

ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МОКСОНИДИНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Щекина О.В., Перова Н.В., Винницкая Н.Л., Оганов Р.Г.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ.

Резюме

Изучались метаболические эффекты моксонидина (цинта) у 15 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АД в пределах 140-179/90-109 мм.рт.ст., согласно рекомендациям ВОЗ и МОГ 1999г.), сочетающейся с компенсированным сахарным диабетом 2 типа. Установлено, что через 3 месяца лечения препаратом (титрование дозы от 0,2 мг до 0,6 мг) произошло достоверное снижение уровней инсулина и глюкозы в крови, определенных через 2 часа после стандартного завтрака (эквивалент теста толерантности к глюкозе). Так, средний уровень глюкозы до лечения составил $9,28 \pm 0,62$ ммоль/л, а после лечения – $8,44 \pm 0,51$ ммоль/л ($p < 0,04$). Соответствующие цифры для содержания инсулина в крови равны $26,78 \pm 3,68$ мкЕ/мл и $21,38 \pm 2,16$ мкЕД/мл ($p < 0,02$). Указанные результаты свидетельствуют об улучшении чувствительности тканей к инсулину, поскольку для поддержания более низкого, чем до лечения, уровня глюкозы после лечения цинтом требуется меньшее количество инсулина. Кроме того, в результате лечения пациентов цинтом произошло увеличение содержания ХС в липопротеидах высокой плотности. На основании результатов исследования сделано заключение о благоприятных метаболических эффектах цинта и о целесообразности применения указанного препарата в качестве антигипертензивного средства у больных с АГ и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, моксонидин.

Сочетание сахарного диабета с артериальной гипертензией (АГ) существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и является одним из безусловных показаний для медикаментозной антигипертензивной терапии. По данным Фремингемского исследования при любом уровне артериального давления (АД) риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 2 раза при наличии сахарного диабета [3]. При этом в основе большинства случаев смерти лежат макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульты мозга). Наиболее часто у лиц с АГ развивается сахарный диабет 2 типа. Предположительно АГ и нарушение углеводного обмена патогенетически взаимосвязаны и являются следствием инсулинорезистентности и связанной с ней гиперинсулинемии [4].

Однако существуют трудности при выборе антигипертензивного препарата при сопутствующем сахарном диабете. В идеале такой препарат не только должен обладать хорошим антигипертензивным эффектом, но и быть, как минимум, метаболически нейтральным, т.е. не ухудшать инсулинорезистентность, не оказывать неблагоприятного влияния на липидный профиль. Неселективные бета-блокаторы и тиазидные диуретики оказывают неблагоприятное воздействие на углеводный и липидный профиль. Бета-блокаторы могут также потенциально маскировать симптомы гипогликемии. Целесообразность применения антагонистов кальция при сахарном диабете требует подтверждения. Более того, есть данные о том, что нифедипин вызывает гипергликемию [5]. Что касается ингибиторов АПФ, то имеется много данных об их эффективности при сахарном диабете, однако они противопоказаны при двухстороннем стенозе почечных артерий. Иногда ингибиторы АПФ вызывают гипогликемию у пациентов принимающих пероральные антидиабетические препараты [6].

В связи с вышеизложенным большой интерес представляет новый класс препаратов - агонисты имидазолиновых

рецепторов, которые не только снижают симпатическую активность и АД, но и положительно влияют на резистентность к инсулину и обмен глюкозы [7]. Первым представителем этого класса препаратов является моксонидин (цинт). Имидазолиновые рецепторы локализованы в вентролатеральной части рострального отдела ствола мозга, которая является центром регуляции артериального давления. Установлено, что центральный механизм снижения АД связан с активацией имидазолиновых рецепторов, ведущей к понижению активности симпатической нервной системы через угнетение синтеза норадреналина.

