

УДК 616.366-002:616-036.12:616.12-008.61:616-073:617-089:616-056.5

*Ю.В. Артемов, М.Ю. Пластун, В.Н. Зорин***ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОМБИНАЦИИ МОКСОНИДИНА И ЭНАЛАПРИЛА НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ***Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского*

Выявлено, что у больных ХКХ и МС в предоперационном периоде моксонидин и эналаприл оказывают равнозначное воздействие, как на показатели офисного САД и ДАД, так и на показатели среднесуточного, среднедневного и средне-ночного САД и ДАД. Моксонидин оказывает благоприятное влияние на суточный профиль САД у больных ХКХ с метаболическими изменениями, уменьшая количество пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время (non-dipper) и увеличивая количество пациентов с адекватным снижением АД в ночное время (dipper). Моксонидин уменьшает величину и скорость утреннего подъема АД, что делает его перспективным препаратом для профилактики церебральных и кардиальных осложнений артериальной гипертензии в предоперационном периоде.

Ключевые слова: моксонидин, эналаприл, артериальная гипертензия, метаболический синдром, хронический калькулезный холецистит, суточное мониторирование АД.

Как известно, оперативное вмешательство приводит к симпато-парасимпатическому дисбалансу. Нарушение механизмов регуляции симпатической нервной системы играет существенную роль в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) у больных с метаболическим синдромом (МС) [3,7]. Из гипертензивных препаратов первого ряда наиболее выраженным корректирующим влиянием на активность симпатoadrenalовой системы обладают ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы. Необходимо заметить, что многие из современных групп, традиционно применяемых для лечения АГ – блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, тиазидовые диуретики могут усиливать метаболические нарушения, инсулинорезистентность, изменять клиническую картину гипергликемии [8]. Эффективность гипотензивных препаратов центрального действия – альфа2-адреномиметиков не вызывает сомнений, но препараты этой группы

(клонидин, клофелин) имеют ограниченное применение из-за выраженных побочных реакций. Трудности при выборе препарата в данном конкретном случае заключаются в том, что он должен не только оказывать гипотензивное действие, но быть метаболически нейтральным [2].

В настоящее время открыты новые воз-

можности регуляции симпатической нервной системы посредством влияния на имидазолиновые рецепторы. Последние расположены в ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга и являются центром регуляции артериального давления (АД). Имидазолиновые рецепторы обнаружены в канальцах и клубочках почек, островках Лангерганса поджелудочной железы, окончаниях симпатических нервов, надпочечниках. В этой связи большой интерес представляет новый класс препаратов – агонистов имидазолиновых рецепторов, которые не только снижают симпатическую активность и АД, но и положительно влияют на резистентность к инсулину, обмен глюкозы, улучшают гемодинамические показатели, состояние микроциркуляции, способствуют регрессии гипертрофии миокарда и улучшают липидный обмен [1].

В соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии (2004) моксонидин отнесен к группе новых антигипертензивных препаратов, характеризующихся высокой эффективностью и значительно меньшей частотой побочных эффектов по сравнению с другими препаратами центрального действия [4, 5].

Установлено, что моксонидин по антигипертензивной активности не уступает гидрох-

лортиазиду, атенололу, ретардной форме нифедипина, нитрендипину, каптоприлу, эналаприлу, рамиприлу, цилазаприлу, празозину, клонидину и рилменидину. В то же время моксонидин переносится лучше, чем атенолол, каптоприл, нифедипин и празозин [8].

Одним из важнейших критериев эффективности антигипертензивного препарата является нормализующее влияние на средние показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД), которые точнее, чем «офисные» коррелируют со степенью поражения органов-мишеней, частотой инсультов, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [9, 10, 11].

Материалы и методы

В исследование были включены 19 больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ), страдающих метаболическим синдромом (МС) (13 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 42 до 63 лет. По данным клинического обследования все пациенты имели склонность к тахикардии. Среди обследованных

больных по результатам изучения офисной артериальной гипертензии I степень повышения артериального давления (по классификации ВОЗ, 1999г.) отмечали у 7 больных, II степень – у 12.

Офисное АД измеряли в положении сидя утром в диапазоне от 8 до 10 часов утра. Регистрацию систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД проводили на одной и той же руке трижды с интервалом в 2 минуты, в случае, если значение АД не отличалось больше чем на 5 мм рт.ст. При выявлении большей разницы между величинами АД производилось четвертое измерение и вычислялось среднее значение из трех последовательных измерений. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли после второго измерения.

Одним из важных показателей безопасности гипотензивного препарата является двойное произведение. Последнее рассчитывается по формуле: АД×ЧСС/100. Двойное произведение отражает степень гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему и является важным показателем в оценке

Клинические характеристики больных ХКХ с метаболическими нарушениями

Таблица 1.

