$ мм рт.ст.; $p > 0,05$) и СНС ДАД с $10,78 \pm 8,55$ до $12,94 \pm 4,27$ мм рт.ст. (Δ СНС ДАД = $2,16$ мм рт.ст.; $p > 0,05$). На фоне терапии в группе больных с исходно нормальным суточным ритмом отмечено сохранение достаточного уровня АД в ночное время, у пациентов с исходно низким суточным индексом (non-dippers) снижение АД в ночные часы стало более выраженным – число «dippers» увеличилось с 33,3 до 64,2%. Снижение АД, сочетающееся с нормализацией СР АД, обеспечивает больным АГ дополнительную органопротекцию.

По данным эхокардиографии, 86,6% пациентов, включенных в исследование, имели признаки диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. Через 4 мес терапии диастолическая функция нормализовалась у 53,8% от имевших ДД исходно, в 15,4% случаев отмечено улучшение диастолического наполнения ЛЖ

Таблица 1

Динамика показателей суточного профиля АД на фоне терапии физиотензом		
Показатель	До лечения n=30	После n=28
САД 24, мм рт. ст.	$137,20 \pm 12,71$	$126,50 \pm 11,91^{***}$
ДАД 24, мм рт. ст.	$82,53 \pm 7,33$	$77,50 \pm 5,21^{**}$
ИБ САД, %	$43,97 \pm 18,39$	$21,83 \pm 15,41^{***}$
ИБ ДАД, %	$26,58 \pm 16,87$	$15,15 \pm 13,75^{**}$
СНС САД, %	$8,20 \pm 6,83$	$10,47 \pm 3,89$
СНС ДАД, %	$10,78 \pm 8,55$	$12,94 \pm 4,27$
ВАР САД 24, мм рт. ст.	$15,41 \pm 3,22$	$13,37 \pm 2,25^{**}$
ВАР ДАД 24, мм рт. ст.	$11,26 \pm 3,69$	$9,51 \pm 1,51^{*}$
САДд, мм рт. ст.	$138,83 \pm 12,71$	$129,36 \pm 12,41^{**}$
ДАДд, мм рт. ст.	$84,33 \pm 7,58$	$79,39 \pm 6,20^{**}$
ИБ САДд, %	$38,36 \pm 15,72$	$17,59 \pm 9,26^{***}$
ИБ ДАДд, %	$33,18 \pm 20,90$	$15,32 \pm 10,27^{**}$
ВАР САДд, мм рт. ст.	$14,99 \pm 2,89$	$12,58 \pm 2,65^{***}$
ВАР ДАДд, мм рт. ст.	$11,22 \pm 2,65$	$8,49 \pm 2,09^{***}$
САДн, мм рт. ст.	$128,50 \pm 15,65$	$118,11 \pm 11,66^{**}$
ДАДн, мм рт. ст.	$74,97 \pm 8,07$	$69,46 \pm 5,96^{*}$
ИБ САДн, %	$53,17 \pm 19,88$	$27,27 \pm 12,31^{***}$
ИБ ДАДн, %	$35,72 \pm 19,85$	$19,90 \pm 14,17^{***}$
ВАР САДн, мм рт. ст.	$13,24 \pm 4,91$	$10,90 \pm 2,42^{*}$
ВАР ДАДн, мм рт. ст.	$11,00 \pm 3,03$	$8,19 \pm 2,49^{***}$

Примечание. САД 24 – среднесуточное значение САД; ДАД 24 – среднесуточное значение ДАД; ИБ САД – индекс времени САД; ИБ ДАД – индекс времени ДАД; СНС САД – степень ночного снижения САД; СНС ДАД – степень ночного снижения ДАД; ВАР САД 24 – вариабельность САД за сутки; ВАР ДАД 24 – вариабельность ДАД за сутки; САДд – среднедневное значение САД; ДАДд – среднедневное значение ДАД; ВАР САДд – вариабельность САД днем; ВАР ДАДд – вариабельность ДАД днем; САДн – средненочное значение САД; ДАДн – средненочное значение ДАД; ВАР САДн – вариабельность САД ночью; ВАР ДАДн – вариабельность ДАД ночью; достоверность различия по сравнению с исходными данными (* $p < 0,05$, ** $p < 0,02$, *** $p < 0,01$, **** $p < 0,001$).

