ЯРМУХАМЕДОВА САОДАТ ХАБИБОВНА

Монография

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОКСОНИДИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ЯРМУХАМЕДОВА САОДАТ ХАБИБОВНА

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОКСОНИДИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Монография

Монография утверждена на Ученом совете Самаркандского государственного медицинского института 25 Ноябрь 2020 г., Протокол № 4

ИЗДАТЕЛЬСТВО "HILOL MEDIA"
ТАШКЕНТ - 2021

УДК 616.12-008.331
ББК 54.10
Я 75

Ярмухамедова С.Х
Клинико-гемодинамические и лабораторные аспекты применения моксонидина у больных артериальной гипертонией [Текст]: монография / С.Х.Ярмухамедова.-Ташкент: "HILOL MEDIA" МЧЖ, 2021-100 с.

В монографии представлены современные данные об этиологии, эпидемиологии, классификации, современных методах диагностики артериальной гипертонии. В монографии с достаточной полнотой и большим значением клиники, геодинамических нарушений представлены современные знания о артериальной гипертонии, существенно дополненные собственными клинико-лабораторными наблюдениями, поэтому актуальность проблемы, освещенной в монографии, не вызывает сомнения. Автором сделан акцент на важной роли агонистов имидазолиновых рецепторов при лечении артериальной гипертонии в сочетании с метаболическими изменениями. Особое внимание уделено влиянию моксонидина на мозговое кровообращение. Изучен так же и липидный спектр больных АГ. Результаты работы имеют большое практическое значение. Книга полезна всем, кто практикует в области клинической кардиологии, терапии, а также клиническим ординаторам, магистрам и студентам старших курсов медицинских ВУЗов.

Рецензенты:

Х.Х.Турсунов - доцент кафедры внутренних болезней №1, кардиологии и скорой медицинской помощи ФУВ АГМИ, доктор медицинских наук, доцент.

Э.Н.Ташкенбаева - заведующая кафедрой внутренних болезней №2 Самаркандского Медицинского Института, доктор медицинских наук, доцент.

ISBN 978-9943-5890-6-3

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АДср	среднее артериальное давление
ВО	венозный отток
ДАД	диастолическое АД
ДИ	дикротический индекс
ДСИ	диастолический индекс
КА	коэффициент атерогенности
КДР	конечно-диастолический размер
КСР	конечно-систолический размер
КДО	конечно-диастолический объем
КСО	конечно-систолический объем
ЛЖ	левый желудочек
МОК	минутный объем кровообращения
ОПСС	общее периферическое сопротивление сосудов
ОЛП	острая лекарственная проба
ОТС	относительная толщина стенок
ОХС	общий холестерин
РАГ	реоэнцефалография
РСИ	реографический систолический индекс
РК	реографический коэффициент
САД	систолическое АД
СИ	сердечный индекс
СНС	симпатическая нервная система
ТПГР	тетраполярная грудная реография
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТГ	триглицериды
УИ	ударный индекс
УО	ударный объем
ХС ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧСС	число сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия в области диагностики, лечения и профилактики артериальной гипертонии многое изменилось, появились результаты новых многоцентровых исследований и крупных клинических испытаний.

По данным ВОЗ [1] одним из ключевых факторов риска болезней сердечно-сосудистой системы является гипертония, или повышенное кровяное давление. От гипертонии уже страдает миллиард человек в мире, она является причиной сердечных приступов и инсультов. По оценкам исследователей, повышенное кровяное давление ежегодно является причиной девяти миллионов смертельных случаев По мере того, как для клинической медицины становились доступными все новые и новые лекарственные средства, а также накапливались сведения о негативных последствиях стойкого повышения АД и возможностях их предотвращения, изменялась постановка цели проведения постоянной антигипертензивной терапии. С учетом Руководства европейских обществ по гипертонии и кардиологов цель лечения артериальной гипертонии в настоящее время может быть определена, как максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. Это подразумевает, наряду с воздействием непосредственно на АД, влияние на все выявленные обратимые факторы риска (включая курение, дислипидемию, сахарный диабет) и лечение сопутствующих клинических заболеваний.

В связи с этим в последние годы стала происходить переоценка значимости для успеха терапии уже известных препаратов, в частности, центрального действия первого поколения.

Симпатолитическая активность агонистов центральных альфа$_2$-адренорецепторов, делала препараты этой группы в течение длительного времени чрезвычайно популярными, так как они способны воздействовать на, возможно, узловое связующее звено - между повышением АД и структурными изменениями миокарда,

стенки сосудов, равно как и развитием метаболических расстройств (снижением чувствительности к инсулину, нарушением углеводного и липидного обменов) [116,119,125,137]. Несмотря на ряд позитивных свойств препаратов центрального действия типа клонидина, свойственные им серьезные побочные эффекты, чрезвычайно суживали возможности их применения. Как стало известно, широкий круг побочных эффектов клонидина связан непосредственно с его механизмом действия - стимуляцией центральных α_2- адренорецепторов [28,98,60,64,]. После того, как были открыты I_1-имидазолиновые рецепторы, оценена их роль в регуляции симпsатической нервной системы [28,55,56,57,64] и установлено, что гипотензивный эффект клонидина реализуется через активацию как α_2-адренорецепторов, так и I_1-имидазолиновых, дальнейший прогресс использования средств с центральным механизмом действия связывается с широкой апробацией и внедрением в клиническую практику препаратов, обладающих избирательным действием на имидазолиновые рецепторы, в частности, моксонидина.

В этой связи, комплексное и всестороннее изучение фармакодинамической эффективности моксонидина представляет несомненный интерес с позиций патогенетической обоснованности его применения и возможности органопротекции при эссенциальной гипертонии (АГ).

Современные аспекты терапии артериальной гипертонии

Артериальная гипертония занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность артериальной гипертонии (АГ) составляет 15-20% [147]. Наличие АГ сопряжено с повышенным риском развития ИБС, мозгового инсульта, сердечной и почечной недостаточности, общей летальности.

Как известно, у больных с АГ общая смертность повышена в 2-5 раз, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний - в 2-3 раза [22].

Более чем в 90% случаев АГ бывает первичной, т.е. речь идет о гипертонической болезни (эссенциальная гипертония) [4].

Обобщенный анализ результатов 14 рандомизированных исследований монотерапии мягкой и умеренной АГ у пожилых (около 37000 человек) показал, что снижение ДАД на 5-6 мм рт. ст. уменьшает вероятность возникновения инсульта на 42% и общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний - на 21% [36]. При многофакторном анализе установлено, что риск ИБС у мужчин, имеющих повышенное АД, возрастет на 13%, а при сочетании АГ и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), еще на 11%. Доказана четкая корреляция между степенью ГЛЖ и возможностью развития застойной сердечной недостаточности, ИБС и внезапной «коронарной» смерти [20,21,70, 76, 80, 106,126].

Неблагоприятный прогноз течения АГ у лиц пожилого и старческого возраста [131] связан с большей опасностью возникновения у них ИБС, причем этот риск увеличивается параллельно нарастанию АД. Так, по данным проспективного Фремингемского исследования у пациентов с САД выше 180 мм рт. ст. ИБС возникала в 8 раз чаще, чем у лиц, у которых оно было ниже 120 мм рт. ст. [81].

Теснейшая связь выявлена между показателями АД и частотой развития инсультов. По данным Mao Mahon относительный риск возникновения инсультов более чем в 10 раз выше – при диастолическом АД 105 мм рт. ст., чем при 85 мм рт.ст. При этом снижение ДАД на 5 мм рт. ст. сопровождается уменьшением частоты развития инсульта на 34%, на 10 мм рт. ст. соответственно на 56%.

Согласно рекомендациям JNC VII [136] у лиц старше 50 лет уровень систолического АД > 140 мм рт.ст. следует считать гораздо более важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем уровень диастолического АД. Однако, в отличие от JNC VII, в Европейском руководстве нет примата систолического давления. Очевидно, что риск развития сердечно-сосудистых

осложнений неуклонно нарастает с увеличением, как САД, так и ДАД [39,42,91,133,148].

С развитием ГЛЖ у больных АГ значительно ухудшается прогноз жизни. ГЛЖ сопровождается пятикратным увеличением риска внезапной смерти, в целом ухудшаются показатели выживаемости. В исследовании MRFIT (1996) именно с ГЛЖ связывали рост смертности осложнений АГ. Отрицательное влияние ГЛЖ на выживаемость связывают с уменьшением коронарного резерва, нарушением функции эндотелия, возникновением аритмий, развитием диастолической, а позднее и систолической дисфункции левого желудочка [5,9, 26, 32, 43, 45,86,89, 104, 112, 114,141].

Открытие новых механизмов формирования гипертонической болезни (ГБ) и особенно роли нарушения нейрогуморальной регуляции и гиперактивности симпатической нервной системы, а также длительные проспективные наблюдения за больными ГБ с гипертрофией миокарда левого желудочка, позволили прийти к выводу, что в формировании ГЛЖ играет роль не только и не столько само повышение АД, сколько нейрогуморальные сдвиги с активацией РААС, симпатической нервной системы с повышением уровня катехоламинов (норадреналина и адреналина) в крови. [15, 87,116,119,125].

Обобщенный анализ результатов 104 плацебо контролируемых исследований показал, что наибольший регресс ГЛЖ достигается на фоне комбинированной терапии, а далее по эффективности достижения этого эффекта следуют ингибиторы АПФ, верапамил, дилтиазем и бета-адреноблокаторы, в то время как влияние диуретиков и антагонистов кальция дигидропиридиновой группы наименьшее [37].

В отношении классификация АГ ВОЗ/МОГ (1999) [145], ОНК-7 (2003) [136], Европейских обществ по гипертонии и кардиологов (66) едины. Такой пересмотр подхода к диагностике АГ обусловлен результатами, полученными в ряде многоцентровых исследований, и в частности, исследования HOT [68], которые и были положены в

основу классификации АГ по степени повышения АД, разработанной ВОЗ/МОГ, 1999 [145].

Следует также отметить, что IV съезд кардиологов Узбекистана) принял данную классификацию АГ по уровню АД за исключением двух рубрик: пограничная АГ и пограничная систолическая АГ [1].

Как показали результаты многочисленных исследований, у лиц, страдающих АГ, риск развития сердечно-сосудистых осложнений связан не только со степенью повышения АД, но и наличием других факторов риска, таких как курение, повышенная масса тела, гипехолестеринемия, выраженностью органных поражений, наличием ассоциированных клинических состояний. [7,34,44,62,73, 74,92,107,118,124,143,151]. В этой связи в классификации ВОЗ/МОГ (1999) введена новая градация «степень риска», что отмечает оценку индивидуального прогноза и упрощает выбор тактики лечения. Такой подход к оценке общего риска был подтвержден и в Европейском руководстве [66].

Проблема лечения АГ, прежде всего, требует определения цели гипотензивной терапии, основные положения которой можно сформулировать следующим образом [9]:

- нормализация АД;
- предупреждение возникновения поражений органов – мишеней, содействие их обратному развитию;
- профилактика поздних осложнений АГ (мозгового инсульта, инфаркта миокарда, сердечной и почечной недостаточности);
- увеличение продолжительности жизни больного.

Таким образом, основным при лечении АГ является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них, которое предполагает не только снижение АД, но и коррекцию всех выявленных факторов риска (66).

Современная тактика лечения АГ строится на обязательном включении немедикаментозного воздействия. Немедикаментозные меры направлены на снижение АД, уменьшение потребности в антигипертензивных препаратах, на первичную профилактику АГ и

ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний на полноценном уровне [79,113,134,135]. Немедикаментозная коррекция АД рекомендуется всем больным независимо от тяжести АГ и медикаментозного лечения. Эти меры включают отказ от курения, снижение избыточной массы тела, уменьшение потребления поваренной соли [149], алкоголя, комплексная модификация диеты с увеличением в рационе питания фруктов и овощей, продуктов, богатых калием, магнием, рыбы и морепродуктов, ограничением животных жиров и включением растительных продуктов, а также физической активности. Если указанные меры в течение 3-х месяцев не обеспечивают снижения АД до желаемого уровня, начинают медикаментозную терапию. Следует также отметить, что при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений лекарственную терапию начинают безотлагательно.

В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), целью которого было определить какой уровень диастолического давления следует поддерживать для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, оптимальное снижение этих событий достигалось при АД ниже 139/83 мм рт. ст. Снижение ДАД до 82,6 ммрт.ст. сопровождалось уменьшением риска сердечно-сосудистой заболеваемости на 30%, у больных с сопутствующим сахарным диабетом - на 51%. С учетом указанного выше, целевыми уровнями АД является достижение оптимальных или нормальных показателей АД (140/90 мм рт.ст.) У больных сахарным диабетом необходимо снижать АД ниже 130/85 мм рт. ст., при ХПН с протеинурией более 1 г/сут - менее 125/75 мм рт. ст. Достижение целевого АД должно быть постепенным и хорошо переносимым пациентом [19].

Согласно всем трем рекомендациям [66,136,145], рекомендуется снижать АД до <140 / 90 мм рт. ст. или еще до более низкого уровня, если это удовлетворительно переносится больным.

В настоящее время к основным классам гипотензивных препаратов относят: диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы

АПФ, антагонисты кальция, альфа-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина-II. В соответствии с Рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов [19] агонисты имидазолиновых рецепторов также отнесены к основным гипотензивным препаратам.

За последние годы несколько экспертных комиссий выпустили руководства, содержащие рекомендации по назначению начальной антигипертензивной терапии. Все они сводятся к двум направлениям. Согласно рекомендациям ОНК-7[136] препаратами первого выбора являются диуретики, так как они доказали свою эффективность в многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях (включая ALLHAT), результаты которых однозначно свидетельствуют о снижении общей смертности и риска развития инфаркта миокарда, инсультов. Исключение составляет исследование ANBP (Second Australian National Blood Pressure), в котором начальная терапия ингибиторами АПФ у мужчин европеоидной расы охарактеризовала более благоприятное влияние на клинические исходы, чем начальная терапия диуретиками. При недостаточном эффекте, наличии побочных действий и противопоказаний к терапии подключают ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и другие препараты. Эксперты ВОЗ и Международного общества по артериальной гипертонии (МОГ), а также Руководство Европейских обществ по гипертонии и кардиологов [66] придерживаются другого мнения, считая возможным назначение любого препарата из основных перечисленных классов уже на начальном этапе. Согласно рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (Всероссийского научного общества, 2001г) в случае неосложненной АГ предпочтение следует отдавать диуретикам и бета-адреноблокаторам. При наличии установленных показаний в качестве первой линии терапии можно использовать препараты из всех основных современных классов антигипертензивных препаратов. Сходная гипотензивная эффективность основных гипотензивных препаратов доказана в

многолетних исследованиях (TOMHS.VACS), поэтому при выборе препарата прежде всего следует принимать во внимание его влияние на выживаемость, переносимость, влияние на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и диастолическую функцию левого желудочка, функцию почек, метаболические и побочные эффекты, качество жизни, сопутствующие заболевания [9].

Таким образом, на выбор препарата оказывают влияние многие факторы, среди которых наиболее важными являются следующие[19]:

-наличие факторов риска у данного больного;

-наличие поражений «органов-мишеней», клинических проявлений

сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и сахарного диабета;

-наличие сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать или ограничивать использование антигипертензивного препарата того или иного класса;

-индивидуальные реакции больных на препараты различных классов;

-вероятность взаимодействия с препаратами, которые пациент принимает по другим поводам;

- социально-экономический фактор, включая стоимость лечения.

И все же при выборе идеального гипотензивного препарата на первом месте должна стоять его способность снижать заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, что должно быть доказано в длительных контролируемых исследованиях. На втором месте - безопасность его применения, а затем переносимость препарата и другие свойства, в том числе и влияние на качество жизни.[11,12]

В 1996 году R.W. Gifford и R. Borazanian предложили характеристику для идеального гипотензивного препарата для начального лечения по ступенчатой схеме:

- снижает заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в контролируемых исследованиях;

- безопасен;

- эффективен при монотерапии (нормализует АД по крайней мере у 50% больных I степени);

- хорошо переносится большинством больных: дает мало побочных эффектов (ПЭ), требующих прекращения лечения;

- недорогой;

- легко подбирается доза (титрование не более 2-3 доз);

- желательные гемодинамические эффекты: снижается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), а сердечный выброс почти не изменяется;

- минимальное взаимодействие с препаратами, не дающими гипотензивного эффекта;

- способность усиливать эффект других гипотензивных средств (при необходимости);

- не вызывает псевдотолерантности (скрытой задержки соли и воды, приводящей к увеличению объема внеклеточной жидкости и повышению АД);

- дает длительный эффект;

- возможность приема 1 раз в день, что позволяет повысить приверженность к лечению;

- минимальные противопоказания.

По результатам многоцентровых исследований, активная терапия различными группами гипотензивных препаратов реально уменьшают риск развития инсультов, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний и, следовательно, снижает уровень смертности [7,9,31, 49, 75, 93, 94, 103, 105, 108,131,132].

При этом, в течение ряда последних лет гипотензивные препараты центрального действия - α_2- агонисты, такие как метилдопа и клонидин не рассматриваются и не используются в качестве основных гипотензивных препаратов, как указывалось выше. Метилдопа, кроме редких непредсказуемых побочных

эффектов, таких как идиосинкразия и гиперчувствительность, может вызвать развитие гепатита, миокардита, гемолитической анемии, панкреатита и лихорадку, а также центральные побочные эффекты (сонливость, усталость, седативный эффект, депрессию, психотические реакции), заложенность носа, импотенцию и усиление признаков паркинсонизма [69].

Клонидин (агонист не только центральных α_2-адренорецепторов, но и имидазолиновых рецепторов в ростровентролатеральных отделах продолговатого мозга) вызывает такие побочные эффекты, как сонливость, седативный эффект, ухудшает психомоторную способность или познавательную функцию и относительно часто вызывает сухость во рту. Резкое прекращение приема клонидина (особенно у пациентов с высокой АГ при приеме в суточной дозе более 0,3 мг) может вызвать синдром отмены, проявляющийся в виде головной боли, беспокойства, появления чувства страха, потливости, тремора, сердцебиения, покраснения кожи и рвоты. АД увеличивается в течение 24 часов после приема последней дозы, превышая исходный уровень (до начала лечения). Синдром отмены клонидина может напоминать во многих отношениях криз при феохромацитоме. Он может возникать также и при постепенной отмене клонидина и иногда приводить к летальному исходу [69].

Выраженность побочных эффектов и выключение клонидина и метилдопа из группы основных гипотензивных препаратов не означает отказ от необходимости корригировать гиперактивность симпатической нервной системы - одного из главных механизмов повышения АД и прогностически неблагоприятного признака у больных АГ.

У больных с АГ имеет место увеличение симпатического тонуса и снижение парасимпатического тонуса [33,61,67,87, 115, 116, 125], что рассматривается в качестве одного из ключевых механизмов формирования и становления как пограничной, так и стабильной АГ. Последствия этого автономного дисбаланса представляются следующим образом:

Метаболические:

- повышение симпатического тонуса патофизиологически взаимосвязано с формированием гиперинсулинемии /инсулинрезистентности;
- гиперинсулинемия/инсулинорезистентность, особенно у пациентов с избыточной массой тела, является одним из ключевых механизмов формирования нарушения липидного обмена, повышающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Трофические:

- симпатический гипертонус приводит к пролиферации гладкомышечных клеток, нарушению роста кардиомиоцитов;
- гиперактивность СНС активирует РАС, играющую одну из ключевых ролей в ремоделировании сердечно-сосудистой системы;
- взаимосвязь СНС и РАС характеризуется тем, что симпатический гипертонус приводит к увеличению секреции ренина и, следовательно, повышению образования ангиотензина II (А II). А II в свою очередь оказывает прямой стимулирующий эффект на СНС с увеличением продукции норадреналина.