Целью нашего исследования явилось изучение гипотензивного и метаболического эффекта цинта у лиц с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, сочетающейся с сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

В открытое несравнительное исследование были включены 15 пациентов с мягкой или умеренной АГ (АД в пределах 140-179/90-109 мм рт.ст., согласно рекомендациям ВОЗ и МОГ 1999 г.), сочетающейся с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Возраст больных колебался от 41 до 61 г, а длительность гипертензии была около 5 лет. У всех больных СД был компенсирован (суточная аглюкозурия, гликемия натощак ниже 7,8 ммоль/л, после стандартного завтрака ниже 10 ммоль/л). Более того, ни диета, ни доза сахароснижающих препаратов (препараты сульфанилмочевины) в течение 3-х последних месяцев до включения в исследование и во время его проведения не менялись. И, наконец, для объективной оценки компенсации СД проводилось определение содержания гликированного гемоглобина как до начала исследования, так и после его завершения.

За неделю до начала исследования все гипотензивные препараты были отменены (отмывочный период). Целью антигипертензивной терапии являлось достижение оптимальных для данной категории пациентов цифр АД – 130/85

мм.рт.ст. и ниже [8], расценивавшееся как отличный эффект. Снижение диастолического АД как минимум на 10 мм.рт.ст. расценивался как хороший эффект. Лечение пациентов начиналось с дозы 0,2 мг цинта на один прием в сутки. Если указанный уровень АД не достигался, то в процессе исследования, продолжавшегося 3 месяца, доза препарата увеличивалась с максимумом 0,6 мг в сутки. При определении конкретной дозировки и кратности приема в расчет брались также цифры АД, полученные в результате самоизмерения его пациентом, которое они проводили по нашей рекомендации. Метаболические эффекты цинта определялись по динамике липидного спектра и содержанию глюкозы и инсулина в крови. С этой целью проводилось определение в плазме крови до начала исследования и после его завершения следующих параметров: общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), сахара и инсулина как натощак, так и спустя 2 часа после стандартного завтрака (эквивалент теста толерантности к глюкозе). Уровень ХС и ТГ определялся энзиматически с помощью наборов фирмы Randox на автоанализаторе Centrifucem -600 а содержание ХС ЛПВП - на том же анализаторе после осаждения из сыворотки апо-В-содержащих липопротеидов низкой и очень низкой плотности фосфовольфрамовой кислотой. Содержание глюкозы в капиллярной крови натощак и через 120 минут после стандартного завтрака определяли глюкозооксидазным экспресс-анализом. Содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке крови натощак и спустя 120 минут после стандартного завтрака определялось с помощью стандартных радиоиммунологических наборов. С целью оценки переносимости препарата постоянно регистрировались все его побочные эффекты. Безопасность препарата определялась по динамике клинического и биохимического анализа крови (общий анализ крови, АСТ, АЛТ).

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты исследования

В результате 3-х месячного лечения пациентов цинтом произошло достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД (рис.1). Систолическое АД снизилось в среднем на 19,6 мм рт.ст. ($153,6 \pm 2,83$ мм рт.ст. до лечения и $134,0 \pm 4,11$ мм рт.ст. после лечения, $p < 0,01$), а диастолическое АД – на 9,9 мм рт.ст. ($94,1 \pm 3,69$ мм рт.ст. до лечения и $84,2 \pm 1,94$ мм рт.ст. после лечения, $p < 0,001$). Целевой уровень АД был достигнут у 6 пациентов (40%). Еще у 4-х пациентов (26%) удалось достичь снижения диастолического АД, как минимум, на 10 мм рт.ст. Интересные данные получены в отношении динамики уровней глюкозы и инсулина после лечения цинтом (рис.2). Выявлено достоверное снижение уровня указанных показателей спустя 2 часа после стандартного завтрака (рис.2). Как видно, средний уровень глюкозы до лечения цинтом составил $9,28 \pm 0,62$ ммоль/л, а после лечения – $8,44 \pm 0,51$ ммоль/л ($p < 0,04$). Соответствующие цифры для со-