Увеличение соотношения пиковых скоростей Е/А составило 11,8% ($p > 0,05$) (табл. 2), следствием этого явилось достоверное уменьшение ВИР на 11,2% ($p > 0,001$). У пациентов с нормальной диастолической функцией терапия физиотензом не приводила к существенным сдвигам параметров наполнения ЛЖ.

Отсутствовали данные о нарушении систолической функции миокарда. У всех больных фракция выброса была более 50%.

ГЛЖ диагностирована у 70% пациентов. По данным эхокардиографии через 16 нед терапии физиотензом установлено достоверное уменьшение ИММЛЖ со $133,80 \pm 30,37$ до $115,88 \pm 30,14$ г/м² (Δ ИММЛЖ = $-17,92$; $p < 0,05$) с его нормализацией у 47,61% больных. ММЛЖ снизилась на 14,49% за счет достоверного уменьшения толщины стенок ЛЖ; ТЗСЛЖ снизилась на 8,46%, а ТМЖП – на 6,97% (табл. 2).

МАУ исходно диагностирована у 56,66% пациентов, средний уровень экскреции альбумина для этой группы составил $32,35 \pm 8,36$ мг/л. По уровню МАУ пациенты распределились следующим образом: в диапазоне ≥ 20 , но ≤ 30 мг/л МАУ диагностирована у 58,8% больных, ≥ 50 , но ≤ 100 мг/л – у 35,3%, > 100 мг/л – у 5,9%. Через 16 нед терапии число пациентов с МАУ составило 25%; 58,8% от имевших МАУ исходно имели отрицательный «микраль-тест». У 41,2% пациентов МАУ сократилась в среднем в 2 раза.

При динамическом исследовании глазного дна отмечена клинически значимая положительная динамика у 7 больных с непролиферативной диабетической ретинопатией в виде уменьшения числа ретинальных геморрагий. Данные изменения, вероятно, связаны с улучшением углеводного обмена.

На фоне приема физиотенза в течение всего исследования пациенты сохраняли стабильный контроль гликемии. Случаев гипогликемии зафиксиро-

Таблица 2

Динамика морфофункциональных параметров миокарда на фоне 16-недельной терапии физиотензом		
Показатель	До лечения n=30	После n=28
Фракция выброса, %	$59,10 \pm 4,40$	$60,79 \pm 3,47$
ТЗСЛЖ, см	$1,30 \pm 0,16$	$1,19 \pm 0,12^{***}$
ТМЖП, см	$1,29 \pm 0,17$	$1,20 \pm 0,12^{**}$
ММЛЖ, г	$250,37 \pm 69,68$	$214,07 \pm 59,55^{*}$
ИММЛЖ, г/м ²	$133,80 \pm 33,37$	$115,88 \pm 30,14^{*}$
Е/А	$0,93 \pm 0,54$	$1,04 \pm 0,31$
ВИР мс	$112,27 \pm 17,60$	$99,64 \pm 14,14^{***}$

Примечание. ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; Е/А – отношение максимальной скорости раннего диастолического потока (Е) к максимальной скорости потока предсердной систолы (А); ВИР – время изоволюмического расслабления; различия достоверны по сравнению с исходными данными (* $p < 0,05$, ** $p < 0,02$, *** $p < 0,01$).



Рис. 2. Влияние препарата на липидный обмен.

вано не было. ИМТ на фоне терапии существенно не изменялся ($\Delta\text{ИМТ} = -0,70$; $p > 0,05$). Достоверно снизился уровень ΔHbA1c ($-0,73$; $p < 0,02$), гликемии натощак ($\Delta = -0,69$; $p < 0,05$).

На фоне 16-недельной гипотензивной терапии отмечено значимое улучшение липидного обмена. Мы наблюдали достоверное снижение уровня общего холестерина (ОХс) ($\Delta = -1,63$ ммоль/л; $p < 0,01$) и его основной транспортной единицы — липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($\Delta = -1,23$; $p < 0,01$). Вероятно, это связано с улучшением катаболизма ЛПНП за счет повышения их комплиментарности с апоВ, Е-рецепторами клетки, ожидаемого при уменьшении гликозилирования. Достоверно увеличился уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($\Delta = 0,46$; $p < 0,001$). Отмечалось уменьшение содержания ТГ с $2,09 \pm 0,87$ до $1,49 \pm 0,93$ ммоль/л, ($\Delta = -0,59$; $p < 0,05$) и ЛПОНП с $0,94 \pm 0,42$ до $0,69 \pm 0,42$, ($\Delta = -0,25$; $p > 0,05$) (рис. 2).