Гемодинамические:

- автономный дисбаланс приводит к повышению ЧСС.
- механизмы повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при тахикардии:

- тахикардия приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, что, особенно при ГЛЖ, условиях коронарного атеросклероза, снижения коронарного вазодилатирующего резерва, эндотелиальной дисфункции, является высшим предрасполагающим фактором в формировании ишемии миокарда;

- в экспериментах на животных продемонстрировано, что увеличение ЧСС может быть непосредственной причиной развития коронарного атеросклероза; снижение ЧСС на 30% снижало частоту и тяжесть ишемических повреждений на 50%.

- нарушение вегетативного баланса может быть причиной снижения порога возникновения нарушений ритма.

Тромботические:

- Повышение синаптического тонуса приводит к констрикции посткапилярных венул, опосредованному через альфа-адренорецеторы. Следствием этого являются увеличение выхода плазмы в интерстициальное пространство, снижение объема циркулирующей плазмы, увеличение гематокритного числа[88,90].
- Адреналин стимулирует агрегационную активность тромбоцитов.
- Повышение вязкости крови и агрегационной активности тромбоцитов, дислипидемия, являющиеся следствием симпатической гиперактивности, стимулируют коагуляцию и увеличивают риск тромбообразования.

Таким образом, представленные данные о роли гиперактивации СНС требуют безусловных корригирующих вмешательств.

В этой связи, разрабатываемые в последние годы подходы в регуляции СНС [142] с внедрением в клиническую практику специализированных агонистов I_1-имидазолиновых рецепторов [17,24,29,40,60,121] особо актуальны.

Агонисты имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертонии.

Как отмечалось в разделе 1.1., в настоящее время не вызывает сомнения, что гиперактивность СНС является одним из главных патогенетических механизмов повышения АД при гипертонической болезни.

В 60-70 годы предполагали, что при лечении гипертонической болезни окажутся перспективными лекарственные препараты центрального действия, которые тормозят активность вазомоторных центров в продолговатом мозге[16]. В 60-х годах в клиническую практику вошли α- метилдопа (допегит) и клонидин (клофелин, гемитон), чуть позже, в 70-х годах, появились гуанатенз (вайтензин) и гуанфацин (эстулик). Как показали исследования, эти препараты снижали АД, стимулируя α_2- адренергические рецепторы на мембранах нейронов вазомоторных центров продолговатого мозга. Агонисты центральных α_2- адренорецепторов оказались эффективными антигипертензивными препаратами, однако, как указывалось в разделе 1.1., обладали весьма нежелательными побочными эффектами.

До недавнего времени как вазодепрессорное действие, так и побочные эффекты центрально действующих гипотензивных средств приписывались агонизму к центральным α_2- адренорецепторам [63,137,138].

Многочисленные попытки отделить вазодепрессорное действие от центральных побочных эффектов (седативное действие, депрессия, сухость во рту, импотенции и др.) были неудачными. Применение в клинической практике более сильных α_2-агонистов (гуанатенза и гуанфацина) характеризовалось развитием относительно слабой гипотензивной активности, и это противоречило гипотезе об α_2-агонизме[101,102].

Дальнейшие исследования [28,55,56,57,64] показали, что центральный механизм снижения артериального давления связан в

большей степени с активацией имидазолиновых, а не α_2-адренорецепторов (рис.1).

Согласно представлениям [52,98] в вазомоторных центрах продолговатого мозга два типа рецепторов на мембранах нейронов опосредуют регуляцию тонуса СНС: α_2- адренергические и I_1-имидазолиновые.

Первоначально полагали, что α_2- адренорецепторы и I_1-имидазолиновые рецепторы располагаются на пресинаптической мембране одних и тех же нейронов и регулируют высвобождение норадреналина по механизму отрицательной обратной связи.

По современным представлениям, имидазолиновые рецепторы - это самостоятельный тип рецепторов, представленных двумя подтипами: I_1 и I_2 [99].

Предполагается, что I_2 - рецепторы локализуются в митохондриях, они каким - то образом взаимосвязаны с моноаминооксидазой и участвуют в патогенезе депрессий, в развитии болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, играют роль в гипералгезии при остром воспалении [65,72].

Больше изучены I_1- рецепторы, рассматриваемые в качестве функционально активных, мембранных рецепторов [35,59].

Имидазолиновые рецепторы I_1 локализуются в вентролатеральной части рострального отдела ствола мозга (rostral ventrolateral medulla), которая является центром регуляции артериального давления, а также почках, надпочечниках, островках Лангерганса поджелудочной железы, жировых клетках (адипоцитах) и каротидном клубочке, окончаниях симпатических нервов[53]. Агонизм в отношении I_1-имидазолиновых рецепторов нейронов, расположенных в вентролатеральных ядрах продолговатого мозга, сопровождается развитием антигипертензивного эффекта [121]. Помимо снижения АД, стимуляция I_1-имидазолиновых рецепторов сопровождается и уменьшением ЧСС.

Рис.1. *Соотношение антигипертензивного и побочных эффектов у различных препаратов центрального действия [50].*

В почках стимуляция I_1-имидазолиновых рецепторов сопровождается уменьшением реабсорции натрия и воды, в надпочечниках - торможением высвобождения катехоламинов из хромофинных клеток, в поджелудочной железе - увеличением секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, а адипоцитах - усилением липолиза. При стимуляции I_1-имидазолиновых рецепторов

каротидного клубочка повышается его чувствительность к снижению АД и гипоксии/гиперкапнии [16].

Таким образом, хотя агонисты α_2- адренорецепторов и агонисты I_1-имидазолиновых рецепторов вызывают одинаковые сердечно-сосудистые эффекты, они значительно различаются своими дополнительными эффектами.

В то время как дополнительные эффекты агонистов α_2-адренорецепторов в основном являются нежелательными (сухость во рту, сонливость, задержка жидкости в организме и т.д.), многие дополнительные эффекты агонистов I_1-имидазолиновых рецепторов весьма полезны для больных гипертонической болезнью [16].

В настоящее время для лечения артериальной гипертонии применяются два агониста I_1-имидазолиновых рецепторов — моксонидин и рилменидин (гипериум).

Центральный механизм антигипертензивного действия моксонидина подтверждается результатами экспериментальных исследований, в частности, показано, что моксонидин вызывает значительное снижение АД при непосредственном введении в вентролатеральное ядро продолговатого мозга у крыс, но не оказывает антигипертензивного действия у кошек после пересечения спинного мозга. Антигипертензивное действие моксонидина при введении в желудочки мозга или позвоночную артерию более выражено, чем при его внутривенном введении у кроликов и кошек [82].

Моксонидин по химической структуре является производным имидазола. Моксонидин является высокоселективным агонистом I_1 имидазолиновых рецепторов. Его сродство к I_1- имидазолиновым рецепторам в 100000 раз выше, чем к I_2 рецепторам, и в 40-70 раз выше, чем к α_2- адренергическим рецепторам вентролатеральных ядер продолговатого мозга [54].

Особенности клинической фармакологии полно освещены в серии обзоров [14,16,29,40,60,121,253]. Отметим только, что биодоступность моксонидина составляет 84-88%, максимум

концентрации препарата в плазме крови достигается в течение 1 часа. Период полужизни моксонидина в плазме крови составляет 2-3 часа и удлиняется при тяжелой почечной недостаточности. Более длительное время моксонидин сохраняется в головном мозге, что объясняют его накоплением в продолговатом мозге и прочным связыванием с I_1- имидазолиновыми рецепторами.

Единственный путь элиминации моксонидина из организма – почечная экскреция (90-96%), это происходит как путем клубочковой фильтрации, так и канальцевой секрецией[127,144,146].

В специальных исследованиях доказано отсутствие фармакокинетического взаимодействия моксонидина с гидрохлортиазидом, дигоксином и глибенкламидом [38]

После приема 0,2-0,4мг моксонидина внутрь его антигипертензивное действие проявляется примерно через 30минут, достигает максимума через 2-5часов и длится до 24 часов.

По данным [51,96,109] моксонидин снижает системное АД за счет умеренного уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления.

В отличие от клонидина, моксонидин, снижая АД, не вызывает существенного снижения ЧСС и сердечного выброса.

Показано и благоприятное влияние моксонидина на сдерживание процессов ремоделирования миокарда при АГ. Так, по данным [109] моксонидин вызывал обратное развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных гипертонической болезнью. Толщина межжелудочковой перегородки уменьшалась в среднем с 22,5 до 19,1 мм на фоне 6-месячной терапии больных. Ollivier I.P.et al [109] указывают на то, что обратное развитие ГЛЖ под влиянием моксонидина сопровождалось увеличением коронарного резерва [77].

Выше указанные авторы [77,109] отмечали снижение активности ренина в плазме и содержание ангиотензина II, альдостерона и норадреналина в крови на фоне лечения моксонидина.

Как указывалось ранее, в связи с особенностями активации I_1-имидазолиновых рецепторов, расположенных в поджелудочной

железе и адипоцитах, терапия моксонидином сопровождается развитием благоприятных метаболических эффектов. В частности, терапия моксонидином оказывает благоприятное влияние на метаболизм углеводов и липидов. Препарат увеличивает секрецию инсулина в ответ на нагрузку глюкозой и повышает чувствительность тканей к действию инсулина. Моксонидин стимулирует липолиз, а также снижает аппетит [13,54,77].

К настоящему времени антигипертензивная активность и безопасность моксонидина изучена в нескольких десятках клинических исследований [2,3,23,77,128]. В большинстве исследований моксонидин назначался в дозе 0.2-0.4 мг/сут при однократном приеме.

Преображенский Д.В. и соавт. [16] отметили, что в плацебо – контролируемых исследованиях моксонидин был эффективным у 70% больных гипертонической болезнью по сравнению с 44% в группе больных, получавших плацебо. По сравнению с исходным уровнем среднее снижение АД при лечении моксонидином составило 19,5/12,3 мм рт. ст. В исследованиях Ollivier J.P., ChristenM.O., Schäfer S.G [77,109] было показано, что антигипертензивный эффект моксонидина усиливается при его комбинировании с гидрохлортиазидом. Снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. или не менее чем на 10 мм рт. ст. наблюдалось у 88% больных, получавших комбинацию моксонидина и гидрохлортиазида, по сравнению с 70%, находившихся на монотерапии этими препаратами.

Влияние моксонидина на гемодинамику определялось у добровольцев (у пациентов с эссенциальной гипертонией и «нормотензивных» лиц с застойной сердечной недостаточностью). Однократная пероральная доза 0,4 мг у 10 пациентов с гипертонией через 4 часа снижала АД в покое приблизительно на 10% ($p<0,01$), а при физической нагрузке – на 7,7-8,6% ($p<0,01$), [100].Сходные данные были получены другими авторами [83] в группе из 8 пациентов с артериальной гипертонией: АД в покое снижалось на 15-

18% в интервале от 2 до 5 часов после введения препарата в дозе 0,25 мг.

По данным тех же авторов [83] ЧСС обычно не изменялось после однократного приема 0,2-0,25 мг моксонидина и после 4 недель лечения у больных гипертонией. Вместе с тем, другие авторы [100] сообщают об увеличении ЧСС на 4 удара в минуту через 4 часа при применении препарата в дозе 0,4 мг у 10 пациентов.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью [71,100] моксонидин увеличивал ударный объем и поддерживал сердечный выброс при достоверном уменьшении постнагрузки. Таким образом, было показано, что моксонидин может применяться у лиц с застойной сердечной недостаточностью без ухудшения гемодинамических и клинических показателей. Конечный систолический объем левого желудочка уменьшался в среднем с 75 до 64 мм ($p<0,01$), конечный диастолический объем левого желудочка - со 164 до 151 мл после 4 недель применения препарата в дозе 0,2 мг дважды в день у 12 пациентов с эссенциальной гипертонией [71]. У тех же пациентов фракция выброса существенно не изменилась (56%- до приема, 59%- после приема препарата) и отмечалась тенденция к уменьшению ГЛЖ: снижение массы миокарда в среднем с 296 до 279г. По другим данным [58] толщина межжелудочковой перегородки уменьшилась достоверно с 22,5 до 19,1 мм, конечный диастолический диаметр короткой оси левого желудочка увеличивался с 32,6 до 35,6 мм ($p<0,001$). Системное сосудистое сопротивление снижалось на 16% ($p<0,01$) при однократном и повторном использовании моксонидина в дозе 0,4 мг в 2-х группах, состоявших из 10 и 12 пациентов [71,100]. Однократная доза не влияла на легочное сосудистое сопротивление, но через 4 недели применения препарата оно достоверно уменьшалось с 76 до 61 дин с $см^{-5}$ [71].

В 22 контролируемых исследованиях антигипертензивная эффективность моксонидина оценивалась в сравнении с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция.

ингибиторами АПФ, α- адреноблокаторами, а также клонидином и рилменидином. Установлено, что моксонидин (0,2-0,4 мг/сут) по антигипертензивной активности не уступает гидрохлортиазиду (25 мг/сут), атенололу, (50-100 мг/сут), ретардной форме нифедипина, нитрендипину, каптоприлу, эналаприлу, рамиприлу, цилазаприлу, празозину, клонидину и рилменидину. По данным сравнительных исследований моксонидин лучше переносится, чем атенолол, каптоприл, нифедипин, празозин [77,128].

B.N.C.Prichard и B.R.Graham [120] приводят данные Kuppers и соавт., которые проводили мониторирование АД, сопоставляя действие моксонидина и эналаприла, и отметили при этом одинаковую эффективность этих препаратов, вместе с тем исследователи высказали мнение о большей показанности моксонидина пациентам с тяжелой АГ, так как он вызывал более выраженное, чем эналаприл, снижение АД у больных более высокими исходными цифрами АД. Авторы также в своем обзоре приводят результаты проверенного Kaan с соавт. мета-анализа ряда контролируемых исследований с использованием моксонидина. Согласно суммарным данным, этот препарат одинаково эффективен у мужчин и женщин, эффект не зависит от возраста пациентов и их массы тела. Вместе с тем, отмечена тенденция к большей выраженности гипотензивного эффекта при более высоких уровнях АД.

Суточный мониторинг АД у 22 пациентов на фоне приема моксонидина показал значительное снижение утреннего подъема АД, что уменьшает риск жизнеугрожающих осложнений АГ [129]. После отмены моксонидина в отличие от клонидина АД повышалось постепенно, не возвращаясь к исходному уровню [139], что свидетельствовало об отсутствии синдрома отмены.

Как указывалось ранее, в отличие от агонистов центральных α_2-адренорецепторов, α - метилдопа и клонидина, моксонидин, в общем, хорошо переносится больными [77,128].Частота побочных эффектов,

связанных с действием препарата на центральную нервную систему, у женщин выше, чем у мужчин (23,1-25,0% против 11,2-15,2%) [130].

В плацебо-контролируемом исследовании у больных гипертонической болезнью сухость во рту чаще встречалась при лечении моксонидином, чем в контрольной группе (10,5% против 0,6%). Сухость во рту при лечении моксонидином встречается чаще, чем при лечении другими антигипертензивными препаратами. При этом частота головной боли, головокружения, слабости, сонливости и других побочных эффектов у больных, леченных моксонидином, была такой же или ниже, чем у больных, получавших другие гипотензивные препараты [130]. При этом частота сухости во рту, составлявшая 3,5% в первые 3 недели терапии, снизилась примерно до 2% после 7 недель лечения. По сводным данным 24 неконтролируемых исследований, которые приводят [130], сухость во рту и сонливость наблюдаются у 25-30% больных в первый месяц лечения моксонидином, но лишь у 4-10% больных при терапии длительностью более 6 месяцев.

Будучи одним из эффективных антигипертензивных средств, моксонидин в большинстве случаев превосходит многие из них по переносимости, которая оценивается у 95% всех больных как «хорошая» и «очень хорошая». За несколько дней приема, наблюдаемые побочные явления при лечении моксонидином носят легкий и транзиторный характер [6].

Важно отметить, что клинический опыт свидетельствует об отсутствии нарушений обмена у больных диабетом или с патологией липидного обмена при использовании моксонидина.

В этой связи по результатам ряда исследований моксонидин может служить препаратом выбора при лечении гипертонии у больных сахарным диабетом типа 2 [10,84,123].

Другая ситуация, при которой гиперактивность СНС в совокупности с избыточной продукцией катехоламинов играет значительную роль, это острая ишемия миокарда и связанные с ней нарушения ритма.[78,85]. Lepran I. и Papp I.C. (1994) в опытах на

крысах показали, что внутривенное введение моксонидина бодрствующим животным непосредственно перед окклюзией коронарной артерии существенно снижало частоту развития желудочковой тахикардии (в течение первых 15 минут после развития инфаркта миокарда) и увеличивало количество выживших животных (через 16 часов). При транзиторной ишемии с последующей реперфузией у анестезированных крыс моксонидин снижал частоту как ишемических, так и реперфузионных нарушений ритма, повышая выживаемость животных.

Об еще одной возможности использовании моксонидина сообщили M.Ogidighen с соавторами [110], показавшие его способность снижать внутриглазное давление при местном применении.

В обзоре, посвященном использованию агонистов I_1-имидазолиновых рецепторов, I.P.Ollivier и M.O.Christen [111] характеризуют моксонидин как препарат, отвечающий требованиям, предъявляемым к гипотензивным препаратам первого ряда. Опыт, полученный к 1994 году при длительном лечении более 500 пациентов АГ, получавших моксонидин в суточной дозе 0,2-0,4 мг позволяет [111] считать, что данный препарат обладает следующими свойствами:

- Приводит к выраженному снижению общего периферического сопротивления без развития рефлекторной тахикардии, что сопровождается снижением концентрации катехоламинов и активности ренина плазмы;
- При резкой отмене никогда не вызывает резкой гиперактивности СНС (синдром отмены) в отличие от других препаратов центрального действия;
- Обеспечивает практически нормальную реакцию сердечно-сосудистой системы на физическую и ортостатическую нагрузку;
- Лишен метаболических побочных эффектов (не влияет на уровни общего холестерина, калия, сахара в плазме);

- Может применяться без риска осложнений у больных бронхиальной астмой или нарушенной функцией почек;
- Уменьшает массу левого желудочка и проявления ГЛЖ.

Кроме того, как указывает [25] данные сравнения моксонидина с представителями основных классов гипотензивных средств указывают на близкую их эффективность и зачастую лучшую переносимость моксонидина. На этом основании делается вывод о том, что благоприятное соотношение успеха и риска при применении этого препарата позволяет его рекомендовать для включения в перечень антигипертензивных средств первого ряда. Этот вывод был опубликован в 1994 г. [111]. Однако, в рекомендации экспертов ВОЗ (1996,1999), Европейского руководства (66), INC VII(136) моксонидин включен не был. В то же время в Рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов, разработанных в 2001 [19] агонисты имидазолиновых рецепторов включены в основные классы современных антигипертензивных препаратов. При этом в качестве абсолютных показаний при выборе этой группы препаратов указывается на наличие метаболического синдрома.

Таким образом, обобщая обзор литературы и придерживаясь, прежде всего, рекомендаций ВОЗ/МОГ (1999), следует отметить, что для решения столь важного вопроса необходимы дальнейшие масштабные длительные исследования с целью уточнения характера и выраженности органопротекторных эффектов моксонидина, а также для ответа на вопрос, не возникает ли модификация течения АГ при его использовании, и для разработки индивидуальных показаний для его назначения. Однако, уже в настоящее время целесообразность расширения клинического использования моксонидина не вызывает сомнения.

В соответствии с состоянием изложенной выше проблемы, предпринятое нами исследование предполагает целенаправленное изучение некоторых клинико-гемодинамических и метаболических сторон применения моксонидина у больных АГ.

Общая характеристика больных.

Обследован 61 больной эссенциальной гипертонией (АГ) со II-III степенью повышения АД (ВОЗ, 1999) в возрасте от 33 до 74-х лет (средний возраст 54,5±1,3) с длительностью заболевания от 3-х до 15 лет.

АГ II степени имела место у 32 (52,5%), III степень – у 29(47,5%). Среди обследованных мужчин-29, женщин –32.