Показатель	Моксонидин (n=11)	Эналаприл (n=8)
Средний возраст, годы	52,14±1,21	51,46±1,74
Пол, М/Ж	4/7	3/5
ОТ/ОБ, ед.	0,96±0,002	0,93±0,0015
Длительность АГ, годы	9,6±0,65	10,1±0,68
Длительность МС, годы	6,1±0,74	6,6±0,78
Офисное САД, мм рт.ст.	154,2±4,8	159,1±5,2
Офисное ДАД, мм рт.ст.	94,4±2,9	95,7±3,1

Сравнительная характеристика динамики офисного САД и ДАД на фоне приема физиотенза 0,4 мг/сут и эналаприла 10 мг/сут

Таблица 2.

	Моксонидин (n=11)		Эналаприл (n=8)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД, мм рт.ст.	154,21±2,62	140,41±2,57 [#]	160,41±3,16	142,41±2,29 [#]
ДАД, мм рт.ст.	96,61±1,76	86,81±1,69 [#]	97,61±1,32	88,21±1,38 [#]

Примечание: * – p<0,05; ° – p<0,01; # – p<0,001

эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов [6].

До включения в программу исследования пациенты не принимали гипотензивных препаратов или лечились без удовлетворительного гипотензивного эффекта препаратами из следующих групп: диуретики, блокаторы кальциевых каналов. После обследования в условиях «чистого фона» и компенсации гипергликемии все больные методом случайной выборки были разделены на 2 группы. Пациентам 1 группы был назначен моксонидин в суточной дозе 0,4 мг, больные 2 группы получали эналаприл в суточной дозе 10 мг.

Пациенты вышеуказанных групп, как свидетельствует таблица 1, были сопоставимы

по возрасту, полу, индексу массы тела, отношению окружности талии к окружности бедер, длительности артериальной гипертензии, метаболического синдрома (МС), офисному САД и ДАД.

Из представленной таблицы следует, что пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, отношению окружности талии к окружности бедер, длительности артериальной гипертензии, МС, офисному систолическому и диастолическому АД.

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли в условиях «чистого фона» и через четыре недели (в предоперационном периоде) лечения моксонидином или эналапри-

Таблица 3.
Сравнительная характеристика динамики САД и ДАД (по данным СМАД) на фоне приема моксонидина и эналаприла у больных ХКХ с метаболическими изменениями

	Моксонидин (n=11)		Эналаприл (n=8)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД, мм рт.ст. (сутки)	142,73±2,47	132,33±2,29 [#]	146,77±2,93	136,25±2,96 [#]
САД, мм рт.ст. (день)	147,44±2,45	135,62±2,26 [#]	152,18±3,04	140,10±3,05 [#]
САД, мм рт.ст. (ночь)	134,36±3,15	125,08±2,64 [#]	136,07±3,28	127,58±3,30 [#]
ДАД, мм рт.ст. (сутки)	85,74±1,61	79,87±1,53 [#]	86,34±2,07	80,11±0,87 [#]
ДАД, мм рт.ст. (день)	90,13±1,62	82,56±1,49 [#]	89,35±2,18	85,89±2,43 [°]
ДАД, мм рт.ст. (ночь)	80,19±2,92	73,56±1,83 [#]	78,34±2,13	73,15±1,85 [#]

Примечание: * – p<0,05; ° – p<0,01; # – p<0,001

Таблица 4.
Сравнительная характеристика динамики ЧСС и двойного произведения (по данным СМАД) на фоне приема моксонидина и эналаприла у больных ХКХ с метаболическими изменениями

показатель	Моксонидин (n=11)		Эналаприл (n=8)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЧСС (сутки)	79,81±1,46	76,88±1,33 [#]	82,91±2,06	81,44±1,96
ЧСС (день)	85,69±1,51	82,36±1,40 [#]	87,94±2,06	86,3±1,98
ЧСС (ночь)	70,09±1,54	68,59±1,51	70,79±2,67	72,44±2,31
Двойное произвед (сутки)	112,88±3,08	100,98±2,95 [#]	120,59±3,99	109,74±3,41 [#]
Двойное произвед (день)	125,16±3,22	110,67±2,94 [#]	132,67±4,29	120,18±3,88 [#]
Двойное произвед (ночь)	93,49±3,44	85,22±3,09 [#]	95,49±4,26	91,42±3,589

Примечание: * – p<0,05; ° – p<0,01; # – p<0,001

лом. Аналізувалися середні показателі за дневніе і ночніе часи САД і ДАД, суточний профіль АД, індекс времени гіпертензії (ІВ САД, ІВ ДАД), варіабельність АД (ВСАД, ВДАД), коефіцієнт отношения остаточного ефекта к максимальному, а также частоту сердечних сокращений.