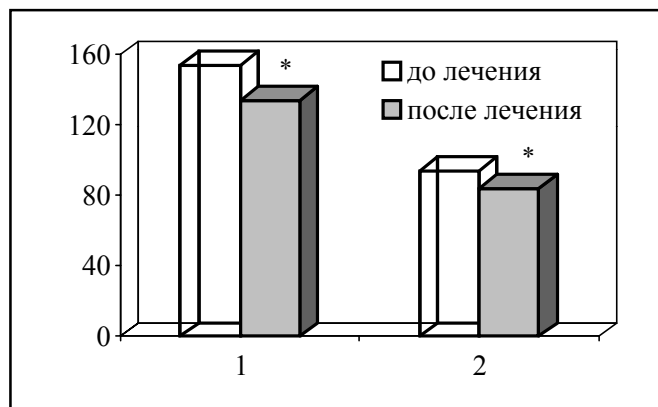


Рис. 1 Средние уровни систолического (1) и диастолического (2) артериального давления у больных с АГ и сахарным диабетом 2 типа до и после лечения цинтом (* - $p < 0,003$)

держания инсулина в крови равны $26,78 \pm 3,68$ мкЕД/мл и $21,38 \pm 2,16$ мкЕД/мл ($p < 0,02$). Что касается динамики глюкозы и инсулина, выявленных натощак, то после лечения цинтом не было отмечено достоверных изменений уровней этих показателей. Так, средний уровень глюкозы натощак до лечения составил $6,42 \pm 0,39$ ммоль/л, а после лечения – $6,48 \pm 0,45$ ммоль/л ($p > 0,05$). Соответствующие уровни инсулина натощак равны $10,64 \pm 1,02$ мкЕД/мл и $10,33 \pm 0,98$ мкЕД/мл ($p > 0,05$).

Динамика липидного спектра плазмы крови в результате лечения цинтом представлена в табл. 1. Как видно, не было достоверных изменений уровня ХС и ТГ, однако отмечалось увеличение антиатерогенного ХС ЛПВП. Никаких сдвигов в клиническом или биохимическом анализе крови после лечения не отмечено, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

В результате лечения цинтом только у 2 пациентов (14%) отмечалась сухость во рту и еще у 1 одного пациента возникла головная боль длительностью в 1 неделю. Однако, ни в одном из этих случаев не было необходимости в отмене препарата. К концу исследования суточная доза цинта

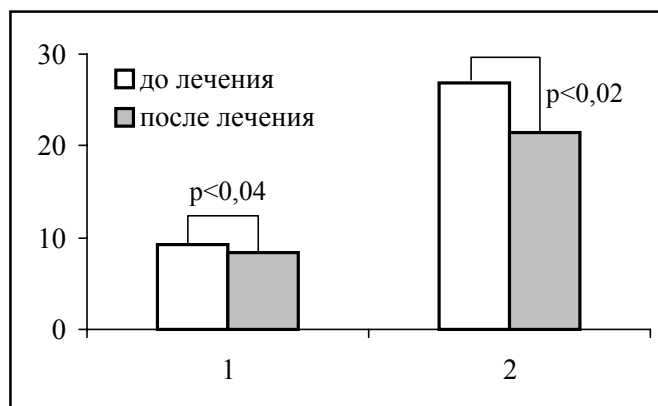


Рис. 2 Динамика глюкозы (1) и инсулина (2) через 2 часа после стандартного завтрака в результате 3-месячного лечения цинтом пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа.

Таблица 1

Динамика липидного спектра плазмы крови у больных с АГ и сахарным диабетом 2 типа в результате 3-х месячного лечения цинтом

Параметры	До лечения	После лечения	Достоверность
Общий ХС	215,5±9,61	210,7±8,55	нд
ХС ЛПВП	38,3±1,41	42,93±1,61	p<0,01
Триглицериды	169,1±20,34	159,1±14,39	нд

составляла 0,2 мг у 3 больных (20%), 0,4 мг – у 6 больных (40%) и 0,6 мг у 6 пациентов (40%).