Все клинические и лабораторно-инструментальные исследования проводились на базе клиники №2 СамГосМИ в отделениях кардиологии и терапии. Автором проводился подбор больных, клиническое и инструментально-лабораторное обследование, динамическое наблюдение в ОЛП и на этапах курсовой терапии. Самостоятельно проводились ТПГР, реоэнцефалография, интерпретировались все методы обследования.

Клинические симптомы начальных проявлений неполноценности кровоснабжения мозга имели место у всех больных, при этом гипертоническая энцефалопатия I стадии отмечена у 20 (32,7%) больных, что выражалось в наличии головных болей, шума в ушах, раздражительности, снижении памяти и нарушении концентрации внимания, плохом сне, снижении настроения, тревожности.

Следует отметить, что в целом по группе индекс массы тела (ИМТ) составил 27,4±0,62 кг/м^2, при этом нормальная масса тела отмечена у 26(42,6%) с ИМТ -23,8 ±0,15 кг/м^2; избыточная масса тела у 20(32,8%) с ИМТ 26,7 ±0,34 кг/м^2, ожирение у 15(24,6%) с ИМТ 34,8 ±1,05 кг/м^2.

У 19 (31,1%) больных АГ сочеталась с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения ФК I-II, не требующей специальной антиангинальной терапии. У 10(16,4%) больных выявлена НК I-IIA ст.

Диагноз АГ ставился на основании анамнеза, клинических данных и результатов обследований по общепринятой программе двухэтапного обследования больных (Г.Г.Арабидзе, 1978).

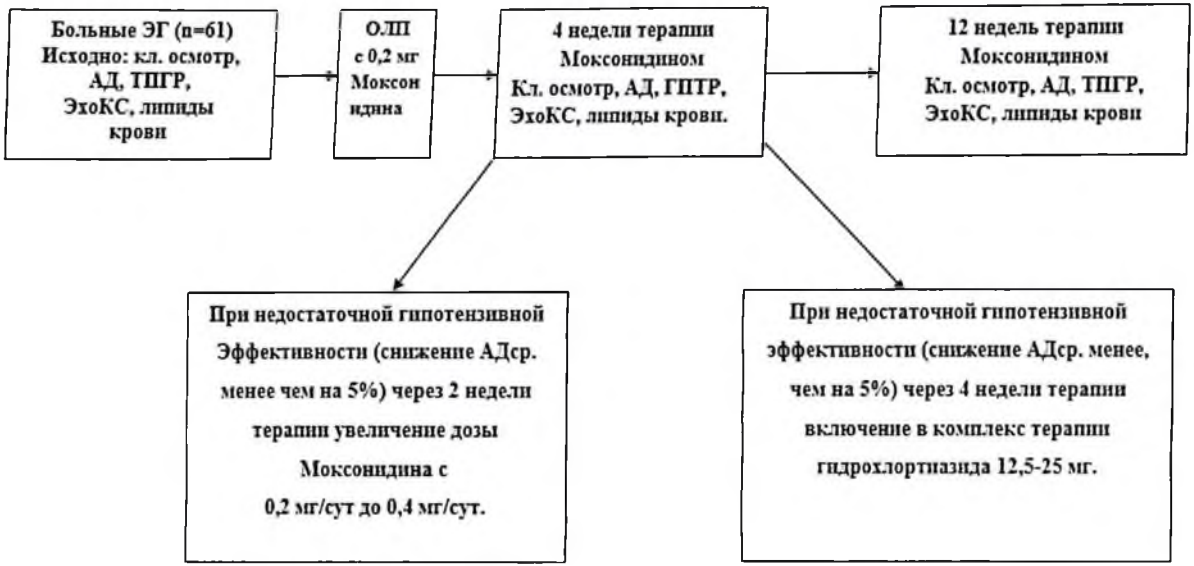
Критерии исключения: больные АГ с фракцией выброса (ФВ) менее 50%, больные с симптоматическими артериальными гипертониями, нестабильной стенокардией и стенокардией III-IV ФК, признаками сердечной недостаточности НК-IIБ - III ст., клапанными пороками сердца, легочной патологией, тяжелыми нарушениями мозгового кровообращения (гипертоническая энцефалопатия II стадии, преходящие нарушения мозгового кровообращения), а также другими органическими поражениями.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц (7 мужчин и 8 женщин), средний возраст 49,5±1,7 лет.

За 7-10 дней (контрольный период) больным отменяли все гипотензивные препараты. До начала программных исследований наряду с общеклиническими исследованиями все больные подвергались лабораторно-инструментальному обследованию.

Согласно протокола исследования (рис.1.), всем больным назначали моксонидин (Моксонидин, Eli Lilly, США) в начальной дозе 0,2 мг один раз в сутки. При недостаточной эффективности (снижении АД ср. менее чем на 5% от исходного уровня) через 2 недели дозу Моксонидина увеличивали до 0,4 мг/сут. Еще через 2 недели, при недостаточном гипотензивном эффекте, больных переводили на комбинированную терапию с включением гидрохлортиазида в дозе 12,5-25 мг в сутки. Длительность монотерапии моксонидином составила 12 недель.

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ



Артериальное давление (АД) измеряли по метду Н.С.Короткова с оценкой усреднения трех последовательных измерений.Показатели центральной гемодинамики определяли методом тетраполярной грудной реографии (ТПГР) по Kubicek (1966) в модификации Ю.Т. Пушкаря (1977), с помощью реоплетизмографа РПГ-2-02.

Исследования проводились в положении лежа, в условиях комфорта, после 15-минутной адаптации больного к электродам в состоянии полного покоя и на 3-й минуте активного ортостаза. Анализировались 5-7 реографических комплексов. Расчетные показатели ТПГР анализировались по общепринятой методике (Ю.Т.Пушкаря и соавт. 1977). Использовалась формула расчета ударного объема (УО), основанная на гетерогенной модели грудной клетки согласно рекомендациям М.Р. Палеева и И.М.Касвицера. Рассчитывали:

- ударный объем (УО), в мл;
- ударный индекс (УИ) в мл/м^2
- сердечный индекс (СИ) в л/мин · м^2;
- частоту сердечных сокращений (ЧСС) в уд/мин;
- общее периферическое сосудистое сопротивление(ОПСС) в дин·с·см$^{-5}$
- минутный объем (МО) в л/мин.

Среднее АД (АДср.) рассчитывали по формуле Хикема. Показатели мозговой гемодинамики оценивали методом реоэнцефалографии (РАГ).

РАГ регистрировали по общепринятой методике с использованием стандартных фронто-мастоидальных отведений. Качественный анализ регистрируемых реограмм проводился по методике И.В.Соколовой и Х.Х.Ярулина [27]. При качественном анализе реограмм оценивали конфигурацию реоволн, наличие и выраженности инцизуры, дикротического зубца и дополнительных волн. Реоэнцефалограммы больных распределялись на 4 наиболее часто встречаемых типа.

I тип – нормотонический. Анакрота более крутая, катакрота пологая. На нисходящей части, на границе верхней и средней трети расположена инцизура, имеется одна или две дополнительные волны.

II тип – гипотонический. Форма реоволны треугольная с заостренной вершиной, дополнительная волна и инцизура смещены к вершине и слабо выражены.

III тип – гипертонический. Форма реоволны «горбовидная», «двугорбая», двухфазная типа «плато», вершина закруглена, дополнительная волна и инцизура смещены к вершине и слабо выражены.

IV тип – атонический. Форма реоволны «конусообразная», вершина острая, дополнительная волна выражена и находится на /или ниже изолинии.

Появление множества дополнительных и пресистолических волн на катакротической части реоволны расценивалось как наличие признаков затруднения венозного оттока.

Количественная оценка РАГ проводилась с расчетом следующих показателей:

1. Реографический систолический индекс (РСИ)

РСИ = А/К (усл.ед.), где А - амплитуда систолической волны реограммы

и К – величина калибровочного импульса ($м^2$)

2. Дикротический индекс (ДИ), характеризующий величину периферического сопротивления.

ДИ = В/А · 100%, где В – величина инцизуры реограммы (мм).

3. Диастолический индекс (ДСИ), отражающий соотношение артериального и венозного перетока.

ДСИ = Д/А · 100%, где Д – величина диастолической волны реограммы (мл).

4. Реографический коэффициент (РК)

РК = α / Т · 100%, где α - время максимального систолического наполнения сосудов, Т – продолжительность реографического цикла (сек).

5. Показатель венозного оттока (ВО)

ВО = (Т -α) / Т · 100%, характеризующий затруднение венозного оттока при его увеличении.

Эхокардиографическое исследование проводилось по общепринятой методике (Н.М.Мухарлямов. Ю.Н.Беленков, 1976, 1979) с помощью аппарата «ACCUVIX», (Корея) в отделении кардиологии клиники СамМИ №1

В положении больного лежа на спине или левом боку после 10-минутного отдыха в М-режиме в парастернальной проекции по длинной оси регистрировали эхограмму левого желудочка (ЛЖ).

Расчет параметров внутрисердечной гемодинамики проводился путем усреднения трех последовательных измерений ЛЖ сердца с применением следующих формул.

1. В М- режиме оценивались следующие параметры: конечно-диастолический размер левого желудочка КДРлж (см), конечно-систолический размер левого желудочка КСРлж (см), толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка в диастолу (ТМЖПд, ТЗСЛЖд).

2. Расчетным путем оценивали конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО) и конечно-систолический объем левого желудочка (КСО)

КДО (L. E. Teiccholz и соавт., (122), также рассчитывали ударный объем (УО) сердца, фракцию выброса (ФВ) ударный индекс (УИ), систолический индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) Определяли относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС) по Devereux R.B. et al.Рассчитывали ОТмжп (ОТмжп = 2·МЖПд /КДР · 100%) и ОТзслж (ОТзслж =2·ТЗСЛЖд /КДР · 100%), Verdeechia P. и соавт., 1994.

Для определения массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) использовали Penn convention method, в соответствии с которым величина ММЛЖ рассчитывалась по формуле (Devereux R.B.et al.)

За уровень гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) был принят критерий иММЛЖ, превышающий 134г/м^2 – для мужчин, 120 г/м^2 для женщин.

По рекомендациям Verdeechia P. и соавт (1994) у больных без ГЛЖ выделяли следующие типы геометрии ЛЖ: нормальное ремоделирование ЛЖ при ОТмжп и ОТзслж ≤ 45%, концентрическое ремоделирование ЛЖ при ОТмжп и ОТзслж >45%, изолированную гипертрофию МЖП при ОТмжп >45% и ОТзслж ≤ 45%, изолированную гипертрофию ЗСЛЖ при ОТмжп ≤ 45% и ОТзслж >45%. У больных с ГЛЖ в соответствии с рекомендациями Canau A. и соавт. (1992) выделяли концентрическую ГЛЖ при ОТС < 45%. В соответствии с рекомендациями Savage D.D. и соавт. и Шляхто Е.В. и соавт. (1999) среди больных с эксцентрической ГЛЖ выделяли вариант без дилатации ЛЖ (КДР>3,2 см/м^2 у женщин и 3,1 см/ м^2 у мужчин)

Нами был изучен т липидный спектр крови. За норму ОХС принимали его содержание в сыворотке крови <200 мг/дл, ХСЛПВП>35 мг/дл, ТГ <200 мг/дл, ХСЛПНП<130 мг/дл. Согласно протокола (рис.1) исследование проводили на исходном этапе (конец контрольного периода), в острой лекарственной пробе (ОЛП), после 4-х и 12-недельной монотерапии. Действие препарата в ОЛП оценивалось с учетом фармакокинетики моксонидина, на максимуме действия препарата (через 4 часа после приема 0,2 мг моксонидина).

Оценивали следующие критерии гипотензивной эффективности препарата по снижению АДср:

- «очень хорошая» - снижение более чем на 15% от исходного;
- «хорошая» - более чем на 10%, но менее чем на 15%;
- «удовлетворительная» - менее чем на 10%, но более 5%.
- «малоэффективная» – менее чем на 5%.

Клинический эффект считался хорошим при снижении АДср более, чем на 10%, а также достижении целевых значений САД (<140 мм рт. ст.) и ДАД(<90 мм рт. ст.) при отсутствии выраженных побочных эффектов.

Переносимость препарата оценивалась по следующим критериям:

- «очень хорошая» - отсутствие побочных эффектов;

- «хорошая» - не резко выраженные побочные эффекты, не требующие коррекции дозы;
- «удовлетворительная»- побочные эффекты, проходящие после коррекции дозы;
- «неудовлетворительное» - побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Клиническая и гипотензивная эффективность моксонидина при 12-недельной терапии у больных АГ

Клиническая эффективность терапии оценивалась по динамике снижения АД, клинического состояния больных, частоте побочных явлений.

Из 61 включенных в исследование больных 16(26,2%) на протяжении всего периода исследования принимали моксонидин в дозе 0,2 мг/сут. Через 2 недели от начала терапии 45(73,8%) пациентам дозу препарата увеличивали до 0,4 мг/сут, из них 28 (45,9%) пациентов получали моксонидин в указанной дозе до окончания периода исследования; оставшиеся 17(27,9%) пациентов с целью достижения достаточного гипотензивного эффекта, с конца месячного этапа монотерапии были переведены на комбинированную терапию с включением гидрохлортиазида 12,5-25 мг/сут. Таким образом, монотерапию моксонидином на протяжении 3-х месяцев закончили 44(72,1%) пациентов.

До начала лечения САД и ДАД в положении сидя составили 171,7±1,07 и 104,7±1,5 мм рт.ст. соответственно, а АДср.-128,6±1,3 мм рт.ст.

В целом по группе после лечения моксонидином через 4 недели САД, ДАД и АДср. достоверно снизились на 17,8%, 19,4% и 19,8% соответственно, а ЧСС уменьшилась на 7%- от 78,9±1,56 до 73,3±1,04 удара в минуту ($p<0,01$). Через 12 недель монотерапии степень снижения САД, ДАД и АДср. существенно не изменилась, составив соответственно: 18,5%, 19,9% и 20,7%, при этом ЧСС по сравнению с исходом достоверно не менялась: 78,9±1,56 и 75,0±1,1 уд. в минуту ($p>0,05$).табл.2.

Таблица 1.

Динамика АД на фоне терапии моксонидином

Показатель	Исходно	4 недели	12 недель
САД сидя, мм рт.ст.	171,7±1,07	141,1±1,8*	140,0±1,3*
ДАД сидя, мм рт.ст.	104,7±1,5	84,4±1,3*	83,9±1,2*
АДср. мм рт.ст.	128,6±1,3	103,2±1,4*	102,0±1,4*
% снижения САД/ДАД/АДср.		17,8/19,4/19,8	18,5/19,9/20,7
ЧСС в мин.	78,9±1,56	73,3±1,04*	75,0±1,1*

Примечание: *-p<0,001- достоверность различий по сравнению с исходом.

Моксонидин оказался одинаково эффективным как при II, так и при III степени повышения АД (табл.3). Однако, в подгруппе со II ст. АГ к концу периода лечения на монотерапии оставалось 25 (78,1%) больных, в то время как в подгруппе с III ст. АГ-19(65,5%) больных. При этом следует отметить, что ужесточение критериев выделения степени АГ (ВОЗ/МОГ, 1999) способствовало переходу больных из группы «мягкой» АГ (ВОЗ,1993) в группу II степени АГ, из «умеренной» АГ (ВОЗ,1993) в группу III степени АГ. В подгруппе с II ст. АГ до начала терапии САД и ДАД в положении сидя составили 166,9±0,9 и 85,8±0,8 мм рт.ст., АДср.-121,7±1,2 мм рт.ст. Через 4 недели лечения САД, ДАД и АДср. достоверно снизились на 17,6%, 16,3% и 18,6% соответственно. Через 12 недель терапии степень снижения САД, ДАД и АДср. составила 19,9%, 15,8% и 18,7% соответственно.

В подгруппе с III ст. АГ до начала терапии САД и ДАД в положении сидя составили 177,2±1,5 и 114,5±1,7 мм рт.ст., а АДср.-136,3±1,5 мм рт.ст. В этой связи нужно отметить, что в подгруппе с IIIст АГ ДАД ≥ 110 мм рт. ст. имело место у 23 (79,3%) пациентов. Через 4 недели лечения САД, ДАД и АДср. достоверно снизились на 18,3%, 22,2% и 21% соответственно, а через 12 недель степень

снижения САД, ДАД и АДср. составила 18,2%, 23,4% и 21,6%. Гипотензивный эффект моксонидина был высоким у больных как с II ст. АГ, так и с IIIст АГ. Степень снижения САД была практически одинаковой в обеих подгруппах через 4 и 12 недель терапии. ДАД в большей степени снижалось в подгруппе с IIIст. АГ. В тоже время по динамике средних значений в подгруппе со IIст. АГ ДАД достигло нормальных значений, в то время как в подгруппе с IIIст. АГ все же оставалось в пределах высоко-нормальных (85-89 мм рт.ст.), достигнув при этом целевого уровня <90 мм рт. ст., в то время как САД было >140 мм рт. ст. С учетом степени АГ целевые значения САД(<140 мм рт.ст.) к концу терапии были достигнуты у 24(75%) больных со II ст. АГ и у 15(51,7%) с III ст. АГ; целевые значения ДАД (<90 мм рт.ст.) – у 19 (59,4%)больных со II ст. АГ и у 14(48,3%) с III ст. АГ. В целом по группе САД<140 мм рт. ст. достигнуто у 39(63,9%), ДАД<90 мм рт.ст. у 33(54,1%). Проанализирована гипотензивная эффективность моксонидина у больных в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): с нормальной массой тела (I группа, n=26), с избыточной массой тела(II группа, n=20) и с ожирением (III группа,n=15).

Исходные значения САД и ДАД в указанных группах достоверно не различались, хотя имела место тенденция к более высоким значениям ДАД во II и III группах:172,3±1,1/102,7±2,2 мм рт. ст., 171,8±1,6/105,3±2,1 мм рт.ст. и 170,7±3,6/106,3±4,2 мм рт. ст. соответственно.

Согласно полученным результатам гипотензивная эффективность моксонидина была высокой во всех 3х группах, при этом гипотензивный ответ в группах с избыточной массой тела и ожирением несколько превышал таковой в группе с нормальной массой тела.

В целом по группе с учетом снижения АДср., монотерапия моксонидином была эффективной у 72,1% больных.

Окончательная эффективность монотерапии моксонидином, оцененная как «очень хорошая», составила 55,7% (34 больных) и

была достигнута при приеме моксонидина в дозе 0,2 мг/сут у 16 (26,2%) пациентов, 0,4 мг/сут - у 18 (29,5%) пациентов; как «хорошая» у 20 (32,8%) и была достигнута при приеме моксонидина в дозе 0,4мсг/сут у 7(11,5%), на фоне комбинации 0,4 мг/сут моксонидина и 25 мг/сут гидрохлортиазида у 13(21,3%); как «удовлетворительная» у 7 (11,5%) и была достигнута при приеме моксонидина в дозе 0,4 мг/сут у 3(4,9%), на фоне комбинации моксонидина (0,4мг/сут) и гидрохлортиазида (12,5-25 мг/сут) у 4(6,6%).

Таким образом, после присоединения гидрохлортиазида к моксонидину у 17(27,9%больных) случаев неудовлетворительной эффективности отмечено не было. Ретроспективный анализ с учетом исходных значений параметров системной внутрисердечной гемодинамики, а также возраста, пола, ИМТ в группах с «отличным», «хорошим» и «удовлетворительным» эффектами моксонидина не выявил достоверных различий по сравниваемым параметрам. Однако, в группе с «отличным» эффектом прослеживалась тенденция к более высоким значениям ОПСС (данные по ОПСС представлены в следующей главе): 2081,5±450,7 дин·с·м$^{-5}$ против 1947,4±184,2 дин·с·м$^{-5}$ в группе с «хорошим» эффектом и 1956,4±403,3 дин·с· м$^{-5}$ в группе с «удовлетворительным» эффектом ($p>0,05$ во всех случаях сравнения).

