

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ X

Профессор В.И. ЦЕЛУЙКО, О.В. РАДЧЕНКО

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Показано положительное влияние моксонидина и его комбинаций на углеводный обмен и некоторые показатели липидного обмена, активность ангиотензинпревращающего фермента у лиц с метаболическим синдромом X. Установлено корригирующее воздействие препарата на вариабельность сердечного ритма и автономный баланс вегетативной нервной системы больных.

В последнее время внимание исследователей привлекают нарушения углеводного обмена как фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС). Известно, что многие пациенты одновременно страдают артериальной гипертензией (АГ), ожирением, дислипидемией и инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) или нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Указанные патологические процессы являются факторами риска развития атеросклероза, который при сочетании нескольких из них многократно возрастает. Хотя частое сочетание упомянутых факторов риска давно отмечалось многими авторами, в том числе такими выдающимися русскими клиницистами, как Г.Ф. Ланг, Л.Л. Мясников, Р.М. Тареев, долгое время возможная причинно-следственная связь между ними нередко игнорировалась. И только в последнее десятилетие интенсивно развивалась концепция, согласно которой сочетание названных выше факторов риска атеросклероза является не случайностью, а проявлением общего для них метаболического нарушения — повышения резистентности тканей к инсулину [1].

В 1988 г. G. Reaven выдвинул гипотезу, в соответствии с которой резистентность к инсулину, абдоминальное ожирение, АГ, атерогенная дислипидемия и ИБС служат проявлением одного патологического состояния, которое он предложил назвать синдромом X [2]. В связи с тем что сочетание основных компонентов — составляющих синдрома X способствует прогрессированию атеросклероза, значительно повышая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, N.M. Kaplan в 1989 г. ввел понятие «смертельный квартет» [3]. У людей с избыточной массой риск развития перечисленных выше заболеваний значительно превосходит таковой у лиц с нормальной массой тела [4].

Очевидно, метаболический синдром X (МСХ) нельзя считать некой замкнутой системой, поскольку только за последние 10 лет выявлено несколько новых его компонентов — повышение содержания уровня плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) малых размеров, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена I подтипа (ИАП-I), увеличение активности VII фактора свертывания крови (проконвертина), микроальбуминурию, снижение плазменного уровня глобулина, связывающего половые гормоны, постпрандиальную липемию [5]. Факторы риска при МСХ переплетаются в конгломерате, который R. de Fronzo справедливо назвал «сложной метаболической сетью, или паутиной» [6].

Под термином МСХ понимают комплекс клинико-гемодинамических и биохимических нарушений, в основе которых лежит тканевая инсулинорезистентность (ИР) и последующая компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). Основными клиническими проявлениями МСХ являются: ожирение (преимущественно по висцеральному типу), НТГ или ИНСД, дислипидемия, преимущественно гипертриглицеридемия (ГТГ), и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)) и АГ [5].

Диагноз МСХ в классическом варианте ставится при выявлении у обследуемого пациента всех его четырех компонентов. Разумеется, у некоторых больных не все компоненты из описанных в составе МСХ встречаются одновременно. Наиболее ранними проявлениями являются дислипидемия (ДЛП) и АГ. Нарушения, объединенные рамками МСХ, длительное время протекают бессимптомно, нередко начинают формироваться в юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации ИНСД, АГ и атеросклеротического поражения сосудов [5].

Однако как повышение АД, так и ОЖ, ДЛП и их сочетания могут рассматриваться как компоненты МСХ по его определению только тогда, когда они являются у больного, имеющего признаки ИР. Если нет признаков ИР, нет и оснований для диагноза МСХ, а следовательно, для оценки этих нарушений как его компонентов. По данным литературы, среди больных с МСХ смертность от ИБС в 2–3 раза выше, чем в общей популяции. В западных странах среди населения старше 30 лет распространенность МСХ составляет 10–20%. В возрасте старше 60 лет доля лиц с МС составляет 42–43,5% населения [5]. Поэтому ранняя диагностика МСХ — это в первую очередь профилактика, предупреждение или отсрочка манифестации ИНСД и атеросклеротических сосудистых заболеваний.