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи программы SPSS for Windows (версия 10.05), редактора электронных таблиц MS Excel 97SR-2. Тестирование параметров распределение осуществлялось с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и в зависимости от характера распределения применялся парный t-критерий Стьюдента или непараметрический критерий Вилкоксона для непарных величин.

Результаты исследования

Динамика изменений офисного АД на фоне терапии моксонидином и эналаприлом представлен в таблице 2.

Из представленных данных следует, что по гипотензивному эффекту на офисное САД и ДАД сопоставимы оба препарата. Сравнительная характеристика динамики среднесуточного, среднедневного и средненочного

САД и ДАД на фоне приема моксонидина и эналаприла представлена в таблице 3.

Из представленной таблицы следует, что оба препарата одинаково воздействуют на среднесуточные, среднедневные, средненочные показатели как САД, так и ДАД, причем более значимый гипотензивный эффект отмечен в дневные часы наблюдения.

Данные по сравнительной характеристике динамики ЧСС и двойного произведения у больных ХКХ с метаболическими нарушениями на фоне приема моксонидина и эналаприла представлены в таблице 4. Наше исследование показало, что моксонидин, в отличие от эналаприла, достоверно снижает среднесуточную и среднедневную ЧСС, а также двойное произведение в эти же временные интервалы. Снижение ЧСС можно объяснить дополнительным воздействием препарата на симпатическую нервную систему, а уменьшение двойного произведения свидетельствует о безопасности моксонидина.

Эналаприл также уменьшал двойное произведение в течение суток и в дневные часы, но это уменьшение было меньше, по сравнению с моксонидином.

На основании результатов, представлен-

Таблица 5.

Сравнительная характеристика динамики вариабельности САД у пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД (ВСАД дн. > 15,5 и ВСАД ноч. > 14,8 мм рт.ст.) на фоне приема моксонидина и эналаприла у больных ХКХ и МС

показатель	Моксонидин (n=11)		Эналаприл (n=8)	
	ВСАД день	ВСАД ночь	ВСАД день	ВСАД ночь
До лечения	19,97±0,91	18,25±0,78	19,10±0,90	20,25±3,97
После лечения	17,29±0,84°	12,73±1,23°	18,49±1,66	13,22±1,27*

Примечание: * – p<0,05; ° – p<0,01; # – p<0,001

Таблица 6.

Сравнительная характеристика динамики вариабельности ДАД у пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД (ВДАД дн. > 13,3 и ВДАД ноч. > 11,3 мм рт.ст.) на фоне приема моксонидина и эналаприла у больных ХКХ и МС

показатель	Моксонидин (n=11)		Эналаприл (n=8)	
	ВДАД день	ВДАД ночь	ВДАД день	ВДАД ночь
До лечения	15,69±0,56	14,36±0,64	16,88±1,12	14,58±0,66
После лечения	12,30±0,84°	11,12±0,81°	15,22±1,96	13,32±0,58

Примечание: * – p<0,05; ° – p<0,01; # – p<0,001

ных в таблицах 5 и 6, можно сделать вывод, что моксонидин оказывает моделирующее действие на вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время у пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД, не изменяя при этом нормальных значений показателя.

Эналаприл улучшал вариабельность САД в ночное время и также не оказывал неблагоприятного влияния на показатели вариабельности АД.

Моксонидин оказывает благоприятное влияние на суточный профиль САД (оцениваемый по СИ), которое заключается в увеличении пациентов группы *dipper* с 32 до 56% и уменьшении пациентов группы *non-dipper* с 56 до 36% после лечения препаратом. Эналаприл не влиял на суточный профиль АД у больных ХКХ с метаболическими нарушениями.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что большинство сердечно-сосудистых катастроф приходится на утренние часы, когда наблюдается утренний пик АД, наиболее изученной характеристикой которого является величина утреннего подъема АД [11, 12]. Однако, этот показатель не дает полного представления об утреннем пике, особенно у пациентов со стабильным суточным ритмом, которыми является большинство наших больных. Для этого необходим расчет скорости утреннего подъема АД. Было выявлено, что моксонидин статистически достоверно уменьшает скорость утреннего подъема как САД, так и ДАД, что имеет важное значение для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. У больных ХКХ и МС в предоперационном периоде моксонидин и эналаприл оказывают равнозначное воздействие, как на показатели офисного САД и ДАД, так и на показатели среднесуточного, среднедневного и средне-ночного САД и ДАД.

2. Моксонидин оказывает благоприятное влияние на суточный профиль САД у больных ХКХ с метаболическими изменениями, уменьшая количество пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время (*non-dipper*) и увеличивая количество пациентов с адекватным снижением АД в ночное время (*dipper*).

3. Моксонидин уменьшает величину и ско-

рость утреннего подъема АД, что делает его перспективным препаратом для профилактики церебральных и кардиальных осложнений артериальной гипертензии в предоперационном периоде.