Таблица 2.

Гипотензивная эффективность моксонидина у больных АГ в зависимости от ИМТ.

Показатели	I группа			II группа			III группа		
	исходно n=26	4 недели n=26	12 недель n=22	исходно n=20	4 недели n=20	12 недель n=15	исходно n=15	4 недели n=15	12 недель n=9
САД мм рт.ст.	172,3 ±1,1	147,3 ±2,2*	144,5 ±2,5*	171.8 ±1,6	135±3,8*	137,4 ±4,0*	170,7 ±3,6	136,7±3,0*	138,1 ±4,1*
ДАД мм рт. ст.	102,7 ±2,2	86,2± 2,0*	85,1± 2,1*	105,3 ±2,1	84,5± 2,9*	85,3 ±3,3*	106,3 ±4,2	80,7±1,9*	81,5 ±2,7*
АДср. мм рт.ст.	125,9 ±1,7	106,5 ±1,9*	105,0 ±2,0*	127,5 ±1,8	101,8 ±3,1*	103,0 ±3,2*	127,8 ±3,9	99,3±2,1*	100,5 ±2,7*
% снижения САД/ДАД/ АДср.		14,5/16,1/15,4	16,1/17,1/16,6		18,2/19,8/23,2	20/19/19,2		20/24/22,3	19,1/23,3/214

Также следует отметить, что в группе с «отличным» эффектом число больных с ИМТ>30 кг/м^2 также превышало этот показатель в группе больных с «хорошим» и «удовлетворительным» эффектом: с «отличным» - 26,3кг/м^2 , «хорошим» – 23,5кг/м^2 (без статистической достоверности X^2= 2,354,p=0.306).В процессе терапии моксонидином оценивалась переносимость лечения по следующим критериям: отсутствие побочных эффектов - «очень хорошая»; нерезко

выраженные побочные эффекты, не требующие коррекции дозы - «хорошая»; побочные эффекты, проходящие после коррекции дозы - «удовлетворительная» и тяжелые побочные эффекты, требующие отмены препарата - «неудовлетворительная».

При окончательной оценке переносимости моксонидина «очень хорошая» установлена у 45(73,8%) больных, «хорошая»- у 16(26,2%).

Среди побочных эффектов наиболее часто встречалась сухость во рту, которая в легкой степени выраженности имела место у 13(21,3%) больных при первом приеме препарата, и самостоятельно проходила без коррекции дозы препарата через 2-3 дня; у 3(4,9%) больных в первые дни приема моксонидина отмечалась легкая головная боль и сонливость, прошедшие самостоятельно без коррекции дозы моксонидина.

Влияние монотерапии моксонидином на параметры системной, внутрисердечной, мозговой гемодинамики у больных эссенциальной гипертонией

Для оценки влияния моксонидина на параметры системной гемодинамики всем больным проводилась ТПГР. На исходном этапе показатели системной гемодинамики изучали до и через 4 часа после однократного приема моксонидина в дозе 0,2 мг. В дальнейшем больные получали моксонидин на протяжении 12 недель, методы коррекции дозы описаны в главе 2. На этапах исследования оценивалось влияние монотерапии моксонидином на показатели гемодинамики.

С учетом величины СИ были выделены типы кровообращения нормокинетический (от 2,4 до 3,1 л/мин)- у 26(42,6%) гиперкинетический (более 3,1 л/мин)- у 12(19,7%), гипокинетический (менее 2,4 л/мин) – у 23(37,7%). На фоне ОЛП через 4 часа после однократного приема моксонидина (табл.6) гемодинамические сдвиги в положении лежа характеризовались достоверным снижением САД на 13,4 ±1,0% (p<0,001), ДАД на 13,8 ±0,85%(p<0,001), АД ср. на 13,9 ±1,1%(p<0,001) на фоне уменьшения ОПСС на 13,1±1,5% (p<0,001)

При этом не отмечено существенного изменения УО и МО, а также ЧСС. В положении ортостаза указанные изменения носили несколько выраженный характер и были обусловлены несколько большим снижением ОПСС: на18,7±1,4% (p<0,001), однако в сравнении с динамикой показателей в положении лежа не носили достоверный характер.

На фоне 4-х недельной терапии моксонидином в средней суточной дозе 0,35±0,01 изменения гемодинамики носили аналогичный характер (табл.3).

Таблица 3.

Динамика показателей системной гемодинамики у больных АГ после однократного приема моксонидина.

Параметры	Исходно		ОЛП		Δ% лежа	Δ% орто	P_1	P_2
	лежа	ОРТО	ЛЕЖА	орто				
УО (МЛ)	74,8±2,2	64,1±1,95***	73,5±1,98	65,2±1,85***	-1,7±2,43	1,8±3,0	>0,05	>0,05
УИ (МЛ/М^2)	38,4±1,2	32,9±1,1***	37,9±1,0	33,7±1,0***	-1,4±2,13	2,3±2,8	>0,05	>0,05
МО (Л/МИН)	5,3±0,15	5,0±0,13*	5,1±0,16	4,9±0,14**	-3,9±2,89	-2,2±3,78	>0,05	>0,05
СИ (л/мин·м^2)	2,7±0,06	2,6±0,07	2,6±0,04	2,5±0,06	-3,5±1,95	-3,7±2,1	>0,05	>0,05
АД (ММ РТ. СТ.)	170,5±3,0	165,1±2,5	148,1±1,9	140,2±1,8**	-13,4±1,0-	-15,1±1,45	<0,001	<0,001
ДАД (ММ РТ.СТ.)	103,8±1,9	103,3±1,7	90,0±1,3	86,1±1,2***	-13,8±0,85	-16,3±1,39	<0,001	<0,001

АДСР (ММ РТ.СТ.)	126.5±2.2	124.9±2.0	109.5±2.0	104.4±1.9*	-13.9±1.1	-16.5±1.4	<0.001	<0.001
ЧСС (УД/МИН)	70.9±1.26	77.8±1.56*	68.7±1,15	74.2±1.43*	-3.0±2.2	-4,3±3.5	>0.05	<0.05
ОПСС(ДИН·С·М$^{-5}$)	1995.0±70.1	2105.2±74.1	1740.4±61.6	1712.8±58.0***	-13.1±1.7	-18.7±2,3	<0.001	<0.001

Примечание: P_1- динамика различий между исход -ОЛП в положении лежа

P_2- динамика различий между исход -ОЛП в «орто»

****-p<0,05, ** -p<0,01,***- p<0,001- динамика различий между лежа и «орто» внутри групп (исходно и ОЛП).***

Таблица 4

Динамика показателей центральной гемодинамики у больных АГ через 4 недели терапии моксонидином.

Параметры	Исходно		Через 4 недели		Δ% лежа	Δ% орто	P_1	P_2
	Лежа	ОРТО	ЛЕЖА	орто				
УО (МЛ)	74,8±2,2	64,1±1,95***	74,0±2,0	65,0±1,9***	-1,1±2,5	1,5±2,9	>0,05	>0,05
УИ (МЛ/М^2)	38,4±1,2	32,9±1,1***	38,1 ±1,1	33,1±1,0***	-0,8±2,7	0,7±2,3	>0,05	>0,05
МО (Л/МИН)	5,3±0,15	5,0±0,13	5,2±0,14	4,9±0,13***	-2,0±3,5	-2,1±3,6	>0,05	>0,05
СИ (л/мин·м^2)	2,7±0,06	2,6±0,07	2,7±0,08	2,5±0,06**	0	-3,6±2,4	0	>0,05
САД (ММ РТ. СТ.)	170,5±3,0	165,1±2,5	140,1±2,1	136,4±1,9	-17,9±2,3	-17,5±2,5	<0,001	<0,001
ДАД (ММ РТ.СТ.)	103,8±1,9	103,3±1,7	87,6±1,4	85,2±1,0*	-15,4±1,9	-17,7±2,6	<0,001	<0,001

АДСР (ММ РТ.СТ.)	126,5±2,2	124,9±2,0	105,4±1,6	102,4±1,5	-17,0±2,4	-18,1±2,7	<0,001	<0,001
ЧСС (УД/МИН)	70,9±1,26	77,8±1,56*	70,0±1,3	76,2±1,7*	-1,4±2,1	-2,1±3,2	>0,05	>0,05
ОПСС(ДИН·С·М$^{-5}$)	1995,0±70,1	2105,2±74,1	1615,3±49,8	1650,4±51,3	-19,4±2,9	-21,3±3,0	<0,001	<0,001

Примечание: P_1- динамика различий между исход-ОЛП в положении лежа

P_2- динамика различий между исход-ОЛП в «орто»

*** -p<0,05, ** -p<0,01, ***-p<0,001 динамика различий между лежа и «орто» внутри групп (исходно и ОЛП)***

В целом по группе в положении лежа САД снизилось на 17,9±2,3%(p<0,001), составив 140,1±2,1 мм рт.ст. против 170,5 ±3,0 мм рт. ст. (p<0,001). ДАД в положении лежа снизилось на 15,4 ±1,9% (p<0,001), достигнув 87,6±1,4 мм рт. ст. против 103,8±1,9мм рт. ст. (p<0,001) на исходе, а АД ср. - на 17,0±2,4%(p<0,001), достигнув 102,4±1,5 мм рт. ст. против 126,5± 2,2 мм рт. ст. на исходе (p<0,001). Указанные изменения АД достигались снижением ОПСС на 19,4±2,9% (p<0,001), при этом его абсолютные значения составили 1615,3±49,8 дин· с· см$^{-5}$ против 1995, 0±70,1 дин · с · см$^{-5}$ на исходе (p<0,001).

На ортостаз через 4 недели терапии, как и при ОЛП изменения показателей носили несколько выраженный характер, но в значительно меньшей степени, также, достоверно не отличаясь от динамики показателей в положении лежа.

Как и в случае с ОЛП на фоне 4-х недельной терапии не отмечено существенного изменения УО, МОК и динамики ЧСС.

К концу курсовой терапии через 12 недель приема моксонидина (в средней суточной дозе 0,33±0,01 мг) изменения параметров центральной гемодинамики не претерпели каких-либо существенных изменений в сравнении с 4-х недельным этапом (табл.5).

Снижение САД незначительно выросло до 18,0±2,5%(p<0,001 с исходом) в положении лежа, достигнув 140,0±1,8 мм рт. ст. против 140,1±2,1 мм рт. ст. на 4-х недельном этапе (p>0,05), при этом ДАД снизилось на 17,4 ±2,3% (p<0,001 с исходом) достигнув 86,1±1,5 мм рт. ст. против 87,6±1,4 мм рт. ст. на 4-х недельном этапе (p>0,05), а снижение АД ср. достигло 17,9±2,7%(p<0,001) при абсолютных значениях 104,3 ±1,4 мм рт. ст. против 105,4±1,6 мм рт. ст.(p>0,05). Указанные изменения происходили на фоне снижения ОПСС на 22,0±3,1% (p<0,001), при этом его абсолютное значение также существенно не отличалось от 4-х недельного этапа:1570,4±38,1 дин· с· см$^{-5}$ против 1615,3 ±49,8 дин· с· см$^{-5}$ (p>0,05). В положении

ортостаза через 12 недель терапии указанные изменения практически не отличались от динамики показателей в положении лежа.

Как в случае с ОЛП и 4-х недельным этапом терапии, к концу курсовой терапии не отмечено существенного изменения УО, МОК, а также ЧСС.

Таким образом, результаты исследования показали, что гипотензивное действие препарата обусловлено умеренным снижением системного сосудистого сопротивления без изменения сердечного выброса. Оценка гемодинамических параметров в положении лежа и стоя, как на фоне первой дозы в ходе ОЛП, так и на этапах лечения, не выявила недостаточности ортостатической регуляции. Ни на одном этапе исследования не выявлено статистически значимого изменения УО, МО и ЧСС.

Таблица 5.

Динамика показателей системной гемодинамики у больных АГ через 12 недель терапии моксонидином.

Параметры	Исходно		Через 12недель		Δ% лежа	Δ% орто	P_1	P_2
	лежа	ОРТО	ЛЕЖА	орто				
УО (МЛ)	74,8±2,2	64,1±1,95***	75,0±2,1	65,3±1,8***	0,3±1,1	1,9±2,7	>0,05	>0,05
УИ (МЛ/М^2)	38,4±1,2	32,9±1,1***	38,5 ±1,2	33,4±1,1***	0,29±1,2	1,7±2,5	>0,05	>0,05
МО (Л/МИН)	5,3±0,15	5,0±0,13*	5,3±0,16	5,0±0,15***	0	0	0	0
СИ (л/мин·м^2)	2,7±0,06	2,6±0,07	2,7±0,07	2,5±0,06**	0	-3,4±2,9	0	>0,05
САД (ММ РТ. СТ.)	170,5±3,0	165,1±2,5	140,0±1,8	137,5±1,8	-18,0±2,5	-17,1±2,7	<0,001	<0,001
ДАД (ММ РТ.СТ.)	103,8±1,9	103,3±1,7	86,1±1,5	84,3±1,4	-17,4±2,3	-18,5±3,0	<0,001	<0,001

АДСР (ММ РТ.СТ.)	126.5±2.2	124.9±2.0	104.3±1.4	102.0±1.5	-17.9±2.7	-18.3±3.1	<0.001	<0.001
ЧСС (УД/МИН)	70.9±1.26	77.8±1.56*	72.1±1.4	76.3±1.8	1.8±2.7	-2.0±2.9	>0.05	>0.05
ОПСС(ДИН·С·М$^{-5}$)	1995.0±70.1	2105.2±74.1	1570.4±38.1	1610±41.4	-22.0±3.1	-23.8±3.4	<0.001	<0.001

Примечание: P_1- достоверность различий между исход-ОЛП в положении лежа P_2- достоверность различий между исход-ОЛП в «орто»; *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001.

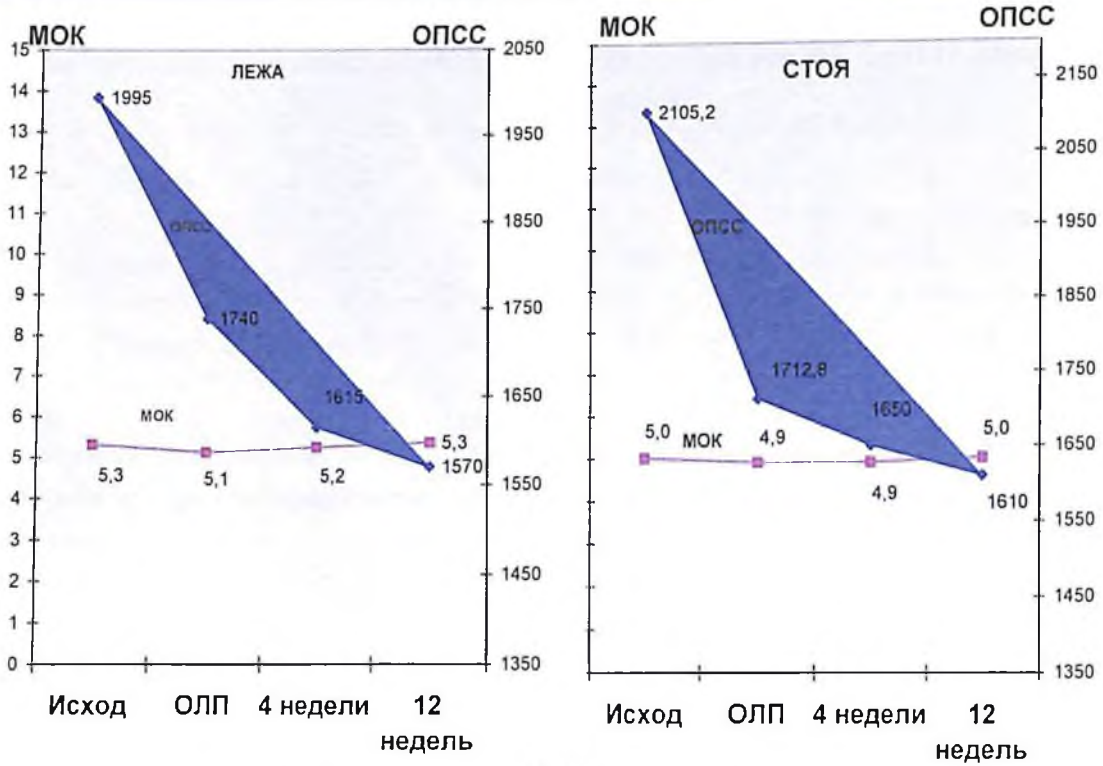


Рис 2. 3 Изменения МО и ОПСС при ОЛП,на этапах курсовой терапии

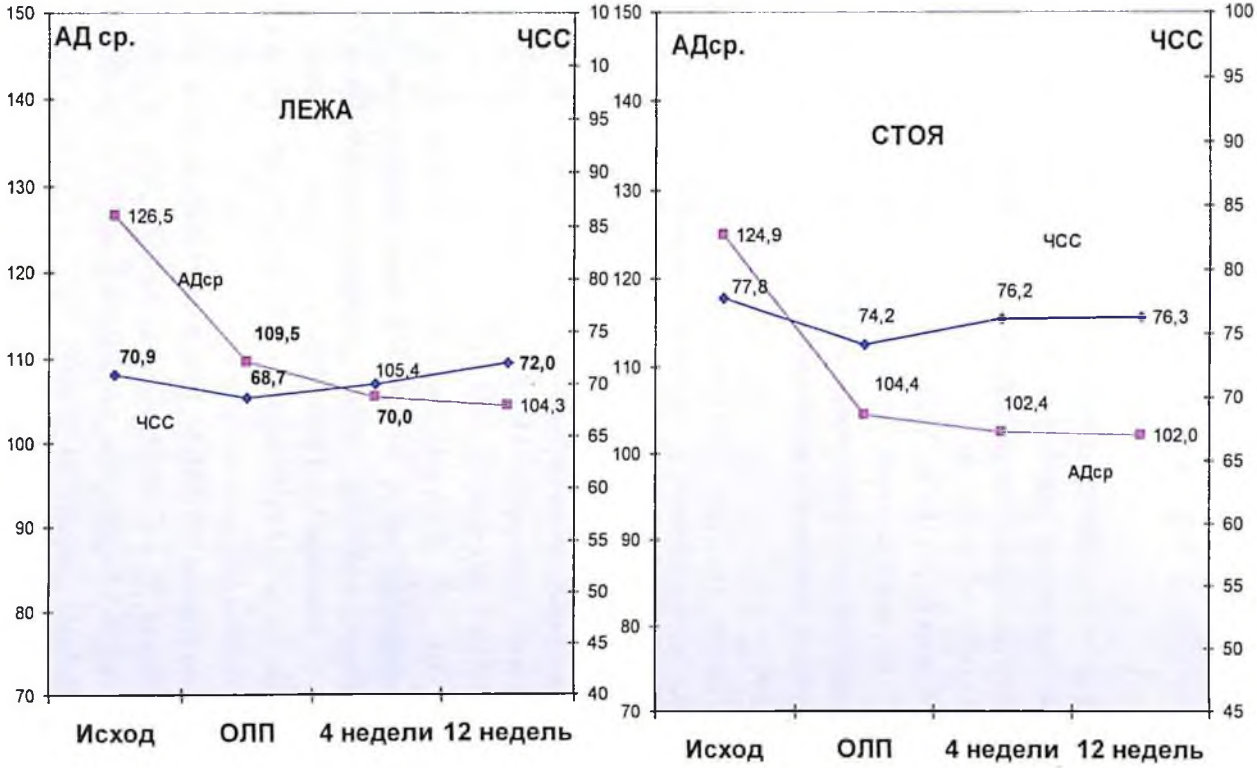


Рис 4,5 **Изменение АДср и ЧСС при ОЛП, на этапах курсовой терапии**

Динамика показателей внутрисердечной гемодинамики и морфофункционального состояния миокарда при длительной монотерапии больных моксонидином больных АГ.