Для диагностики МСХ экспертами Национального института здоровья США [7] были разработаны рабочие критерии: величина окружности талии как маркер абдоминально-висцерального ожирения при показателях более 102 см у мужчин и более 89 см у женщин; уровень ТГ более 1,69 ммоль/л; уровень ХС ЛПВП менее 1,29 ммоль/л для женщин и менее 1,04 ммоль/л для мужчин; систолическое АД более 135 мм рт. ст. и/или диастолическое АД более 85 мм рт. ст.; уровень глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л. Диагноз МСХ устанавливается при наличии трех или более указанных признаков. Эти кри-

терапии не требуют проведения глюкозотолерантного теста, определения уровня инсулина и отвечают клиническим нуждам.

Лечение МСХ носит симптоматический характер и направлено на нормализацию АД, борьбу с ожирением, коррекцию липидного обмена, устранение ИР и ГИ. Наличие АГ у больных с МСХ обуславливает необходимость назначения антигипертензивной терапии, которая должна не только обеспечить коррекцию АД, но и не усугублять других, уже возникших метаболических нарушений [8]. При выборе методов терапии у лиц с МСХ необходимо учитывать все аспекты фармакологического действия препаратов [9], в частности, наряду со стандартными требованиями эффективности и переносимости антигипертензивных препаратов существуют специальные требования к препаратам, применяемым при нарушении НТГ или ИНСД [10]: они должны оказывать положительное (или нейтральное) действие на уровень гликемии, чувствительность тканей к инсулину, показатели липидного обмена и не оказывать влияния на клинические (симптоадренальные) проявления гипогликемии.

Целью нашего исследования было сравнительное изучение гипотензивного действия современного препарата — агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина при монотерапии и в комбинациях с бетаксололом и индапамидом, а также изучение влияния указанной терапии на показатели липидного и углеводного обмена, агрегационные свойства тромбоцитов и оценка влияния моксонидина на вариабельность ритма сердца (ВРС).

Обследовано 86 больных с МСХ — 58 мужчин и 28 женщин в возрасте от 24 до 70 лет (в среднем $53,2 \pm 1,59$). МСХ диагностировали при наличии основных критериев синдрома [5].

Проводили лабораторные исследования — определение уровня глюкозы натощак или, при необходимости, после нагрузки глюкозой (исходя из расчета 1 г на 1 кг массы тела); агрегации тромбоцитов под воздействием индукторов агрегации (АДФ, адреналин); биохимические исследования — ферментативное определение показателей липидного обмена: общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ЛПВП, определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) иммуноферментным методом. Активность АПФ определяли спектрофотометрическим методом [11]. Индекс чувствительности к инсулину рассчитывали как отношение глюкоза крови натощак / ИРИ натощак [12].

Для оценки эффективности антигипертензивной терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД). Анализировали следующие параметры: среднесуточное (САД_{ср}, ДАД_{ср}), среднее дневное (САД_{дн}, ДАД_{дн}), среднее ночное (САД_{ноч}, ДАД_{ноч}) значения систолического и диастолического АД, стандартное отклонение АД (STD, %), суточные индексы АД (СИ САД, СИ ДАД), индексы времени (ИВ САД, ИВ ДАД) и площади (ИП САД, ИП ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), пульсовое АД (ПАД). Мониторирование проводили до начала терапии и через 28–30 дней ее применения.

Исследование показателей ВРС проводилось с помощью прибора Cardiotens («Meditech», Венгрия). В течение 24 ч до исследования исключалось употребление кофе, алкоголя, препаратов, влияющих на показатели ВРС. Мониторирование проводилось в течение суток. Поскольку многие из величин, получаемых при анализе ВРС, тесно коррелируют с другими, оценивались следующие временные показатели [13]: 1) стандартное отклонение от средней длительности интервалов RR (SDRR); 2) триангулярный индекс (HRVti) — для оценки общей ВРС. Кроме того, оценивались спектральные показатели ВРС: общая мощность вариационного спектра (TP); мощность спектра в области низких (LF) и высоких (HF) частот; отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF).

Пациентов с нарушением синоаурикулярной или атриовентрикулярной проводимости, отсутствием устойчивого синусового ритма, сердечной недостаточностью (СН IIБ–III ст., III–IV ф. кл. НУНА) и тяжелыми сопутствующими заболеваниями в исследование не включали.