Обсуждение результатов

Результаты исследования свидетельствуют о благоприятных метаболических эффектах цинта. Выявлено достоверное снижение содержания в крови глюкозы и инсулина через 2 часа после стандартного завтрака. Это может свидетельствовать о повышении чувствительности тканей к инсулину, поскольку для поддержания более низкого уровня глюкозы (чем до лечения) требуется выработка меньшего количества инсулина (почти на 20% меньше, чем до лечения). Поскольку в процессе исследования ни диета, ни дозы сахароснижающих препаратов не менялись, то повышение чувствительности тканей к инсулину можно отнести за счет цинта. Тем более, что цифры гликированного гемоглобина как до, так и после

исследования у всех пациентов находились в пределах 6,8-7,3%, что, по рекомендациям Европейской рабочей группы по диабету (1999 г.), соответствует удовлетворительной степени компенсации диабета [9]. Учитывая то обстоятельство, что при сахарном диабете отмечается как повышение инсулинорезистентности (ИР), так и снижение секреции инсулина, то благоприятный эффект цинта у таких больных очевиден. Ранее мы писали об уменьшении ИР в результате лечения больных с АГ без диабета [2]. При этом в качестве индекса ИР использовалось отношение глюкоза/инсулин через 2 часа после нагрузки глюкозой, которое наиболее объективно отражает состояние ИР [1]. Благоприятным метаболическим эффектом цинта следует считать и увеличение содержания ХС в антиатерогенных ЛПВП.

Что касается антигипертензивного эффекта цинта, то, хотя и отмечалось достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД, тем не менее только у 40% больных удалось достичь целевого уровня АД- 130/85 мм.рт.ст. и ниже. Это неудивительно, поскольку, как показывают результаты исследования НОТ, достижение интенсивного снижения АД в большинстве случаев возможно с помощью комбинированной терапии [10].

Таким образом, учитывая метаболические эффекты цинта, он может быть использован в качестве первоначального препарата выбора в случаях сочетания АГ как с синдромом инсулинорезистентности, так и сахарным диабетом 2 типа.

Литература

- Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Тер. архив. 1998; 12:19-23.
- Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Апарина Т.В., Мамедов М.Н., Олферьев А.М., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Моксонидин – современный препарат выбора при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях // Кардиология. 1999; 1: 43-47.
- Metabolic Aspects of Hypertension- Ed. Norman M. Kaplan/Science Press. 1994, London, UK.
- Su H., Sheu W., Chin H. et al. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive obese individuals // Am. J. Hypertens. 1995; 8: 1067-1071.
- Chellingsworth M.C., Kendall M.J., Wright A.D. et al The effects of verapamil, diltiazem, nifedipine and propranolol on metabolic control in hypertensives with non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Hum. Hypertens. 1989; 3: 35-39.
- Araus-Pacheco C., Ramirez L.C., Rios J.M. et al. Hypoglycemia induced by angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with non –insulin- dependent diabetes receiving sulfonylurea therapy // Am.J. Med. 1990; 89: 811-813.
- Lithell H. Consideration in the treatment of insulin resistance and related disorders with a new sympatholytic agent- Imidasole EI-i Receptor Agonist: New date on Hypertension and Related Pathologies / Congress of the ESC 18-th: Abstract Birmingham 1996
- 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertens. 1999; 17:151-183.
- European Diabetes Policy Group 1998. A desktop guide to Type 2 (non-insulin – dependent) diabetes mellitus // Diabetic Med. 1999; 16: 253-266.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. et al for the Hot Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // Lancet. 1998; 351: 1755-1762.

Abstract

Metabolic effects of moxonidine (cynt) were examined in 15 patients with mild and moderate arterial hypertension (blood-pressure within 140-179/90-109 mm Hg, according to recommendations of WHO and WOH, 1999) combining with compensated diabetes of type II. After 3 month of treatment with the drug (titration of dosage from 0,2 mg to 0,6 mg) significant lowering of insuline and glucose levels in blood happened; level tests were performed two hours after standard breakfast (an equivalent of the tolerance test to glucose). Average level of glucose was 9,28±0,62 mM/l before treatment and 8,44±0,51 mM/l after treatment (p<0,04). Indicated results show an improvement of tissue sensitivity to insuline as there is need in less insuline in need after treatment with cynt for maintenance of lowered as before treatment level of glucose. Besides, growth of cholesterol content in lipoproteids of high density occurred as the result of cynt treatment of patients. A conclusion about favourable metabolic effects of cint and advisability of its usage as antihypertension drug for patients with AG and diabetes of type II was drawn.

Keywords: arterial hypertension, diabetes of type II, moxonidine.

Поступила 03/11-2000