С помощью эхокардиографического исследования изучено функциональное состояние миокарда, показатели сократительной функции, характер ремоделирования миокарда у больных АГ.

Показано, что у больных АГ на исходном этапе наблюдения объемные показатели (КДО, КСО, УО) левого желудочка достоверно не отличались от контрольных значений, однако наблюдалась тенденция (в целом по группе) к увеличению КДО и КСО. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка оставалась в пределах контрольных значений. (Табл.9)

В то же время отмечено достоверное увеличение толщины стенок миокарда по сравнению с группой здоровых. Так, ТМЖП была увеличена до 1,34±0,03 см против 0,98±0,02 см ($p<0,001$), ТЗСЛЖ – до 1,12 ±0,02 см против 0,88±0,01 см ($p<0,001$). Наряду с этим, при определении индексированной массы миокарда левого желудочка получены значения иММЛЖ, составляющие 137,7±6,1 г/м^2 против 101,1±5,0 в контроле ($p<0,001$).

Больные АГ с различными типами кровообращения характеризовались отсутствием отличий в миокардиальной массе левого желудочка: иММЛЖ при нормокинетическом типе кровообращения составил 130,6±5,9г/м^2, при гипер- и гипокинетическом типе -148±7,19г/м^2 и 132,8±6,29г/м^2 ($p<0,05$ по сравнению с контролем для всех случаев).

С учетом величины иММЛЖ признаки гипертрофии левого желудочка выявлены у 34 из 61 больных (55,7%). С учетом описанных в главе 2.2. критериев определена частота следующих типов ГЛЖ (рис.6): концентрический тип – у 21 (34,4%), эксцентрический тип - без дилатации - у 10 (16,4%), эксцентрический тип с дилатацией - у 3(4,9%).При отсутствии

Таблица 6.

Изменение параметров внутрисердечной гемодинамики, иММЛЖ и толщины стенок левого желудочка через 12 недель монотерапии моксонидином у больных АГ.

Показатели	Контроль	Исходно	12-недель	Δ%
КДО (мл)	125,0±5,1®	138,4±5.3	134,2±4,8	-3,4±3,1
КСО (мл)	53,1±3,8®	60,4±4,0	58,2±3,3	-3,7±2,0
УО (мл)	74,2±3,2	76,3±3,9	76,9±4,0	+0,8±1,2
ФВ (%)	59,0±1,1	56,5±1,4	57,6±1,7	+2,3±1,3
ТМЖП (см)	0,98±0,02®	1,34±0,03	1,28±0,03*	-4,49±2,7
ТЗСЛЖ (см)	0,88±0,01®	1,12±0,02	1,07±0,02*	-4,43±2,3
иММЛЖ (г/м^2)	101,1±5,0®	137,7±6,1	132,4±5,2*	-3,86±2,1

Примечание: ® - p<0,001 достоверность различий по сравнению с группами больных.
**** - p<0,05 достоверность различий в динамике лечения по сравнению с исходом.***

ГЛЖ (иММЛЖ <134г/м^2) были выделены следующие типы геометрии миокарда левого желудочка: нормальная геометрия - у 11 (18,0%), концентрическое ремоделирование - у 5(8,2%), изолированная гипертрофия МЖП – у 7(11,5%), изолированная гипертрофия ЗСЛЖ – у 4(6,6%).

В процессе 12-недельной терапии моксонидином отмечено характерное изменение типов геометрии левого желудочка с тенденцией к уменьшению выраженности концентрической гипертрофии и частоты эксцентрического типа геометрии левого желудочка с дилатацией. Так, к концу курса наблюдения у 3-х больных с концентрической ГЛЖ (на исходном этапе) отмечена трансформация в концентрический тип ремоделирования; у 2-х больных с эксцентрической ГЛЖ с дилатацией к концу лечения имела место ее трансформация в эксцентрическую ГЛЖ без дилатации; у 1 больного с концентрическим типом ремоделирования и 2-х больных с изолированной гипертрофией МЖП выявлена трансформация в нормальный тип геометрии ЛЖ.

Таким образом, к концу терапии ГЛЖ отмечена у 31 (50.8%) против 34 (55,7%) на исходном этапе. При этом, концентрическая ГЛЖ отмечена у 18 (29,5%), эксцентрический тип ГЛЖ с дилатацией всего у 1 (1,67%), эксцентрический тип ГЛЖ без дилатации - у 12 (19,7%). Изменилось и распределение типов геометрии ЛЖ: нормальная геометрия выявлена у 14 (22,9%), концентрическое ремоделирование – у 7 (11,5%), изолированная гипертрофия МЖП-у 5(8,2%), ЗСЛЖ-у 4 (6,6%), рис.7.

Выявленная динамика в отношении типов геометрии ЛЖ сопровождалась определенными, структурными изменениями миокарда левого желудочка (табл.9).

В целом по группе выявлена маловыраженная тенденция к снижению КДО (на 3,4±3,1%) и КСО (на 3,7±2,0%), УО оставался практически без изменений, так же, как и ФВ: 57,6±1,7% против 56,5±1,4% на исходном этапе. Прослеживалось достоверное

уменьшение ТМЖП, ТЗСЛЖ, иММЛЖ, однако средние значения этих показателей оставались достоверно повышенными по сравнению с контрольной группой.

В последующем, с учетом объемных показателей левого желудочка, были выделены 2 группы: в 1 группу (n=21) вошли больные с исходным уровнем КДО >130 мл, оставшиеся больные составляли 2 группу (n=40).

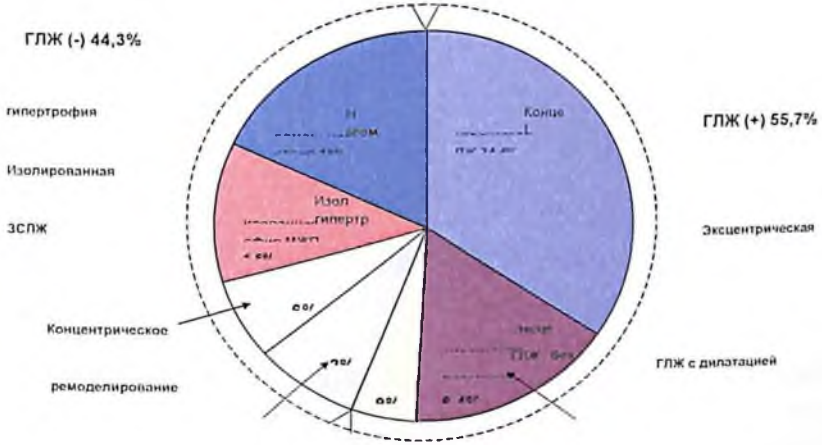


Рис.6 *Типы геометрии левого желудочка у больных ЭГ*

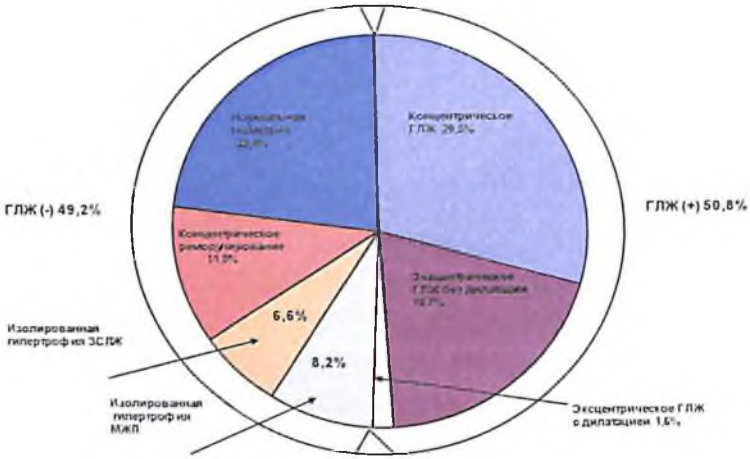


Рис.7 *Типы геометрии левого желудочка после 12 недельной терапии моксонидином у больных АГ*

Анализ полученных данных показал (табл.10), что у больных 1-ой группы с исходными значениями КДО и КСО: 157,1±8,1 см^3 и 71,0±5,9 см^3 соответственно, в отличие от больных 2-ой группы с исходными значениями КДО и КСО: 120,1±4,9 см^3 и 51,9±3,7см^3 соответственно, отмечалась более выраженная динамика анализируемых показателей. Так,Δ% КДО в 1 группе составил-6,5±3,9% против +0,3±0,9%.Аналогичная тенденция была выявлена и для КСО: в 1-ой группе Δ% КСО составил -6,8 ±3,9% против -1,9±1,2%.

При этом прирост ФВ в 1-ой группе также был несколько выше, чем во 2-ой группе: +3,7 ±1,9% против 1,4 ±0,9%.

Нам представилась необходимым также изучить динамику ЭХОКГ - маркеров ГЛЖ на фоне терапии моксонидином. С этой целью была выделена группа больных с ГЛЖ (иММЛЖ>134г/м^2) табл.11. При этом исходная толщина МЖП и ЗСЛЖ составили соответственно 1,47 ±0,03 см и 1,14 ±0,02 см соответственно, а иММЛЖ-148,4 ± 6,7 г/м^2. После 12 недельной терапии моксонидином

отмечено достоверное изменение средних значений изучаемых параметров: уменьшение ТЗСЛЖ до 1,08±0,03см; ТМЖП до 1,4±0,03см, иММЛЖ до 140,5±5,9г/м^2 ($p<0,05$ во всех случаях), при этом иММЛЖ уменьшился на 5,5%. Принимая во внимание ошибку измерений при выполнении ЭхоКС, общепринятым критерием регрессии ГЛЖ считается снижение иММЛЖ на 10%. В этой связи полученные нами результаты были расценены как положительная тенденция к регрессии ММЛЖ на фоне 12-недельной терапии моксонидином.

Таким образом, можно заключить, что на фоне 12-недельной терапии моксонидином больных АГ отмечается умеренная достоверная регрессия ГЛЖ, ассоциируемая, прежде всего с уменьшением ТЗСЛЖ и ТМЖП и позитивными изменениями параметров внутрисердечной гемодинамики.

Таблица 6.

Изменение иММЛЖ и толщины стенок левого желудочка 12 недель монотерапии моксонидином у больных АГ с ГЛЖ.

Показатели	Исходно	12 недель	Δ%
ТМЖП	1,47±0,03	1,40±0,03*	-4,8±2,4
ТЗСЛЖ (см)	1,14±0,02	1,08±0,03*	-5,5±2,8
иММЛЖ (г/м^2)	148,4±6,7	140,5±5,9*	-5,5±2,9

*Примечание: * - $p<0,05$ достоверность различий по сравнению с исходом.*

Динамика параметров мозговой гемодинамики при монотерапии моксонидином больных АГ

Начальные проявления неполноценности кровоснабжения мозга отмечались у всех обследованных, при этом гипертоническая энцефалопатия I степени – у 32,7% больных. Больные наиболее часто жаловались на периодические головные боли, головокружение, шум в ушах, нарушение концентрации внимания, плохой сон, раздражительность, плохое настроение.

Состояние мозгового кровотока изучалось у 40 больных АГ (ср. возраст 56,7±1,2) с длительностью заболевания от 5 до 11 лет. Исследование основывалось на анализе параметров РАГ на исходном этапе, на фоне ОЛП и через 12 недель монотерапии моксонидином.

У всех обследованных больных отмечены признаки гипертонуса мозговых сосудов (ДИ, ДСИ, РК) и снижение показателей пульсового кровенаполнения сосудов мозга (РСИ), причем у 32(80%) - выраженные. При этом у 27 (67,5%) обследованных имело место затруднение венозного оттока (ВО) из полости черепа, косвенно свидетельствующее о повышении внутричерепного давления.

В количественном отношении повышение тонуса мелких и крупных церебральных сосудов выражалось в увеличении дикротического индекса (ДИ), диастолического индекса (ДСИ) и реографического коэффициента (РК) соответственно до 103,6±3,4%, 112,6±3,7% и 22,42±0,6%. Наряду с этим имело место снижение пульсового кровенаполнения мозга с учетом снижения реографического систолического индекса (РСИ) до 0,76±0,06% усл.ед. при нормативных значениях 1,3±0,05 ($p<0.001$), табл.12.

Качественный анализ реограмм выявил преобладание (80%) гипертонического типа реограмм со спастическим вариантом изменений, что ассоциировалось со смещением слабо

выраженной дополнительной волны и инцизуры к вершине, при этом отмечалось некоторое увеличение крутизны подъема анакроты.

У 67,5% больных отмечались признаки нарушения венозного оттока из полости черепа в виде появления выраженных пресистолических волн на РАГ в связи со снижением венозного тонуса.

На фоне проведения ОЛП, характеризующейся снижением в положении лежа (через 4 часа после однократного приема 0,2 мг моксонидина), АДср на 13,9±1,1% (p<0,001) и ОПСС на 13,1±1,5% (p<0,001), также отмечено снижение тонуса мелких и крупных сосудов: уменьшение ДИ, ДСИ и РК на 19,5%, 21,2% и 19,3% (p<0,001) соответственно, что ассоциировалось с увеличением пульсового кровенаполнения (РСИ) на 17,1% (p<0,01) и улучшением ВО на 7,6% (p<0,01) (табл.12, рис.8). Реализация гипотензивного действия моксонидина с перераспределением кровотока в пользу мозгового бассейна характеризуют адекватное включение механизмов регуляции, направленных на обеспечение сохранности и улучшение кровотока в церебральных сосудах.

Курсовой прием (12 недель терапии) моксонидина вызывал аналогичные однократному сдвиги мозговой гемодинамики. На фоне снижения тонуса мелких (ДИ) и крупных (РК) церебральных сосудов на 22,7% (p<0,001) и 21% (p<0,001) соответственно, отмечено увеличение пульсового кровенаполнения мозга (РСИ) на 21,1% .(табл.11, рис8). Характерные изменения мозгового кровотока сопровождались уменьшением частоты случаев затрудненного венозного оттока от 67,5% до 45%.На фоне терапии отмечена регрессия общемозговой симптоматики, в частности, регрессия головных болей, шума в ушах, тяжести и давления в затылке, головокружения, раздражительности.

Таким образом, действие моксонидина на мозговой кровоток проявлялось, главным образом, в снижении артериального тонуса церебральных сосудов, что приводило к достоверному улучшению пульсового кровотока. При этом наблюдалось некоторое улучшение венозного оттока, косвенно свидетельствующее о снижении внутричерепного давления.

Таблица 7.

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОЗГОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ФОНЕ ОЛП И КУРСОВОГО

Приема (12 недель) моксонидина.

Группы / Показатели	Контроль	Больные АГ (n = 40)		
		До лечения	На фоне ОЛП	Через 12 недель
РСИ (усл.ед)	1,3±0,05$^{\Delta}$	0,76 ± 0,04	0,89 ± 2,3	0,92 ± 0,06**
ДИ (%)	55,4±3,1$^{\Delta}$	103,6± 3,4	83,5 ± 2,3**	80,1 ± 2,2**
ДСИ (%)	66,2±4,1$^{\Delta}$	112,6 ± 3,7	88,7± 3,0**	82,7± 2,6**
РК (%)	15,7±0,7$^{\Delta}$	22,4 ± 0,6	18,1± 0,5**	17,7 ± 0,4**
ВО	65,3±1,0$^{\Delta}$	75,9 ± 0,9	70,1± 0,7*	69,0 ± 0,7**

*Примечание: *-p<0,01**; -p<0,001- достоверность различий до и после лечения, Δ - p< 0,01 – достоверность различий между группой контроля и больными до лечения*

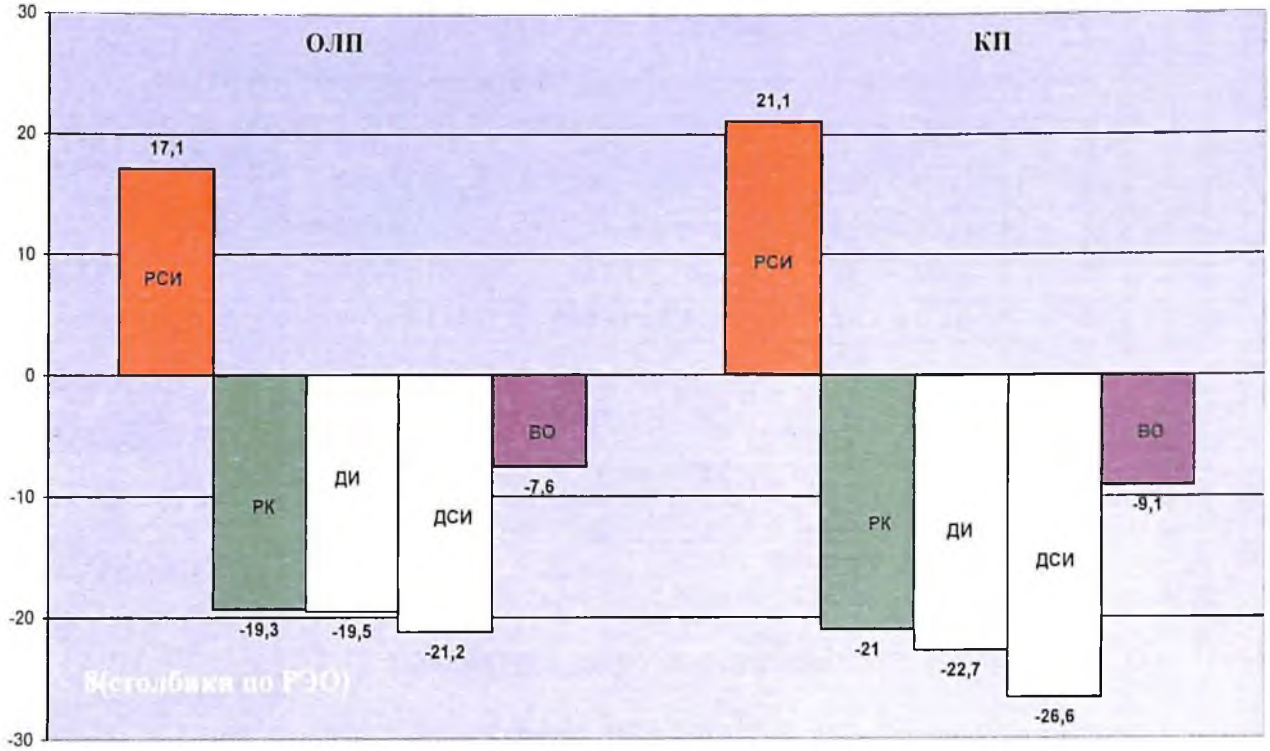


Рис.8 Динамика мозгового кровотока на фоне однократного приема моксонидина (ОЛП) и курсовой терапии (12 недель) *-p<0,01

Динамика параметров липидного спектра крови при монотерапии моксонидином.

В ходе монотерапии моксонидином изучалось изменение показателей липидного профиля крови (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХСЛПВП), а также коэффициент атерогенности (КА) через 1 и 3 месяца лечения.

На исходном этапе обследования (табл.13)в целом по группе средние значения всех анализируемых показателей находились в пределах нормативных значений (ХС< 200 мг/дл, ТГ <200 мг/дл, ХСЛПНП<130 мг/дл, ХСЛПВП>35 мг/дл). Однако, как видно из таблицы № 13, эти значения приближались к верхним границам рекомендуемой нормы, что и обусловило повышение КА до 5,02±0,2. В целом по группе уровни ОХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХСЛПНП у обследуемых больных АГ составили соответственно 199,7±3,6 мг/дл, 195,3±11,4 мг/дл, 35,4±1,3мг/дл и 125,8 ±3,3 мг/дл.