В целом отмечена хорошая переносимость препарата. Наблюдали один случай аллергической реакции в виде гиперемии кожи лица и шеи, сопровождавшейся зудом, что потребовало отмены препарата. Одна пациентка отказалась от участия в исследовании в связи с возникновением сильных головных болей на фоне приема препарата. Наиболее частыми побочными явлениями в период исследования были сухость во рту и утомляемость, динамика их встречаемости представлена на рис. 3.

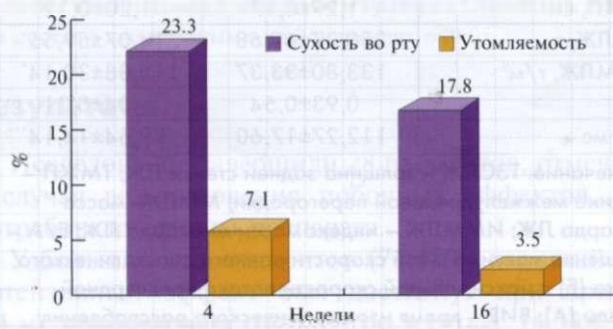


Рис. 3. Встречаемость побочных реакций в период исследования.

Обсуждение

Пациенты с АГ, ассоциированной с СД 2 типа, стратифицируются как группа высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Органопroteкция наряду с высокой гипотензивной эффективностью и метаболической нейтральностью является первоочередным требованием к антигипертензивной терапии у этой категории больных.

Характер ремоделирования левого желудочка у лиц с АГ зависит не только от тяжести и длительности нагрузки давлением, длительности заболевания, но и от состояния нейрогенных, гуморальных и клеточных механизмов регуляции. Важным нейрогуморальным механизмом гипертонической ГЛЖ является повышение симпатической активности.

Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов — перспективное направление в лечении артериальной гипертензии в сочетании с метаболическими нарушениями. Снижение гиперсимпатикотонии — возможность реально воздействовать на патогенетические механизмы сердечно-сосудистого ремоделирования и на прогноз жизни.

Крупномасштабные исследования UKPDS и HOT продемонстрировали важность эффективной гипотензивной терапии у пациентов с СД. Контроль АД у больных СД может иметь решающее значение для улучшения прогноза.

По результатам нашего исследования частота достижения целевого АД через 16 нед терапии составила 64,28%, а хорошего гипотензивного ответа — 96,42%; достижение целевого АД ассоциируется со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Анализ параметров суточного мониторингирования АД в динамике свидетельствует о многоплановом корректирующем влиянии физиотенза на показатели суточного профиля АД. На фоне терапии отмечена достоверная нормализация индекса нагрузки давлением в дневное и ночное время и снижение исходно повышенной вариабельности САД и ДАД в течение суток.

Недостаточная СНС АД и ночная гипертония у больных АГ являются неблагоприятными прогностическими факторами независимо от уровня АД в ночные часы и ассоциируются с увеличением ИММЛЖ, ранним поражением экстракраниальной части сонных артерий. Физиотенз способствовал нормализации нарушенного двухфазного профиля АД, что обеспечивает больным дополнительную органопroteкцию.

Пульсовое давление отражает степень ригидности стенок крупных артерий, их жесткость и отчетливо коррелирует с частотой органных поражений, определяя тем самым неблагоприятный прогноз за-

болевания. На фоне терапии физиотензом отмечено достоверное уменьшение ПД, что свидетельствует в пользу улучшения эластических свойств стенки крупных сосудов и является отражением позитивного влияния препарата на ремоделированные сосуды.

ГЛЖ и ДД являются важными прогностическими факторами риска ССО и смерти.