Больные с МСХ в зависимости от характера терапии были распределены на три группы: 1-я — 29 пациентов, принимавших моксонидин (физиотенз, фирма «Solvey», Германия) в суточной дозе 0,4–0,8 мг, (средняя доза $0,46 \pm 0,02$); 2-я группа — 29 пациентов, принимавших моксонидин в суточной дозе 0,4–0,8 мг (средняя доза $0,44 \pm 0,03$) в комбинации с бетаксололом (локрен, фирма «Sanofi», Франция) в суточной дозе 10–20 мг (средняя доза $18,5 \pm 0,8$); 3-я группа — 28 человек, принимавших моксонидин 0,4–0,8 мг/сут ($0,44 \pm 0,02$) в комбинации с индапамидом (арифон-ретард, фирма «Servier», Франция) в дозе 1,5 мг/сут.

Проведение СМАД в начале исследования позволило выявить у больных с МСХ повышение АД преимущественно в ночные часы: non-dipper — у 42 (48,84%); night-peaker — у 15 (17,44); dipper — у 29 человек (33,72%). В динамике проводимой терапии наряду с улучшением субъективного состояния изменились некоторые показатели СМАД (табл. 1).

Во всех группах отмечено достоверное снижение АД, однако применение комбинированной терапии приводило к достоверно более значительному снижению АД, чем использование монотерапии. При этом в группах с использованием комбинированной терапии наблюдался сопоставимый антигипертензивный эффект. Проводимая терапия оказывала положительное влияние на показатели, отражающие «нагрузку миокарда давлением» — ИВ и ИП.

В литературе имеются сведения о том, что существует достоверная взаимосвязь между сердечно-сосудистой заболеваемостью и характером суточного профиля АД у пациентов с «мягкой» и умеренной АГ [14, 15]. При этом характер суточного профиля АД является независимым фактором риска развития гипертрофии левого желудочка, инсульта, инфаркта миокарда [16], а относительный риск смерти от сердечно-сосудистых катастроф в группе, где ночного снижения АД не происходило, выше, чем у больных с «типичным» профилем АД [5, 10]. При этом установлено, что

Изменения показателей СМАД у пациентов с метаболическим синдромом Х под влиянием антигипертензивной терапии

Показатели СМАД	Группы обследованных					
	1-я, n = 29		2-я, n = 29		3-я, n = 28	
	абс. число	Δ, %	абс. число	Δ, %	абс. число	Δ, %
САД, мм. рт. ст.:						
ср	-14,5±2,8***	-9,3	-23,8±2,4*** ^	-15,3	-22,8±2,0*** ^	-14,5
дн	-14,3±2,5***	-9,0	-21,4±2,3*** ^	-13,5	-21,6±1,7*** ^	-13,6
ноч	-15,8±2,5***	-10,7	-25,1±2,2*** ^	-17	-22,9±2,3*** ^	-15,5
ДАД, мм. рт. ст.:						
ср	-9,1±1,6**	-10	-13,5±1,4*** ^	-14,8	-13,3±1,3*** ^	-14,6
дн	-9,6±2,6**	-10,1	-13,7±2,5***	-14,5	-13,4±2,7**	-14,1
ноч	-10±1,7**	-11,1	-13,5±1,8***	-15,1	-13,2±2,0**	-14,8
STD, % САД:						
ср	-2,0±0,9**	-12,5	-2,6±0,8**	-16,2	-2,4±0,7**	-15,0
дн	-2,1±0,4*	-12,8	-3,6±0,5** ^ °	-22	-1,8±0,6**	-11,0
ноч	-1,2±0,2	-8,6	-1,5±0,2	-10,7	-3,0±0,9* ^ •	-21,4
STD, % ДАД:						
ср	-0,45±0,3	-3,9	-0,8±0,4	-6,7	-1,7±0,8*	-14,1
дн	-0,32±0,2	-2,5	-0,6±0,4	-4,7	-1,7±0,7*	-13,3
ноч	-0,5±0,3	-5	-0,95±0,5	-9,5	-0,8±0,6	-8,0
СИ:						
САД	+4,4±1,3**	+68,7	+5,5±1,3**	+84,6	+5,1±0,9**	+78,1
ДАД	+4,6±1,5*	+50,3	+6,2±1,8*	+67,3	+6,0±1,4*	+65,2
ИБ:						
САДср	-26,1±3,7**	-32	-39,5±4,1*** ^	-47,7	-39,0±4,5*** ^	-46,8
ДАДср	-26,7±2,8**	-36,5	-40,4±3,3*** ^	-55,2	-37,4±4,0*** ^	-51,1
ИП:						
САДср	-301,1±20,7***	-55,1	-414,8±29,8*** ^^	-75,9	-396,8±27,0*** ^^	-72,6
ДАДср	-82,5±11,2***	-42,5	-118,1±17,3***	-60,8	-116,1±21,3***	-59,9
ПАДср	-6,1±1,3**	-8,6	-7,6±1,9**	-12	-8,4±2,1**	-13,3
ЧССср	-2,26±0,5	-3,1	-9,4±1,2**	-13,3	-3,9±0,9	-5,5