Индивидуальный анализ значений выявил наличие гиперхолестеринемии (ОХС>200 мг/дл) у 26 (42,6%) со средним значением по подгруппе 227,4±4,4 мг/дл. Гипертриглицеридемия (ТГ >200 мг/дл) отмечена у 24 (34,4%), среднее значение ТГ в этой подгруппе составило 280,7 ±15,5 мг/дл. Гипер-β-холестеринемия (ХСЛПНП>130 мг/дл) и гипо - α- холестеринемия (ХСЛПВП<35 мг/дл) имели место у 22 (36,1%) у 30 (49,2%) соответственно, при этом средние значения ХСЛПНП и ХСЛПВП в подгруппах с исходной гипер-β-холестеринемией и гипо-α-холестеринемией составили 154,0±3,3 мг/дл и 29,4 ±0,73 мг/дл соответственно.

Таким образом, на исходном этапе, несмотря на средние значения ОХС, ТГ, ХСЛПНП и ХСЛПВП, обследуемая группа больных характеризовалась наличием выраженных нарушений липидного обмена: большой частотой встречаемости гиперхолестеринемии и дислипидемией, в частности, гипо-α-холестеринемией.

Таблица8.

Динамика липидного спектра под влиянием терапии моксонидином.

Показатели	До лечения	Через 4 недели	Через 12 недель	P_1	P_2
ОХС мг/дл	199,7±3,6	192,5±3,7	191,8±3,2	>0,05	>0,05
ТГ мг/дл	195,3±11,4	177,1±11,4	172,2±8,8	>0,05	>0,05
ХС ЛПВП мг/дл	35,4±1,3	37,2±1,6	36,4±1,1	>0,05	>0,05
ХС ЛПНП мг/дл	125,8±3,3	119,8±3,5	120,6±2,9	>0,05	>0,05
КА	5,02±0,2	4,78±0,3	4,55±0,19	>0,05	>0,05

Примечание: *p_1- достоверность различий до и через 4 недели лечения;p_2- достоверность различий до и через 12 недель лечения.*

Под влиянием 4-х недельной терапии моксонидином не отмечено каких-либо достоверных изменений со стороны всех показателей липидного спектра. В то же время прослеживалась позитивная тенденция к снижению средних значений ОХС (на 3,6%), ТГ (на 9,3%), ХСЛПНП (на 4,8%) и повышению ХСЛПВП (на 5,1%). В целом по группе КА несколько снижался: от 5,02±0,2 до 4,78±0,3.

При этом следует отметить, что число больных с гиперхолестеринемией через месяц терапии моксонидином снизилось с 26(42,6%) до 22(36,1%) (p>0,05), а среднее значение ОХС в подгруппе с исходной гиперхолестеринемией уменьшилось до 216,0±4,2 мг/дл против 227,4 ±4,4 мг/дл до лечения (p>0,05) рис.9, 10.

Через месяц лечения моксонидином также снизилось число больных с гипертриглицеридемией: 16(26,2%) по сравнению с 24 (34,4%) на исходном этапе (p>0,05), в этой подгруппе уровень ТГ уменьшился до 239,4±18,7 мг/дл против 280,7 ±15,5 мг/дл на исходе, однако, статистически значимых различий все же не было отмечено. (p>0,05).

Аналогичная тенденция прослеживалась и в подгруппе с гипо - α- холестеринемией, число больных с ХСЛПВП <35 мг/дл составило 26 (42,6%) против 30 (49,2%) на исходе, при этом среднее значение ХСЛПВП в подгруппе достигло 32,8±1,6 мг/дл против 29,4±0,73 мг/дл на исходе (p>0,05).

Количественный состав больных с гипер-β-холестеринемией через месяц терапии не изменился, эта подгруппа также включала 22 (36,1%), а уровень ХСЛПНП у больных с исходной гипер-β-холестеринемией через 1 месяц терапии все же несколько уменьшился: 146,9±5,2мг/дл против 154,0±3,3 мг/дл (p>0,05).

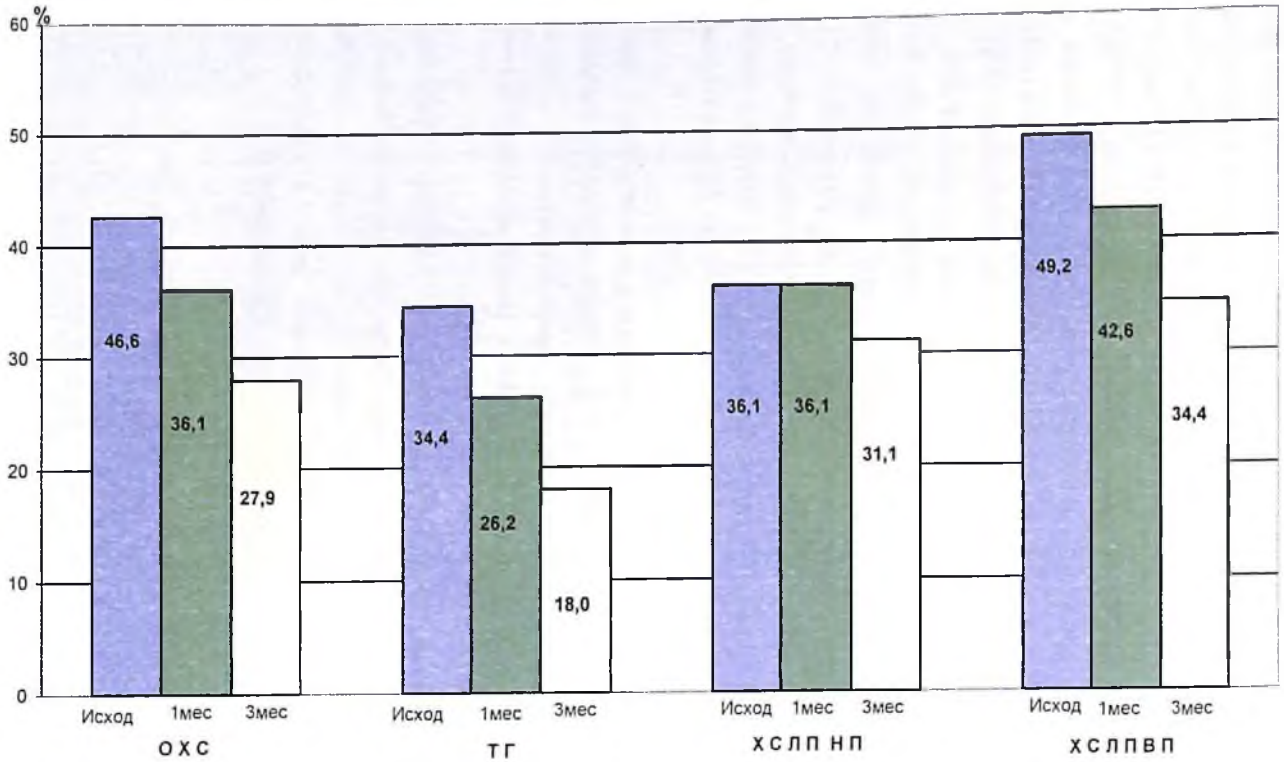


Рис 9. **Динамика частоты гиперхолестеринемии и дислипидемии у больных ЭГ на фоне терапии моксонидином**

Дальнейший прием моксонидина на протяжении 3-х месяцев ассоциировался не только с отсутствием негативных эффектов на липидный профиль крови, а углублением позитивных сдвигов, особенно при исходной гиперхолестеринемии и дислипидемий.

В целом по группе через 3 месяца терапии все показатели липидного спектра крови не претерпели достоверных изменений с месячным этапом терапии. Уровень ОХС составил 191,8±3,2 мг/дл против 199,7±3,6 мг/дл на исходе и 192,5 ±3,7 мг/дл на месячном этапе (p>0,05 во всех случаях). ТГ заметно снизились до 172,2 ±8,8 мг/дл против 195,3±11,4 мг/дл (исход) и 177,1±11,4 мг/дл (1 месяц), однако p>0,05 во всех случаях. Относительно уровней ХСЛПВП и ХСЛПНП достоверной динамики по сравнению с месячным этапом также не наблюдалось.

Содержание ХСЛПВП составило 36,4 ±1,1 мг/дл против 35,4±1,3 мг/дл на исходе и 37,2±1,6 мг/дл через 1 месяц терапии (p>0,05), а содержание ХСЛПНП соответствовало 120,6±2,9 мг/дл против 125,8±3,3 мг/дл и 119,8 ±3,5 мг/дл на исходе и через 1 месяц терапии соответственно (p>0,05). Отмечалось дальнейшее снижение КА до 4,55 ±0,19, однако это снижение не было достоверным по сравнению, как с месячным этапом, так и исходным уровнем (p>0,05).

При индивидуальном анализе частоты гиперхолестеринемии и дислипидемий обнаружено следующее: число больных с гиперхолестеринемией уменьшилось до 17 (27,9%) по сравнению с 22 (36,1%) на месячном этапе (p>0,05), однако уровень ОХС в подгруппе с исходной гиперхолестеринемией оставался на уровне 215,5 ±4,1 мг/дл против 216,0 ±4,2 мг/дл на месячном этапе (p>0,05) и 227,4±4,4 мг/дл на исходе (p>0,05). Число больных с гипертриглицеридемией снизилось более значительно и составило 11(18%) против 16(26,2%) на месячном этапе(p>0,05), что особенно важно, в подгруппе с исходной гипертриглицеридемией снижение уровня ТГ достигло статистически значимых значений: 225,4±17,2 мг/дл против 280,7 ±15,5 мг/дл на исходе (p<0,05). Рис.11.

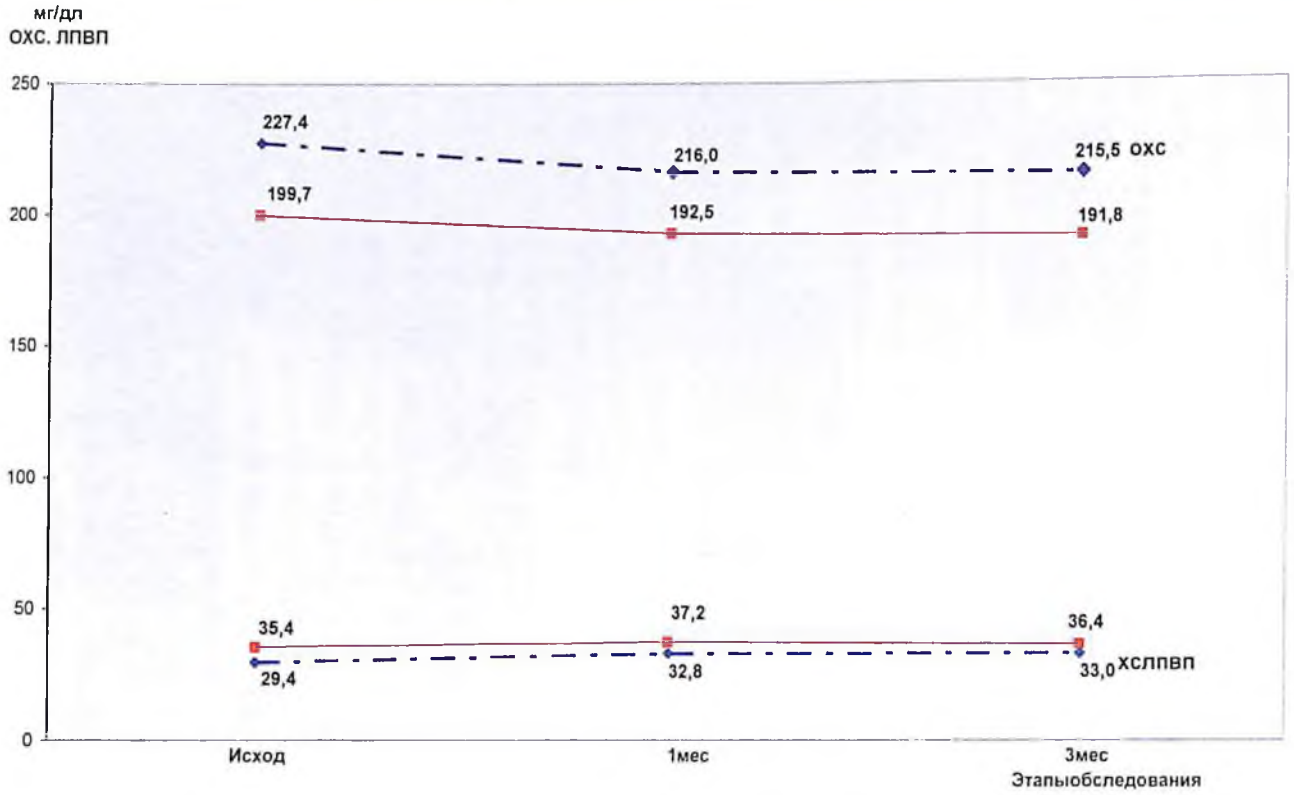
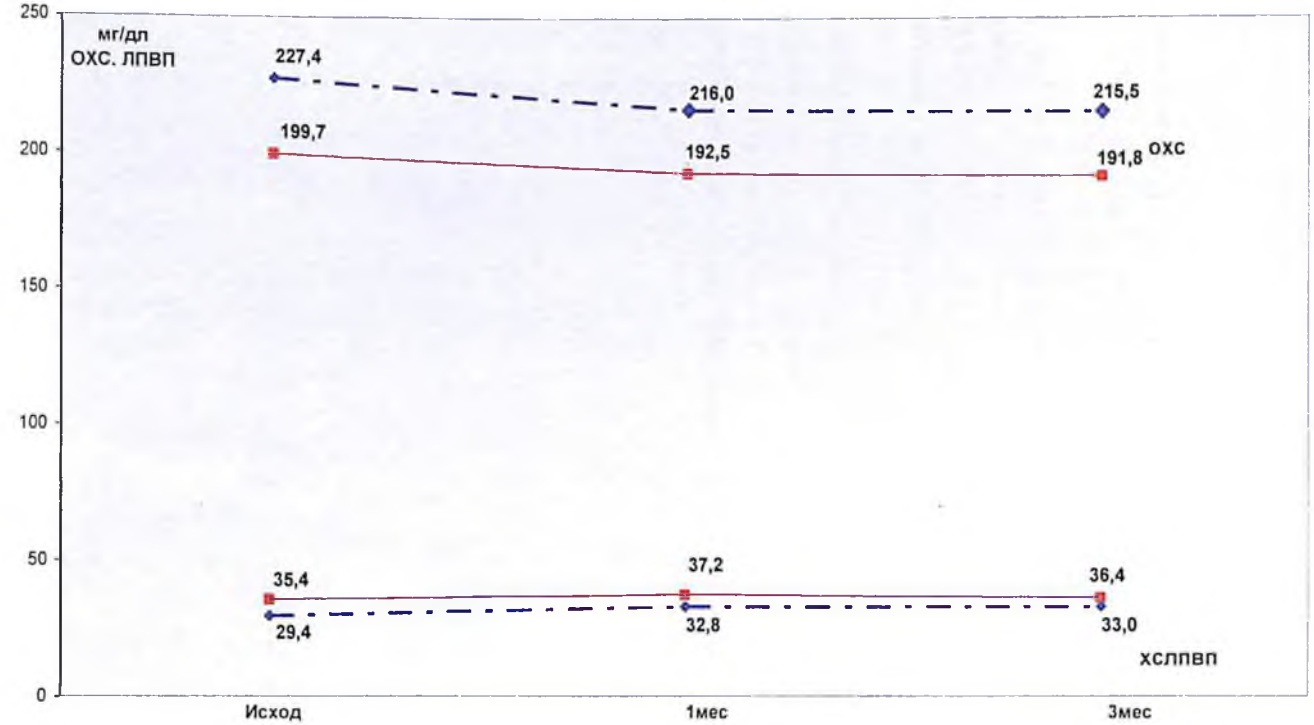


Рис.10 Динамика уровней ОХС и ХСЛПВП

Аналогичная тенденция прослеживалась и с частотой дислипидемий. Через 3 месяца терапии моксонидином число больных с гипо-α-холестеринемией уменьшилось до 21(34,4%) против 26(42,6%) на месячном этапе и 30 (49,2%) на исходе, при этом средний уровень ХСЛПВП в крови в подгруппе с исходной гипо-α-холестеринемией достиг 33,0±1,6 мг/дл против 32,8±1,6 мг/дл на месячном этапе и 29,4±0,73 мг/дл (p>0,05).Рис.10.

Число больных с гипер-β-холестеринемией также снизилось до 19(31,1%) против 22(36,1%) на месячном этапе и исходе, а среднее значение ХСЛПНП в подгруппе с исходным уровнем ХСЛПНП >130 мг/дл составило 142,9±6,8 мг/дл против 146,9±5,2 мг/дл на месячном этапе и 154,0± 3,3 мг/дл на исходе (p>0,05). (рис.11)

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о метаболической нейтральности с элементами благоприятного влияния на выраженность гиперхолестеринемии и дислипидемий, принимающего достоверный характер в отношении гипертриглицеридемии.



*p<0,05 по сравнению с исходом

Этапы обследования

Рис.11 Динамика уровней ОХС и ХСЛПВП

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенная активность симпатической нервной системы - ключевой механизм в формировании и прогрессировании эссенциальной гипертонии [61,67,83,87,115,116,125].Многофакторные взаимосвязи между повышенным тонусом симпатической нервной системы и гемодинамическими, гуморальными, метаболическими параметрами (подробно рассмотренные в главе 1.1.), ясно свидетельствуют о необходимости коррекции активности симпатической нервной системы при АГ, как центрального момента антигипертензивной терапии.

Препараты, блокирующие последствия активации симпатоадреналовой системы (α- и β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) действуют преимущественно на финальные этапы активации этой системы. Однако гипотензивного эффекта можно достичь и путем уменьшения исходно повышенной активации ЦНС [4,14]. В этой связи первая генерация препаратов центрального действия (клонидин, гуанфацин, α - метилдопа) не нашла широкого клинического применения из-за большой частоты таких побочных эффектов, как сухость во рту, депрессия, сонливость, «синдром отмены». Следует заметить, что до недавнего времени как вазопрессорные, так и побочные эффекты центрально действующих гипотензивных средств приписывались агонизму к центральным α_2-адренорецепторам [63,137].

Исследования последних лет показали, что центральный механизм снижения АД в большей степени связан с активацией имидазолиновых, а не α_2-адренорецепторов [55,56,57]. В процессе изучения функции имидазолиновых рецепторов (I_1 и I_2-типов) выяснилось, что агонизм в отношении I_1-имидазолиновых рецепторов нейронов, расположенных в вентролатеральных ядрах продолговатого мозга, сопровождается развитием

антигипертензивного эффекта. С создания и внедрения в клиническую практику моксонидина - агониста I_1- имидазолиновых рецепторов представителя нового поколения гипотензивных препаратов центрального действия, обладающего новым действующим началом, начался ренессанс проблемы регуляции ЦНС при АГ.

Как было отмечено ранее, результаты многочисленных исследований показали, что моксонидин является эффективным гипотензивным средством, которое подходит для длительной терапии больных гипертонической болезнью всех возрастных групп, а также с сопутствующими заболеваниями (ИБС, бронхиальная астма, сахарный диабет II типа, ожирение, климакс).

Результаты нашего исследования с включением моксонидина (Моксонидин, компания Eli Lilly) для монотерапии больных АГ, хорошо согласуются с данными ряда авторов [2,3,13,23,29,40,60].

Изучение клинической, гемодинамической эффективности моксонидина, его влияния на динамику липидного профиля у больных АГ(II-III ст., ВОЗ-1999) показало, что моксонидин является надежным гипотензивным средством, которое хорошо подходит для длительного лечения больных АГ.

При анализе изменений системной гемодинамики было установлено, что снижение АД, как при однократном, так и при курсовом приеме было обусловлено снижением ОПСС, без изменения сердечного выброса.

Как было показано, высокодостоверное гипотензивное действие моксонидина, которое проявляется уже в процессе острого лекарственного теста (снижение САД и ДАД в положении лежа на 13,4% и 13,8% соответственно, при снижении ОПСС на 13,1% $p<0,001$ во всех случаях), сохраняется и даже усиливается при применении препарата на протяжении трех месяцев (снижение указанных показателей на 18,0% 17,4%, 22,0% соответственно, $p<0,001$ во всех случаях). В процессе исследования мы не наблюдали

случаев резкого падения АД или ортостатической гипотензии. При этом следует отметить, что ни на одном этапе исследования не выявлено статистически значимого изменения УО, МОК и ЧСС.