Антигипертензивная терапия, приводящая к регрессу ГЛЖ и улучшению ДД функции ЛЖ, позволяет существенно снизить риск развития ССО. Показано, что у больных с обратным развитием ГЛЖ частота ССО уменьшается на 50-75% по сравнению с пациентами, у которых ГЛЖ сохранялась или прогрессировала [6, 10]. В нашем исследовании продемонстрирована способность физиотенза вызывать регресс ГЛЖ, о чем свидетельствует достоверное снижение ИММЛЖ и толщины стенок левого желудочка. Уменьшение ГЛЖ сопровождается улучшением систолической функции ЛЖ, параметров диастолического наполнения, изменением баланса вегетативной нервной системы в сторону его нормализации, а также восстановлением чувствительности барорефлекса, уменьшением числа желудочковых нарушений ритма и увеличением коронарного резерва. Все эти изменения могут вносить вклад в улучшение прогноза у больных.

Нормализация диастолической функции миокарда по данным параметров трансмитрального кровотока на фоне 16-недельной терапии физиотензом достигнута у 53,8% больных от имевших ДД исходно; у 15,4% отмечено улучшение диастолического наполнения ЛЖ. Результаты исследований подтверждают, что именно диастолические свойства определяют функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузкам.

Достоверный регресс микроальбуминурии на фоне терапии физиотензом свидетельствует о нефропротективных возможностях препарата, по-видимо-

му, обусловленных подавлением ренальной гиперсимпатикотонии, вносящей свой вклад в развитие внутрипочечной гипертензии и пролиферацию мезангия.

Выводы

1. Терапия физиотензом в течение 16 недель оказывает многоплановое корригирующее влияние на показатели суточного профиля АД: обеспечивает достоверное оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе; достоверно нормализует индекс нагрузки давлением в дневное и ночное время; достоверно снижает исходно повышенную вариабельность САД и ДАД в течение суток; нормализует нарушенный двухфазный профиль АД.

2. Препарат обладает выраженным кардиопротективным действием, реализующимся в снижении ИММЛЖ и толщины стенок левого желудочка, улучшении диастолической функции миокарда по данным параметров трансмитрального кровотока. Физиотенз обладает нефропротективным действием, о чем свидетельствует достоверный регресс микроальбуминурии у пациентов с начальной стадией диабетической нефропатии.

3. На фоне терапии физиотензом отмечено достоверное уменьшение ПД и увеличение отношения УО/ПД, используемого для оценки артериальной податливости, это свидетельствует об улучшении эластических свойств стенки крупных сосудов и является отражением позитивного влияния препарата на ремоделированные сосуды.

4. На фоне терапии препаратом сохранялся стабильный контроль гликемии, отмечено положительное влияние на липидный спектр крови, что позволяет использовать его у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями.

Литература

1. Cuocolo A., Sax F., Brush J. et al. // *Circulation*.- 1990.- Vol. 81.- P. 978-986.
2. Devereux R.B., Reichek N. // *Ibid.*-1977.-Vol. 55.-P.613-618.
3. Gosse P., Sheridan D.J. et al. // *J.Hypertens.*- 2002.- Vol. 18.-P. 1465-1475.
4. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. // *J. Hypertension*.- 1999.- Vol. 17(2).- P. 151-183.
5. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. // *Lancet*.- 2000.- Vol. 355.- P. 253-259.
6. Koren M., Richard B., Devereux M. et al. // *Ann. Intern. Med.*- 1991.- Vol. 114.- P. 345-352.
7. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. // *N Engl J. Med.*- 1990.- Vol. 322.- P. 1561-6.
8. Lewis E. J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. // *N. Engl. J. Med.*- 1993.- Vol. 345.- P. 851-860.
9. Mc Lenachan J., Henderson E., Morris K., Dargie H. // *N. Engl. J. Med.*- 1987.- Vol. 317.- P. 787-793.
10. Parati G., Pomidossi G., Albini F. et al. // *J. Hypertensione*.- 1987.- Vol. 5.- P. 93-8.
11. Verdecchia P. et al. // *Circulation*.- 1998.- Vol. 97.- P. 48-54.
12. Готов М.Н., Мазур Н.А. // *Кардиология*.- 1994.-№ 1.-С.89-93.
13. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирования артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. В.С. Моисеева. М.: Издательская группа «Сервье».-1999.-234 с.
14. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Г.Г. Арабидзе и О.Ю. Атькова. М., 1997.