Примечание. Звездочками отмечена динамика достоверности различий между группами до и после лечения: ^ p < 0,05 – с 1-й группой; p < 0,05 – со 2-й; • p < 0,05 – с 3-й.

чрезмерное снижение АД в ночное время значительно повышает частоту ишемических осложнений [17].

Проведенное нами исследование позволило установить способность моксонидина нормализовать суточный профиль АД (СИ САД, СИ ДАД) как при монотерапии, так и при использовании в комбинации с другими препаратами (табл. 1).

На фоне проводимой терапии число пациентов с суточным профилем АД типа dipper увеличилось до 52 (60,5%), тип non-dipper выявлен у 28 (32,5%) и тип night-peaker – у 6 (7%) пациентов.

При изучении влияния терапии на интегральный показатель (STD) вариабельности АД, повышенный уровень которого является неблагоприятным прогностическим признаком – предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф, было выявлено, что монотерапия моксонидином оказывала достоверное положительное влияние на дневную вариабельность АД, однако наиболее эффективной в отношении нормализации вариабельности САД в дневное время оказалась комбинация моксонидина и бетаксолола, а комбинированная терапия моксонидином и индапамидом была более эффективна по влиянию на ночную вариабельность АД (STD САДноч).

Анализ динамики ПАД на фоне терапии позволил установить достоверное снижение этого показателя во всех исследуемых группах. Анализируя влияние терапии на ЧСС, достоверное снижение последней отметили только во 2-й группе, что было обусловлено применением в этой группе β-адреноблокатора бетаксолола. У пациентов других групп различия показателей не достигли критерия достоверности.

Как было показано в наших предыдущих работах [18], у больных с МСХ на фоне снижения спектральных компонентов (LF, HF) повышено значение отношения LF/HF, указывающее на дисбаланс системы с преобладанием влияния симпатического звена, а также снижены общая мощность спектра (TP) и показатели, характеризующие общую вариабельность сердечного ритма (SDRR, HRVti).

При повторном мониторинговании (табл. 2) зарегистрировано достоверное повышение показателя SDRR за весь период на 21,3% и в ночное время на 18,3%, увеличился также триангулярный индекс за все время суток на 17,6% и в ночное время на 18,7%. Отмечено снижение активности симпатической части вегетативной нервной системы, что проявлялось достоверным снижением LF в дневное время на 21%.

Таблица 2

Показатели вариабельности ритма сердца в динамике терапии моксонидином

Показатели	До лечения, М±m	После лечения, М±m
LF:		
все	569,6±68,3	487,6±73,1*
дн	467,4±66,1	369,3±56,1
ноч	788,6±102,4	719,7±132,9
HF:		
все	304,1±79,6	322,5±91,8
дн	241,2±72,5	269,1±47,9
ноч	420,7±85,9	552,7±113,1*
LF/HF все	2,5±0,3	1,6±0,1*
TP:		
все	2500,2±214,3	2993,2±285,4*
дн	2275,8±234,1	2290,5±227,9
ноч	3344,6±448,04	4448,5±466,0*
SDRR:		
все	131,1±8,3	159,0±8,7*
дн	126,3±7,1	154,8±12,9
ноч	97,3±5,7	115,1±6,5*
HRVti:		
все	32,3±2,5	38±2,8*
дн	32,0±2,4	36,1±2,4
ноч	24,5±2,2	29,1±2,3*

Примечание. * p < 0,05 — достоверность различий между группами до и после лечения. То же в табл. 3.