Гипотензивный эффект моксонидина был высоким у больных как с II ст. АГ, так и с III ст.АГ. При этом степень снижения САД была практически одинаковой в обеих группах на всех этапах наблюдения. ДАД в большей степени снижалось у больных с III ст.АГ. С учетом степени АГ целевые значения САД (140 мм рт.ст.) к концу терапии были достигнуты у 24 (75%) больных со II ст. АГ и у 15(59,7%) с III ст. АГ; целевые значения ДАД (<90 мм рт.ст.) у 19 (59,4%) больных со II ст. АГ и у 14 (48,3%) с III ст.АГ. В целом по группе САД < 140 мм рт.ст. достигнуто у 39 (63,9%), ДАД<90 мм рт.ст. у 33 (54,1%).

Следует отметить, что моксонидин проявил высокую гипотензивную активность и у больных с повышенной массой тела, при этом гипотензивный ответ в группах с избыточной массой тела и ожирением несколько превышал таковой в группе с нормальной массой тела (снижение АД ср. через 12 недель терапии: 19,2%, 21,4% против 16,6%, p>0,05).

В целом по группе монотерапия моксонидином, с учетом снижения АДср, оказалась эффективной у 72,1% больных АГ.

Отмечен определенный дозозависимый эффект снижения АД: при приеме моксонидина в дозе 0,2 мг/сут «очень хорошая» эффективность была достигнута у 34 (55,7%) больных, с увеличением дозы до 0,4 мг/сут эту группу дополнили еще 18(29,5%) больных. У 17(27,9%) больных монотерапия оказалась неэффективной (7 больных с II ст. АГ и 10 больных с III ст. АГ). После присоединения к моксонидину гидрохлортиазида (12,5-25 мг/сут) случаев неудовлетворительной эффективности не было отмечено. Наши результаты оказались близкими с результатами авторов [23], отметивших эффективность монотерапии моксонидином у 68,8% больных АГ.

Длительная монотерапия моксонидином хорошо переносилась больными, при этом «очень хорошая» переносимость наблюдалась у 45(73,8%) больных, «хорошая»- у 16(26,2%).

Наиболее частым побочным эффектом при лечении моксонидином наших больных была сухость во рту – у 13(21,3%) больных при первом приеме препарата, проходившая самостоятельно без коррекции дозы препарата через 2-3 дня. У 3 (4,9%) больных в первые дни приема препарата отмечалась легкая головная боль.

Как показывает анализ литературных данных [23,29,40,60], сухость во рту – основной побочный эффект моксонидина, хотя она встречается гораздо реже, чем при использовании клонидина. По видимому, сухость во рту, как заключают авторы [137], свойственна препаратам центрального действия, подобно тому, как сухой кашель специфичен для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. В то же время усталость, сонливость, седативный эффект, характерные для клонидина и -метилдопы, практически не возникают при лечении моксонидином [52,60,64,109]. В целом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о безопасности препарата [130], что нашло подтверждение в нашем исследовании.

Таким образом, высокая гипотензивная эффективность, хорошая переносимость препарата позволяют использовать моксонидин в качестве средства монотерапии для длительного лечения больных АГ. В то же время терапию, имеющую целью только снижение АД, вряд ли можно назвать адекватной, поэтому очень важной является возможность кардиопротекторной активности моксонидина.

Гипертрофия левого желудочка – результат адаптации сердца к нагрузке давлением, однако, как доказано, она представляет собой очень серьезное осложнение АГ, оказывающее выраженное негативное влияние на прогноз. Как отмечалось в обзоре литературы, развитие ГЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых

осложнений и смертности по сравнению с больными без ГЛЖ, сопоставимых по уровню АД [80]. Показано, что увеличение иММЛЖ на 50 г/м^2 сопровождается увеличением риска ИБС на 50%. Относительный риск смерти при увеличении ММЛЖ на 100 г возрастает в 2,1 раза, а при увеличении толщины задней стенки левого желудочка на 0,1 см - приблизительно в 7 раз [95]. Поэтому одним из основных критериев при выборе гипотензивного препарата является его способность вызывать обратное развитие ГЛЖ.

В настоящее время представлены результаты значительного количества исследований, посвященных изучению динамики ММЛЖ под влиянием терапии различными группами гипотензивных препаратов. Установлено, что за исключением прямых вазодилататоров, все другие гипотензивные препараты способны вызвать обратное развитие ГЛЖ при условии, что они применяются в достаточных дозах и не менее 6 месяцев [80]. В то же время сообщения о влиянии различных гипотензивных препаратов, особенно препаратов центрального действия, на регресс ГЛЖ довольно противоречивы, что в немалой степени объясняется различиями в дозах, длительности терапии, методах диагностики ГЛЖ и исходных значениях ММЛЖ. По результатам исследований было продемонстрировано, что наиболее эффективными препаратами в отношении регрессии ГЛЖ при применении в виде монотерапии, являются ингибиторы АПФ, за которыми следуют антагонисты кальция (верапамил), несколько менее эффективны антиадренергические препараты и диуретики, далее бета-блокаторы. Предпринятое нами исследование, по ряду причин, было не столь длительным, как хотелось бы, однако уже через 3 месяца монотерапии моксонидином получены обнадеживающие результаты.

Изучая морфофункциональные параметры сердца, характер внутрисердечной гемодинамики, мы отметили ряд позитивных моментов. В ходе 3-х месячной терапии моксонидином отмечена положительная динамика в отношении уменьшения объемных

показателей в случае их исходного увеличения (КДО, КСО), достоверное снижение толщины стенок гипертрофированного левого желудочка, индекса массы миокарда гипертрофированного левого желудочка, что в совокупности было расценено как сдерживающее влияние на прогрессирование патологического ремоделирования левого желудочка.

Индивидуальный анализ также характеризовался позитивной тенденцией. В частности, терапия моксонидином способствовала уменьшению выраженности неблагоприятных типов патологического ремоделирования миокарда левого желудочка, а именно отмечена трансформация концентрической ГЛЖ в концентрический тип ремоделирования, эксцентрической ГЛЖ с дилатацией в эксцентрическую ГЛЖ без дилатации, в том числе, возвращение к нормальной геометрии левого желудочка при исходном концентрическом типе ремоделирования.

Результаты нашего исследования во многом созвучны с исследованием российских ученых [2], показавших, что лечение моксонидином в течение 3-х месяцев хоть и не сопровождается достоверным уменьшением ММЛЖ, но имеет при этом выраженное позитивное направление, в частности, обращено внимание на выявленную тенденцию к снижению толщины межжелудочковой перегородки (p=0,0561).

Очевидно, что в цитируемом исследовании, как и в нашем, решающей явилась недостаточная длительность терапии (менее 6 месяцев). В этой связи, следует отметить, что на фоне 6 месяцев терапии моксонидином все же удавалось добиться достоверного уменьшения ГЛЖ [58,98, 109,111].

Действие моксонидина на мозговой кровоток, как при однократном (ОЛП), так и длительном применении (12 недель) проявилось, главным образом, в снижении артериального тонуса мелких и крупных сосудов (снижение ДИ и РК в ОЛП на 19,5% и 19,3% (p<0,001)), при курсовом приеме - на 22,7% и 21%

соответственно, $p<0,001$), что приводило к достоверному увеличению пульсового кровенаполнения мозга (РСИ повышался в ОЛП на 17,1%, $p<0,01$ и на 21,1% при курсовой терапии, $p<0,001$). При этом отмечено уменьшение случаев затрудненного венозного оттока на 22,5%.

Таким образом, отмеченное гемодинамическое перераспределение в пользу мозгового кровотока свидетельствует о положительном влиянии моксонидина на церебральную гемодинамику. На фоне позитивных изменений мозговой гемодинамики отмечалась регрессия общемозговой симптоматики, в частности, регрессия головных болей, шума в ушах, тяжести и давления в затылке, головокружения, раздражительности.

Заключая аспекты положительного влияния моксонидина на параметры системного, мозгового, внутрисердечного кровообращения, следует отметить, что указанные выше фармакодинамические эффекты ассоциировались с метаболической нейтральностью препарата в отношении липидного профиля крови больных АГ. В результате проведенных исследований под влиянием 3-х месячной терапии моксонидином не отмечено достоверного изменения уровня ОХС, ТГ, ХСЛПНП, ХСЛПВП. В то же время при индивидуальном анализе в группе с исходной гипертриглицеридемией (ср. значения ТГ 280,7±15,5 мг/дл) достигнуто достоверное снижение уровня ТГ до 225,5±17,2 мг/дл ($p<0,05$). Также отмечена положительная тенденция в отношении численного состава групп с гипо - холестеринемией (42,6% против 34,4% на исходе), гипер-β-холестеринемией (31,1% против 36,1%), гиперхолестеринемией (27,9% против 36,1%).

Полученные нами результаты согласуются с данными [13, 16, 40,121], указывающими на положительный или нейтральный метаболический эффект моксонидина и относящими указанный препарат к современному средству выбора при лечении АГ, сочетающейся с метаболическими нарушениями.

Таким образом, высокоэффективное гипотензивное действие моксонидина, сопровождающееся положительной динамикой системного, мозгового, внутрисердечного кровообращения, при метаболической нейтральности и, в определенной ситуации, позитивности, подтверждает патогенетически обоснованную целесообразность его применения и существенную роль в органопротекции при эссенциальной гипертонии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальное резюме по гипертонии. "Безмолвный убийца. глобальный кризис общественного здравоохранения» ВОЗ 2013 г., С 9-12.

2. Агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин в лечении артериальной гипертонии у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом / Е. В. Тишина, В. Б. Мычка, Ю. В. Жернакова и др. // Кардио-васкулярная терапия и профилактика. - 2011. - Т. 10, № 3. - С. 40-46. 2.

3. Автандилов. А. Г., Есенова И. И., Петросов С. Л. Эффективность и безопасность бисопролола у молодых мужчин с артериальной гипертонией и ожирением // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2011. — Т.7, №2.-С. 193-198.

4. Андрущишина Т. Б., Морозова Т. Е. Интенсивный контроль артериального давления: возможности комбинированной фармакотерапии // Системные гипертензии. - 2009. - № 2. - С. 22-27.

5. Антонов А. А. Гемодинамика для клинициста. Физиологические аспекты. - М.: Медицина, 2004. - 99 с.

6. Аргунова М. О. Вазомоторные реакции у больных с артериальной гипертонией и некоторыми факторами риска при острых фармакологических пробах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2008. - 27 с.

7. Арсеньева К. Е. Применение амлодипина в кардиологической практике // Кардиология. - 2009. - Т.17, № 8. - С. 610-614.

8. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, И. В. Федорова и др. // СагсИоСоматика. - 2010. - № 1.-С. 31-37.

9. Артериальная жесткость - новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний / В. А. Корнева, В. В. Отмахов, М. А. Дружилов, Т. Ю. Кузнецова // СагсНоСоматика. - 2012. - № 1- С. 34-38.

10. Бакрис Г. Л. Роль оксида азота в улучшении функции эндотелия и сердечно-сосудистого здоровья: фокус на небиволол // Кардиоваску-лярная терапия и профилактика. - 2011. - № 10. - С. 116-122.

11. Бакуцкий В. Н., Волобцев А. Н., Кондурцев В. А. Оценка состояния сосудистой стенки по спектрам тонов Короткова // Клиническая медицина. - 2003. - № 2. - С. 36-38.

12. Барышникова Г. А. Роль бета-адреноблокаторов в лечении сердечнососудистых заболеваний // Consilium medicum. - 2010. -Т. 12, № 10. -С. 88-94.

13. Бойцов С. А. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается // Терапевтический архив. - 2006. - № 9. - С. 5-12.

14. Бубнова М. Г. Амлодипин в лечении сердечно-сосудистой патологии: доказанные антигипертензивный и антиатеросклеротический эффекты // Consilium medicum. - 2011. - Т. 13, № 10. - С. 95-99.

15. Бубнова М. Г. Предупреждение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с факторами риска с позиции доказательной медицины // CardioCoMaTffica. - 2011№ 1. - С. 44-51.

16. Бубнова М. Г., Поддубская Е. А. Современные позиции (3-адренобло-каторов в кардиологической практике с позиции медицины доказательств // CardioCoMaraKa. - 2011. - Т.2, № 2. - С. 99-105.

17. Ваулин Н. А. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: фокус на небиволол // Системные гипертензии. - 2009. - № 1. - С. 3-6.

18. Вёрткин Л. А. Гипертонический криз на догоспитальном этапе. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике для врачей первичного звена здравоохранения // Справочник поликлинического врача. - 2011. - № 2. - С. 64-70.

19. Взаимосвязь иммунной системы, молекул адгезии и ремоделирования сосудов у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями / А. Р. Амирова, Н. Н. Молчанова, Л. Н. Мингазетдинова, Э. Г. Муталова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. -№ 8. - С. 21.

20. Викулова О. К., Шестакова М. В. Антагонисты рецептора ангиотен-зина II в нефропротекции при сахарном диабете типа 2: фокус на ло-зартан // Системные гипертензии. - 2009. - № 3. - С. - 33-38.

21. Влияние вегетативного дисбаланса на структурно-геометрические свойства левого желудочка у здоровых лиц / Е. М. Хурс, М. Г. Евсина, А. В. Поддубная, П. В. Андреев // Российский кардиологический журнал. - 2011. - № 3. - С. 24-27.

22. Влияние индапамида на уровень радикалов кислорода, продуцируемых фагоцитами крови пациентов с сердечной недостаточностью / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер, Е. А. Петров, И. Н. Соколова // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 4. - С. 43-48.

23. Влияние фиксированной комбинации бета-блокатора и дигидропири-динового антагониста кальция на дисфункцию эндотелия у больных эс-сенциальной артериальной гипертонией / О. Д. Остроумова, О. В. Жукова, О. В. Головина и др. // Болезни сердца и сосудов. - 2009 - № 1. -С.54-59.

24. Возрастная динамика артериального давления в различных сосудистых бассейнах у практически здоровых людей и больных артериальной гипертонией / И. В. Милягина, В. А. Милягин, Ю. М. Поздняков и др.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. -№ 7 - С. 44 - 50.

25. Вяклавик И. В. Эффективность добавления спиронолактона к антиги-пертензивной терапии у больных с устойчивой к лечению артериальной гипертонией: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого

исследования ASPIRANT (Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension) // Доказательная кардиология. - 2011. - № 3. - С. 45^48.

26. Гайсинская М. В. Эндотелиальная дисфункция, нарушение кардиоге-модинамики и лечение кораксаном и апровелем при артериальной гипертонии в сочетании с ИБС и сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Курск, 2009. - 21с.

27. Галявич А. С. Амлодипин при лечении артериальной гипертонии // Системные гипертензии. - 2009. - № 2. - С. 7-10.

28. Галявич А. С. Лечение артериальной гипертонии комбинированными средствами // Болезни сердца и сосудов. - 2009. - № 2 - С. 59-61.

29. Гендлин Г. Е., Миллер О. А., Мелехов А. В. Выбор ингибитора АПФ с точки зрения доказательной медицины // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 4.- С. 87- 93.

30. Гендлин Г. Е., Борисов С. Н., Мелехов А. В. Применение бисопролола в практике кардиолога // Consilium medicum. - 2010. - Т. 12. № 10 -С.67-72.

31. Глезер М. Г., Сайгитов Р. Т. Эффективность и безопасность применения индапамида ретард у женщин с артериальной гипертензией и сахарным диабетом: результаты исследования АФИНА // Consilium medicum. - 2011.-Т.13. № 5 - С. 62-67.

32. Гогин Е. Е., Гогин Г. Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. - М.: Ньюдиамед, 2006. - 254 с.

33. Голованова Е. Д. Системный анализ факторов риска, биологических ритмов и ремоделирования сосудов в онтогенезе у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. -Смоленск, 2009. - 44 с.

34. Гуляева Е. Н., Чорбинская С. А. Опыт коррекции уровня липидов и сосудистой жесткости в поликлинических условиях// СагсНоСоматика. - 2012. -№ 1.-С. 57-61.

35. Давидович И. М., Афонасков О. В., Поротикова Е. В. Ауторегуляция сосудисого тонуса у мужчин молодого возраста с гипертонической болезнью: влияние антигипертензивной терапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - № 10. - С. 35^41.

36. Делягин В. М., Левано У. М., Блохин М. Б. Механизмы регуляции артериального давления // Болезни сердца и сосудов. - 2010. - № 1С. 28-40.

37. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 7 (6). - С. 5-24.

38. Димов А. С., Максимов Н. И. Сверхсмертность в России как медико-философская проблема // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2011.-№ 10.-С. 90-93.

39. Динамика обратного ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью в зависимости от выбора и тактики назначения антигипертензивной терапии со старта / Н. А. Ковалевская, Н. А. Козио-лова, А. В. Бушмакина, И. М. Шатунова // Системные гипертензии. -2012.-Т.9,№2-С. 5-10.

40. Динамика факторов риска и признаков субклинического атеросклероза у лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE при различной врачебной тактике ведения: итоги двухлетнего наблюдения / С. Ж. Ураза-лина, С. А. Бойцов, Т. В. Балахонова и др. // Системные гипертензии. - 2012. - № 2. - С. 58—65.

41. Дралова О. В, Максимов М. Л. Периндоприл - возможности антиги-пертензивной и нефропротективной терапии //

Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2011. - Т.7. № 4. - С. 501-506.

42. Драпкина О. М. Палаткина Л. О. Спектр применения бета-адрено-блокаторов у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы // Справочник поликлинического врача. - 2011. - № 12. - С. 18-23.

43. Европейское общество гипертензии. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии. В помощь клиницисту // Артериальная гипертензия. - 2010. - № 1. - С. 3-38.

44. Журова О. Н. Состояние эндотелиальной функции и вегетативной регуляции ритма сердца у мужчин, больных артериальной гипертен-зией I и II степени, возможности медикаментозной коррекции: Авто-реф. дис. ... канд. мед. наук. - Минск, 2008. - С. 23-46.

45. Журова О. Н, Подпалов В. П, Солодков А. П. Возможности терапии периндоприлом и амлодипином у больных артериальной гипертензи-ей II степени с дисфункцией эндотелия // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: Матер. 63-й научной сессии университета ВГМУ. - Витебск, 2008. - С. 171-174.

46. Зависимость клинической картины гипертрофической кардиомиопа-тии от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы / М. Д. Смирнова, Т. В. Фофанова, З. Б. Хасанова и др. // Кардиологический вестник.- 2009. - Т.4, № 2. - С. 18-24.

47. Закирова Н. Л, Кириченко А. А. Натрийурез и артериальная гипертония // Consilium medicum. - 2011. - Т. 13, - № 5 - С. 43-47.

48. Значение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении больных артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Результаты исследования MERSY в

России / В. Б. Мычка, Е. В. Тишина, Ю. В. Жернакова и др. // Системные гипертензии. -2010.-№ 1.-С.-52-57.

49. Иваненко В. В., Ротарь О. П., Конради А. О. Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми факторами риска // Артериальная гипертензия. - 2009. - Т. 15, № 3. -С. 290-295.

50. Иванов JL Б., Макаров В. А. Лекции по клинической реографии. - М.: АОЗТ Антидор, 2000. - 320 с.

51. Инжутова А. И. Положительные эффекты амлодипина в лечении пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией // Consilium medicum. - 2012.-№ 5.- С. 17-21.

52. Инжутова А. И. Лечение артериальной гипертензии у разных групп пациентов // Справочник поликлинического врача. - 2010. - № 9. - С. 34-38.

53. История амбулаторно-поликлинических, диспансерных и популяци-онных исследований: от первичной профилактики до замещающих стационар технологий / С. А. Шальнова, А. Н. Бритов, Е. В. Кокурина, А. М. Калинина // Кардиологический Вестник. - 2010. - Т.5, № 1. - С. 38-45.