4. Моксонидин, в отличие от эналаприла, уменьшает средне-суточную и среднедневную ЧСС у пациентов со склонностью к тахикардии. Анализ двойного произведения подтверждает безопасность приема препарата.

ОЦІНКА ВПЛИВУ КОМБІНАЦІЇ МОКСОНІДІНУ ТА ЕНАЛАПРИЛУ НА ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ І МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Ю.В. Артьомов, М.Ю. Пластун, В.М. Зорін

Виявлено, що у хворих ХКХ і МС в передопераційному періоді моксонідін і еналаприл діють рівнозначно, як на показники офісного САТ і ДАТ, так і на показники середньодобового, середньоднівного і середньо-нічного САТ і ДАТ. Моксонідін здійснює сприятливий вплив на добовий профіль САТ у хворих ХКХ з метаболічними змінами, зменшуючи кількість пацієнтів з недостатнім зниженням АТ в нічний час (*non-dipper*) і збільшуючи кількість пацієнтів з адекватним зниженням АТ в нічний час (*dipper*). Моксонідін зменшує величину і швидкість ранкового підйому АТ, що робить його перспективним препаратом для профілактики церебральних і кардіальних ускладнень артеріальної гіпертензії в передопераційному періоді.

Ключові слова: моксонідін, еналаприл, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, хронічний калькульозний холецистит, добове моніторування АТ.

THE ASSESSMENT OF INFLUENCE OF MOXONIDIN AND ENALAPRIL ON DAY PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS AND METABOLIC SYNDROME IN PREOPERATION PERIOD

Y.V. Artemov, M.Y. Plastun, V.N. Zorin

It was found, that moxonidin and enalapril have equal effect on parameters of both office systolic and diastolic arterial pressures, and mean day, mean diurnal, and mean nocturnal systolic and diastolic arterial pressures. Moxonidin has shown favourable effect on daily profile of systolic arterial pressure in patients with chronic calculous cholecystitis with metabolic changes, decreasing the number of patients with insufficient reduction of arterial pressure at night (*non-dipper*) and increasing the number of patients with adequate reduction of arterial pressure at night (*dipper*). Moxonidin decreases the range and speed of morning elevations of arterial pressure, which makes it promising medicine for prophylaxis of cerebral and cardiac complications of arterial hypertension in preoperation period.

Key words: moxonidin, enalapril, arterial hypertension, metabolic syndrome, chronic calculous cholecystitis, 24-hour monitoring of arterial pressure.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. Вариабельность сердечного ритма и ее взаимосвязь с функциональным состоянием миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью / Е.Н. Амосова, М.П. Бойчак, Л.Л. Сидорова // Серце і судини. – 2003. – № 4. – С. 88-95.
2. Гапон Л.И. Оценка влияния физиотенза (моксонидина) по сравнению с эналаприлом на суточный профиль АД и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертонией с метаболическими изменениями / Л.И. Гапон // Российский кардиологический журнал. – 2002. – № 3. – С. 51-54.
3. Клиническое значение суточного мониторирования АД для выбора тактики лечения больных артериальной гипертонией. / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.М. Терещенко и др. // Кардиология. – 1997. – № 9. – С. 98-104.
4. Мильто А.С. Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. / А.С. Мильто, В.В. Толкачева, Ж.Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – № 10(4). – С. 68-73.
5. Изучение метаболических эффектов моксонидина у больных с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа. / Д.В. Небиеридзе, А.Н. Бритов, О.В. Щекина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 2 (28). – С. 44-46.
6. Ольбинская Л.И. Анализ суточных профилей «двойного произведения» в оценке эффективности и безопасности антигипертензивных лекарств. / Л.И. Ольбинская, Б.А. Хапаев // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 4(24). – С.52-55.
7. О взаимосвязи избыточной массы тела, артериальной гипертонии и нарушенной толерантности к глюкозе. / Т.В. Петрова, Р.И. Стрюк, Н.П. Бобровницкий и др. // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 30-33.
8. Сіренко Ю.М. Рівень артеріального тиску та методи його контролю при призначенні антигіпертензивної терапії / Ю.М. Сіренко, В.М. Рековець, Г.Д. Радченко, О.С. Гур'єва // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 2. – С. 9-13.
9. Prognostic value of 24-hour pressure variability. / A. Fratolla, G. Parati, C. Cuspidi et al. // J. Hypertens. – 1993. – Vol. 11. – P. 1133-1137.
10. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability and severity of target-organ damage in hypertension. / G. Parati, O. Pompidossi, E. Albini et al. // J. Hypertens. – 1987. – Vol. 5. – P. 93-98.
11. Schillaci J. Blood pressure rise and ischemic stroke / J. Schillaci, P. Vendecchia, J. Benernio, C. Porcellati // Lancet. – 1995. – Vol. 346. – P. 1366-1367.

Стаття надійшла 24.02.2011