Достоверно повышалась активность парасимпатического отдела в ночное время (мощность высокочастотного компонента HF увеличилась на 31,4%), что приводило к нормализации у большинства обследованных пациентов симпатико-парасимпатического баланса (отношение LF/HF снизилось как в дневной, так и в ночной периоды в целом за все время суток на 36%) и к увеличению общей мощности спектра TP. Положительная динамика показателей ВРС на фоне лечения моксонидином свидетельствует о корректирующем влиянии препарата на автономный дисбаланс регуляции сердечной деятельности.

Нами были изучены также метаболические эффекты проводимой терапии. При этом только во 2-й группе определялось достоверное снижение общего ХС на 11,2%. Достоверно значимого влияния на уровень ЛПВП в группах не наблюдалось. Отмечалось снижение коэффициента атерогенности во всех группах, но достоверным оно было в 3-й группе (25,5%). Уровень ТГ достоверно снизился только у пациентов 2-й группы (на 24%), в других группах эта динамика была менее выражена (в 1-й группе уровень ТГ снизился на 16, в 3-й — на 15,3%). У больных 3-й группы достоверно снизился уровень ХС ЛПНП (на 21,4%).

При изучении динамики углеводного обмена было установлено достоверное снижение уровня глюкозы натощак во всех группах (в 1-й — на 11,7; во 2-й — на 22,7; в 3-й — на 11,2%). Определялось также достоверное снижение уровня ИРИ натощак во всех группах: в режиме монотерапии — на 21,5; комбинированной терапии с бетаксололом — на 25,5; с индапамидом — на 21,3%. Отмечено и достоверное повышение индекса чувствительности к инсулину: в 1-й группе — на 20,8; во 2-й — на 21,7; в 3-й — на 18,5%.

В дальнейшем для более детального проведения исследования больные в группах были распределены в зависимости от степени компенсации ИР (табл. 3). В одну группу вошли лица с компенсированной ГИ (уровень глюкозы натощак и после нагрузочного теста оставался в норме), в другую — больные с повышенным уровнем ИРИ и НТГ или ИНСД. При этом выяснилось, что в группах с ГИ и НТГ или ИНСД был достоверно выше уровень ИРИ натощак по сравнению с лицами без нарушения уровня гликемии. Согласно полученным данным при монотерапии моксонидином имеет место практически равнозначное снижение уровня инсулина в этих группах.

Комбинированная терапия обуславливала более значимое снижение уровня инсулина в группе лиц с ГИ и нарушением уровня гликемии (НТГ или ИНСД), при этом комбинация с бетаксололом способствовала достоверному снижению этого показателя на 32,4%, а с индапамидом — на 26,8%. В группе больных с ГИ без нарушения уровня гликемии определялось менее выраженное снижение: так, в группе с примене-

Таблица 3

Динамика показателей углеводного обмена под влиянием терапии в зависимости от компенсации ГИ у пациентов с метаболическим синдромом X

Тип нарушений		1-я группа			2-я группа			3-я группа		
		до лечения	после лечения	n=14, %	до лечения	после лечения	n=15, %	до лечения	после лечения	n=15, %
ГИ без нарушения уровня гликемии	И	19,2±1,2	15,2±0,9*	20,8	19,4±2,5	16,8±1,9	13,4	17,2±2,3	15,8±2,1	8,1
	Г/И	0,25±0,02	0,32±0,03*	26,8	0,25±0,02	0,28±0,02	12	0,29±0,02	0,32±0,03	10,3
				n=10, %			n=12, %			n=12, %
ГИ с НТГ или ИНСД	И	25,9±1,1	21,0±1,8*	18,9	34,9±4,4	23,6±2,4*	32,4	24,7±1,8	18,0±1,6*	26,8
	Г/И	0,23±0,02	0,26±0,03	13	0,21±0,02	0,28±0,03*	33,3	0,23±0,02	0,29±0,02*	26,1

Примечание. И — инсулин натощак, МкЕД/мл; Г/И — индекс чувствительности к инсулину; Г — глюкоза натощак, ммоль/л.

нием моксонидина и бетаксолола уровень инсулина снизился на 13,4%, а в комбинации с индапамидом — на 8,1%. Таким образом, чем больше выражена ГИ, тем значительнее снижается уровень инсулина.