54. Кардиометаболический синдром как предиктор течения артериальной гипертонии / И. Г. Беляева, Э. Р. Смакаева, Г. А. Грицаенко, Л. Н. Мин-газетдинова // Российский кардиологический журнал. - 2011. -№ 4. - С. 19-22.

55. Карпов Ю. А. Бета-блокаторы у больных артериальной гипертонией // Справочник поликлинического врача. - 2010. - № 10. - С. 41-46.

56. Карпов Ю. А. Индапамид в моно- и комбинированной терапии артериальной гипертонии // Справочник поликлинического врача. - 2010. - № 6. - С. 17-20.

57. Карпов Ю. А. Новые российские рекомендации по артериальной гипертонии - приоритет комбинированной терапии // Терапевтический архив. -2012. -Т.83, № 1-С. 61-65.

58. Кириченко А. А. Аверьянова И. М. Микроциркуляция при артериальной гипертензии на фоне нормализации артериального давления, с помощью антигипертензивной терапии // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 3. - С. 38-42.

59. Кисляк О. А. Улучшение контроля артериальной гипертонии у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений: возможности использования результатов программы АРГУС-2 // Системные гипертензии. - 2008. - № 1. - С. 32-36.

60. Кисляк О. А., Малышева Н. В. Лечение трудноконтролируемой артериальной гипертензии диуретиками // Consilium medicum. - 2009. - № 12.-С. 56-61.

61. Кисляк О. А., Постникова С. В. Предотвращение сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Системные гипертензии. - 2009. - № 3. - С. - 12-17.

62. Кисляк О. А., Стародубова А. В. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией // Consilium medicum. - 2009. - Т. 11, № 10 - С. 42-48.

63. Клинические преимущества и плейотропные эффекты антагонистов кальция / Т. В. Адашева, В. С. Задионченко, Н. Ю. Тимофеева, Н. В. Данилова // Болезни сердца и сосудов. - 2010. - № 4. - С. 52-59.

64. Кобалава Ж. Д., Ефремовцева М. А. Интенсивный контроль артериального давления и гликемии при сахарном диабете 2 типа: что нового? Исследование ADVANCE // Клиническая фармакология и терапия. - 2007. - № 16.-С. 20-23.

65. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Достижения и проблемы современных исследований антигипертензивных препаратов // Кардиология. -2011. -Т.51, № 1.-С. 3-8.

66. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Виллевальде С.В. Рекомендации по артериальной гипертонии 2007: текст, контекст и размышления // Кардиология. - 2008. - № 2. - С.72-78.

67. Кобалава Ж. Д., Маркова М. А. Динамика уровня артериального давления по данным клинического измерения и суточного мониториро-вания у больных старше 75 лет на фоне монотерапии индапамидом ретард // Системные гипертензии. - 2011. - Т. 8, № 4 - С. 11-16.

68. Hansson L., Lanchetti A., Carruthers S.G. 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) randomized Trial. // Lancet. 1998, 351, 1755-1762.

69. Конради А. О. Комбинированная терапия на «старте» лечения артериальной гипертензии. Расширение показаний // Артериальная гипертензия. - 2009. - Т. 15, № 1 - С. 46-49.

70. Конради А. О. Повышение приверженности терапии - путь к успеху в лечении кардиологических больных // Справочник поликлинического врача. - 2010. - № 7. - С. 20-24.

71. Контроль артериального давления у больных артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертонии / О. М. Посненкова, А. Р. Киселев, В. И. Гриднев и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - № 3. - С. 4-12.

72. Контурный анализ центральной и периферической пульсовых волн у здоровых людей и больных артериальной гипертонией / В. А. Миля-гин, Д. Е. Филичкин, К. В. Шпынев и др. // Артериальная гипертензия. - 2009. - № 1.-С. 78-86.

73. Коррекция поражений сосудистого русла при артериальной гипертонии с акцентом на периндоприл / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилогорская и др. // Российский кардиологический журнал. - 2012. -№ 3. - С. 85-88.

74. Косарев В. В., Бабанов С. А. Современные подходы к фармакотерапии артериальной гипертензии // Системные гипертензии. - 2012. - № 2. -С. 20-26.

75. Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение. - СПб: Фолиант, 2002. - 416 с.

76. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. - Л.: Медгиз, - 1950. - 496 с.

77. Леонова М. В. Органопротективные эффекты (3-адреноблокаторов при артериальной гипертонии // Справочник поликлинического врача. -2012.-№6.-С. 17-22.

78. Лопатин Ю. М. От результатов исследования Beautiful к результатам исследования SHIFT: «прекрасная возможность внести изменение» в современные рекомендации // Кардиология. - 2011. № 5. - С. - 85-90.

79. Лукьянов М. М., Бойцов С. А. Артериальная ригидность у больных артериальной гипертонией. Современное состояние вопроса и перспективы продвижения от научных исследований к практике // Сердце. - 2008. - Т.7, № 6. - С. 335-337.

80. Лукьянов М. М., Голиков А. П. Гипертонические кризы: основные положения диагностики, лечения и профилактики // Болезни сердца и сосудов. - 2010.-№3.-С. 37-41.

81. Люсов В. А., Евсиков Е. М., Теплова Н. В. Этиология и факторы развития и прогрессирования тяжелой и злокачественной артериальной гипертензии // Российский кардиологический журнал. - 2009. - № 4. -С. 6-16.

82. Маколкин В. И. Необходимые условия при назначении В-адрено-блокаторов //Лечащий врач. - 2012. - № 7 - С. 58-62.

83. Маколкин В. И., Поражение почек у больных артериальной гипертонией сахарным диабетом 2 типа // Терапевтический архив. - 2008. - № 1. - С.74-77.

84. Мамедов М. Н. Современные возможности самоконтроля артериального давления // Consilium medicum. - 2010. - № 5. - С. 32-46.

85. Мамедов М. Н., Поддубская М.А., Дидигова Р.Т. Практические аспекты обновленных европейских рекомендаций по артериальной гипертонии: расширенные показания к применению селективных бета-блокаторов // Consilium medicum. - 2011. - № 10. - С. 99-102.

86. Матвейков Г. П., Пшоник С. С. Клиническая реография. - Минск: Беларусь, 1976.-176 с.

87. Медведев И. Н., Кумова Т. А., Гамолина О. В. Роль ренин-ангио-тензиновой системы в развитии артериальной гипертонии // Российский кардиологический журнал. - 2009. - № 4. - С. 82-84.

88. Медико-социальные аспекты приверженности лечению артериальной гипертензии у работников промышленных предприятий / Е. В. Инду-каева, С. А. Макаров, М. Ю. Огарков, Г. В. Артамонова // Системные гипертензии. - 2012. - Т.9, № 2. - С. 34-38.

89. Мельникова Л. В. Изменение структурно-функциональных свойств плечевой артерии у больных артериальной гипертонией при лечении ингибитором АПФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2012.-№2.-С. 35-39.

90. Место агонистов имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии: результаты исследования MERSY в России / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка, Л. Г. Ратова и др. // Системные гипертензии. - 2009. - № 3. - С. 22-25.

91. Милягин В. А. Диагностика, профилактика и лечение АГ: руководство для участковых терапевтов. - Смоленск: СГМА. - 2007. - 216 с.

92. Милягин В. А., Макарова И. В., Милягина И. В. Графический анализ тонов Короткова - новые возможности обследования больных артериальной гипертонией, назначения

патогенетически обоснованной терапии. - Актуальные проблемы современной медицины. Сборник научных трудов. Смоленск. - 2007. - С. 375 - 382.

93. Милягина И. В. Клиническое значение определения эластических свойств сосудов и уровней артериального давления в различных сосудистых бассейнах у больных артериальной гипертонией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Смоленск. 2008. - 42 с.

94. Минушкина Л. О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии // Кардиология. - 2012. - Т.52. № 6 - С. 80-86.

95. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно - сосудистой системы. Спб: Издательство «Питер». - 2000. - с. 256.

96. Морозова Т. Е., Захарова В. Л. Место амлодипина в кардиологической практике // Лечащий врач. - 2008. - № 2. - С. 14-17.

97. Морозова Т. Е. Артериальная гипертензия: значение индивидуального выбора лекарственных средств и место (3-адреноблокаторов // Системные гипертензии. - 2010. - № 1. - С. 41—47.

98. Морозова Т. Е. Артериальная гипертония у пожилых: особенности течения и выбор терапии // Consilium medicum. - 2012. - № 5. - С. 12-17.

99. Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом - индивидуализированный выбор анти-гипертензивных лекарственных средств // Российский кардиологический журнал. - 2011. - № 2. - С. 72-74.

100. Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б. Опыт применения комбинированного препарата атенолола с амлодипином в реальной клинической практике: результаты многоцентрового российского исследования // Кардиология. - 2009. - Т.49. № 10. - С. 16-22.

101. Морозова Т. Е. Артериальная гипертензия: значение индивидуального выбора лекарственных средств и место (3-адреноблокаторов // Системные гипертензии - 2009. - № 4. - С. 42-47.

102. Мухин Н. А., Фомин В. В., Пулин А. А. Проблема резистентности к диуретикам: причины и возможные пути решения // Справочник поликлинического врача. - 2011. - № 2. - С. 29-33.

103. Мычка В. Б. Преимущества бета-адреноблокаторов с вазодилати-рующими свойствами для лечения артериальной гипертонии // Кар-диоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - Т.3, № 11. - С. 8793.

104. Мычка В. Б. Применение агониста имидазолиновых рецепторов для лечения артериальной гипертензии в разных клинических ситуациях // Справочник поликлинического врача. - 2012. - № 1. - С. 38-43.

105. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь. - М.: Медицина, 1954. -392 с.

106. Назарова О. Я., Масленникова О. М., Фомин Ф. Ю. Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней. - Иваново, 2007.-98 с.

107. Небиеридзе Д. В. Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии: фокус на комбинированную терапию // Системные гипертензии. - 2011. - № 3. - С. 40-44.

108. Небиеридзе Д. В. Дисфункция эндотелия и ее коррекции при артериальной гипертонии // Русский медицинский журнал. - 2006. - Т. 14, № 2. - С. 3-7.

109. Небиеридзе Д. В., Иванишина Т. В., Сафарян А. С. Проблема эффективности лечения артериальной гипертонии у курящих пациентов // Кардиология. - 2012. - Т.52, № 9. - С. 77-80.

110. Недогода С. В. Монотерапия артериальной гипертензии: конец главы или продолжение следует? // Consilium medicum. - 2011. - Т.13, № 1 -С. 10-19.

111. Недогода С. В. Периндоприл в лечении артериальной гипертензии у пациентов группы высокого риска // Системные гипертензии. - 2009. - № 2. - С. 10-15.

112. Недогода С. В. Фармакоэкономика Арифона ретард: частное и глобальное // CardioCoMaTHKa. - 2011. - Т.2, № 4. - С. 19-23.

113. Неспецифическое воспаление и структурные изменения артерий у мужчин с гипертонической болезнью среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений / В. А. Дмитриев, Е. В. Ощепко-ва, В. Н. Титов и др. // Системные гипертензии. - 2012. - № 2. - С. 53-58.

114. Новые Российские рекомендации по АГ - приоритет комбинированной терапии. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Секция доказательной гипертензиологии. Информационное письмо // Системные гипертензии. - 2011. - № 3. - С. 58-61.

115.О корреляционных взаимосвязях некоторых факторов сердечнососудистого риска и дисрегуляции артериального давления у лиц молодого возраста / М. Е. Евсеева, Г. П. Никулина, О. В. Сергеева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - № 10. -С. 41-47.

116. Образцова Г. И., Кочеткова М. И. К вопросу о первичной профилактике гипертонической болезни // Артериальная гипертензия - 2009. -№ 1.-С. 92-97.

117. Оганов Р. Г., Калинина А. М., Поздняков Ю. М. Профилактическая кардиология: Руководство для врачей. - М.: Медиа, 2007. - 216 с.

118. Особенности водно-электролитного обмена у больных артериальной гипертонией и влияние на его параметры различных классов гипотен- зивных препаратов / Л. Н. Самерханова, М. М. Лукьянов, В. П. Масенко, С. А. Бойцов // Системные гипертензии. - 2012. - Т.9, № 2. - С. 53-58.

119. Особенности стресс-реактивности больных артериальной гипертонией на рабочем месте / О. Н. Антропова, И. В. Осипова, А. Г. Зальцман, Н. В. Пырикова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - Т.10,№4.-С. 21-25.

120. Остроумова О. Д, Бондарец О. В, Гусева Т. Ф. Бета-Блокаторы для лечения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в Российских рекомендациях // Справочник поликлинического врача. -2011.-№4.-С. 22-26.

121. Оценка эффективности блокатора рецепторов ангиотензина II лозар-тана в моно- и комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией в зависимости от показателей активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / Ш. В. Ахадов, Г. Р. Рузбано-ва, Г. С. Молчанова, С. Н. Хорева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - Т. 10, № 1. - С. 30-37.

122. Ощепкова Е. В, Исаева Л. Г. Низкая приверженность больных артериальной гипертонией к лечению: подходы к ее улучшению // Справочник поликлинического врача. - 2012. - № 6. - С. 17-22.

123. Панов А. В. Фиксированная комбинация β - адреноблокаторов и антагониста кальция у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. - 2009. - Т. 15, № 2. - С. 116 -121.

124. Перепеч Н. Б, Шурыгина В. Д. Блокаторы кальциевых каналов в лечении артериальной гипертензии: результаты и перспективы // Болезни сердца и сосудов. - 2010. - № 4. - С. 38 - 44.

125. Полищук В. И, Терехова Л. Г. Техника и методика реографии и реоп-летизмографии. - М.: Медицина, 1983. - 176 с.

126. Полонецкий О. Л. Неинвазивная диагностика коронарного атероскле-роза на основе импедансной оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии // Сердце. - 2009. - Т.8, № 4. - С. 221-225.

127. Поселюгина О. Б., Нилова С. А., Волков В. С. О клинико-функци-ональных проявлениях гиперволемии у больных артериальной гипертонией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - № 10 -С. 13-18.

128. Предикторы артериальной гипертензии и профессия / Г. В. Артамонова, С. А. Максимов, М. Ю. Огарков и др. // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 3- С. 62-68.

129. Прессман Л. П. Клиническая сфигмография. - М.: Медицина. 1974. -128 с.

130. Прогностическое значение различных параметров артериальной жесткости при ИБС / Орлова Я. А., Макарова Г. В., Яровая Е. Б. и др. // Сердце. - 2009. - Т.8. № 2. - С. 98-103.

131. Прохорович Е. А. Амплодипин в лечение артериальной гипертонии // Системные гипертензии. - 2009. - № 3. - С. 17-22.

132. Прохорович Е. А. Выбор гипотензивного препарата в клинической практике // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. - 2010.-Т.5. № 3 - С. 41-44.

133. Пустоветова М. Г., Викторова М. В., Кудлай О. А. Подходы к совершенствованию терапии петлевыми диуретиками на амбулаторном этапе // Справочник поликлинического врача. - 2010. - № 11.- С. 29-32.

134. Ратова Л. Г. Выбор антигипертензивного препарата как неучтенный фактор формирования приверженности лечению у пациента с артериальной гипертонией // Системные гипертензии. - 2009. - № 4. -С. 38-50.

135. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертония в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристикаи подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертонии РЕГАТА) / И. Е. Чазова, В. В. Фомин,

М. А. Разуваева, А. В. Вигдорчик // Кардиологический Вестник. -2011. -№ 1 .-С. 40-49.

136. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Direction, Evaluation, and Treatment of high blood pressure. // SAMA,2003: 289.-p.2560-2572.

137. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III / М. В. Леонова. Д. Ю. Белоусов. Л. Л. Штейнберг и др. // Системные гипертензии. - 2010. - № 1-С. 8-15.

138. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной гипертонией / Ю. Н. Беленков. Е. В. Привалова. Ю. А. Данилогорская и др. // Кардиология. - 2012. -Т.52. № 6. - С. 67-73.

138. Рогоза А. Н., Балахонова Т. В., Чихладзе Н. М. Методы определения лодыжечно-плечевого индекса систолического давления при массовых обследованиях // Consilium medicum. - 2009. -Т.1 1, № 10 - С. 66-72.

139. Рогоза А. Н., Заирова А. Р., Ощепкова Е. В. Измерение скорости пульсовой волны при пробе с реактивной гиперемией как метод оценки вазомоторной функции эндотелия у больных гипертонической болезнью // Терапевтический архив. - 2008. - № 4. - С. 29-33.

140. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ). Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 7 (6). - С. 3-43.

141. Руксин В. В., Гришин О. В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни // Кардиология. - 2011. - № 2. - С. - 45-52.

142. Рунихина Н. К., Ткачева О. Н. Амлодипин: возможности снижения риска осложнений артериальной гипертензии // Системные гипертензии. - 2009. - № 4. - С. 15-20.

143. Савицкий Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. - Л.: Медицина, 1984. - 307 с.

144. Семенкова Г. Г., Матвиенко Е. Е. Оценка эффективности и безопасности комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и диуретика у пациенток в постменопаузе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - Т. 10, № 3. - С. 35-39.

145. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee // J of Hypertension 1999;17:151-183.

146. Силаева Н. Н. Особенности церебральной гемодинамики у больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста: Авто-реф. дис. канд. мед. наук. - М., 2008. - 18 с.

147. Силина Е. Г., Алексанян Л. А. (3-блокаторы - доказано! // Системные гипертензии. - 2011. - № 3. - С. 25-30.

148. Современная антигипертензивная терапия: место бета-адрено-блокатора бисопролола / О. А. Манешина, С. Б. Ерофеева, Ю. Б. Белоусов и др. // Consilium medicum. - 2011. - № 1. - С. 28-33.

149. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации / А. В. Концевая, А. М. Калинина, И. Е. Колтунов и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2011. -№7.- С. 158-164.

150. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М: Астра-ФармСервис, 2009. - 1760 с.

151. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - № 4. - С. 93-100.

152. Старшов А. М., Смирнов И. В. Реография для профессионалов: Методы исследования сосудистой системы:

Пособие для врачей функциональной диагностики. - М.: Познавательная книга. 2003. - 80 с.

153. Стратегия лечения больных стабильной стенокардией в амбулаторных условиях: фокус на эндотелий / Ф. Т. Агеев. А. Б. Басинкевич. Я. А. Орлова. И. Ф. Патрушева // Сердце. - 2009. - Т. 8. № 1. - С. 44-47.

154. Структурно-функциональное ремоделирование левого желудочка при артериальной гипертензии: возможности коррекции / И. П. Татарчен-ко. Н. В. Позднякова. О. И. Морозова. К. В. Соловьева // Справочник поликлинического врача. - 2010. - № 12. - С. 32-36.

155. Стрюк Р.И. Комбинированная низкодозовая терапия артериальной гипертонии // Системные гипертензии. - 2009. -№ 2. - С. 31-34.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

МОНОГРАФИЯ

ЯРМУХАМЕДОВА САОДАТ ХАБИБОВНА

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОКСОНИДИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

ИЗДАТЕЛЬСТВО "HILOL MEDIA"

Ответственный редактор — Шерзод САЙДАЛИЕВ
Корректор — Мафтуна ЮСУПОВА
Технический редактор— Абдуроззик ИСМАТОВ
Дизайн и верстка — Анвар САЛИЕВ

Отпечатано в типографии Самаркандского государственного медицинского института 140100. г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.
Подписано в печать 25.11.2020 г. **Протокол** 4
Формат 60x84$^{1/16}$. Гарнитура "Times New Roman". **усл. печ. л.** 5.81
Тираж: 500 экз. **Заказ №** 61 от 22.02.2021 г.
Тел/фах: 0(366)2330766 **e-mail:** samgmi@mail.ru. www.sammi.uz

9 789943 589063