Больные с ИНСД без ГИ, у которых определялась «псевдонормализация» функции поджелудочной железы с «повышением индекса чувствительности к инсулину», были исключены из общего числа, и ввиду немногочисленности данной группы (12 человек) произведен обобщенный анализ результатов терапии. При этом были отмечены тенденция к повышению на фоне лечения уровня ИРИ натощак на 10,6% (с $13,0 \pm 2,1$ до $14,4 \pm 2,3$; $p > 0,05$) и достоверное снижение уровня глюкозы натощак на 13,9% (с $9,9 \pm 0,6$ до $8,52 \pm 0,6$; $p > 0,05$). Тенденцию к повышению уровня ИРИ натощак в этом случае, по-видимому, можно объяснить стимуляцией моксонидином I_1 имидазолиновых рецепторов (I_1IR) поджелудочной железы, что приводит к увеличению секреции инсулина в ответ на повышенный уровень глюкозы в крови.

Надо полагать, такое влияние терапии с моксонидином на углеводный обмен связано с тем, что эндогенным лигандом I_1IR является агматин-декарбоксилированная форма аминокислоты аргинин. В эксперименте установлен отчетливый гипотензивный и метаболический (снижение гликемии) эффекты агматина. Последний оказывает инсулиноподобное действие. На фоне внутривенного введения агматина повышаются захват глюкозы клетками и содержание в них гликогена, при этом продукция лактата снижается [19]. Действительно, многими авторами показано, что лечение моксонидином приводит к достоверному снижению уровня гликемии, особенно при выраженной ИР [20]. В ряде работ [21, 22] получены также подробные данные о том, что селективные агонисты I_1IR , благоприятно влияя на ИР у пациентов с ИНСД и метаболическим синдромом, снижают уровень гликемии натощак, улучшают профиль толерантности к глюкозе, снижают уровень инсулина в крови. Кроме того, продемонстрировано статистически значимое повышение индекса чувствительности к инсулину (по данным гиперинсулинемического эугликемического клемп-теста) у ИР

больных сахарным диабетом легкой степени тяжести и ожирением, а также отмечено снижение уровня глюкозы и инсулина, определяемых натощак, тогда как значение данных параметров в группе плацебо не изменилось [23].

При изучении динамики активности АПФ под влиянием терапии нами было установлено, что в группе с применением монотерапии активность АПФ снизилась на 23,2% (с $39,7 \pm 2,6$ до $30,5 \pm 2,1$; $p < 0,01$); при использовании комбинации моксонидина и бетаксолола — на 24,6% (с $37,0 \pm 2,7$ до $27,9 \pm 2,3$; $p < 0,01$); моксонидина и индапамида — на 20,1% (с $38,2 \pm 3,0$ до $30,5 \pm 2,0$; $p < 0,01$).

Метаболические и другие нарушения, характерные для МСХ, обуславливают изменения в системе гемостаза. При анализе воздействия терапии на агрегационные свойства тромбоцитов выявлено достоверное снижение степени повышенной АДФ — индуцированной агрегации в 1-й группе на 23,7; во 2-й — на 18 ($p < 0,05$); в 3-й — на 13,3% ($p > 0,05$).

Таким образом, более выраженный гипотензивный эффект оказывала комбинированная терапия, причем комбинация моксонидина и бетаксолола была наиболее эффективна в отношении снижения дневной, а комбинация с индапамидом — ночной вариабельности САД. Под действием моксонидина отмечено увеличение общей ВРС и корригирующее влияние на автономный дисбаланс (снижение LF компонента за сутки и в дневное время, повышение HF компонента в ночное время, увеличение общей мощности спектра за сутки и в ночное время). Все схемы терапии способствовали достоверному снижению активности АПФ, снижению уровня глюкозы и инсулина натощак, повышению чувствительности тканей к инсулину, при этом чем больше выражена исходная ГИ, тем более значимо снижение инсулина на фоне лечения. Комбинированная терапия моксонидином и бетаксололом приводила к достоверному снижению уровня общего ХС и ТГ в крови, терапия моксонидином и индапамидом — к снижению уровня ХС ЛПНП. Моксонидин как в монотерапии, так и в комбинации с бетаксололом достоверно снижал АДФ — индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Литература

1. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X // Кардиол.— 1998.— № 6.— С. 71–81.
2. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabet.— 1988.— № 37.— P. 1595–1607.
3. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // Arch. Intern. Med.— 1989.— № 149.— P. 1514–1520.
4. Kannel W. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension // J. Hum. Hypertens.— 2000.— № 14 (2).— P. 83–90.
5. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром X.— Харьков: Гриф, 2002.— 247 с.
6. De Fronzo R., Ferranini E. Insulin resistance: a multifasetid syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease// Diabet. Care.— 1991.— № 14.— P. 173–194.
7. 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.— Vol. 285 (19).— P. 2486–2497.
8. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Напалков Д.А. Метаболический синдром с точки зрения кардиолога: диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы лечения // Кардиол.— 2002.— № 12.— С. 91–97.
9. Руз Д. Гипотензивная терапия при диабете // Диабетол.— 1995.— № 2.— С. 19–20.
10. Метелица В.И. Жизненно важные антигипертензивные лекарственные средства // Кардиол.— 1995.— № 7.— С. 69–84.

11. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Экспресс - метод определения активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови // Клин. лаб. диагност.— 1998.— № 1.— С. 11–13.
12. Caro F. Insulin resistance in obese nonobese men // J. Clin. Endocrin. Metab.— 1991.— № 73.— P. 691–695.
13. Camm A.J. Risk stratification following myocardial infarction: heart rate variability and other risk factors // Heart rate variability Armonk / Eds. M. Malik, A.J. Camm.— N. Y.: Futura Publishing Co, 1995.— P. 369–392.
14. Анализ показателей амбулаторного мониторинга у больных артериальной гипертензией / М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов, Г.А. Семенчук и др. // Тер. арх.— 1997.— №1.— С. 35–38.
15. Ambulatory blood pressure monitoring and circadian variation of cardiovascular disease; clinical and research application / H.J. Purcel, S.R. Gibbs, A.S. Coats et al. // Int. J. Cardiol.— 1992.— Vol. 36.— P. 135–149.
16. White W.B., Dey H.M., Shulman P. Assessment of the dialy pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild to moderate hypertension // Am. Heart J.— 1989.— Vol. 113.— P.782.
17. Blood Pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment / G. Parati, I. Ulian, C. Lantussiu et al. //J. Hypertens.— 1995.— Vol.4.— P. 5–11.
18. Радченко О.В., Целуйко В.И., Ляшенко А.В. Вариабельность сердечного ритма у больных с метаболическим синдромом X // Екс. і клін. мед.— 2004.— № 1.— С. 118–121.
19. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism: an integrate approach to-towards pathophysiological mechanism in cardiovascular metabolic disorders / E.C. Kaan, R. Bruckner, P. Frohly et al. // Cardiovasc. Risk Factors.— 1995.— Vol. 5 (suppl. 1).— P. S19–S27.
20. Моксонидин (физиотенз) корректирует комплекс факторов риска атеросклеротических заболеваний при метаболическом синдроме / Н.В. Перова, А.М. Олферьев, М.И. Мамедов и др. // Клин. фарм. тер.— 2001.— №10 (3).— С. 22–25.
21. Лутай М., Лысенко А. Новый класс антигипертензивных препаратов: физиотенз (моксонидин) — агонист Γ^1 -имидазолиновых рецепторов // Ліки України.— 2002.— № 4.— С. 40–43.
22. Prichard B.N., Graham B.R., Owens C.W. Moxonidine: a new antiadrenergic antihypertensive agent // J. Hypertens.— 1999.— Vol. 17 (suppl. 3).— P. 41–45.
23. Little W.C., Downes Th.R. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance// Prog. Cardiovasc. Dis.— 1990.— Vol. 32.— P. 273–290.

Поступила 04.11.2004

THE EFFICACY OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN X-METABOLIC SYNDROME

V.I. Tseluiko, O.V. Radchenko

S u m m a r y

Positive influence of Moxonidine and its combinations on carbohydrate and some parameters of lipid metabolism as well as activity of angiotensin-converting enzyme were shown. Correcting effect of the drug on the cardiac rhythm variability and autonomic balance of the vegetative nervous system was established.