

УДК 616.13

**СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ****<sup>1</sup>Рустамова Ф.Е., <sup>1</sup>Мусаев А.Т., <sup>2</sup>Магауин Е.К., <sup>1</sup>Базарбек Р.У., <sup>1</sup>Рахматулла У.А., <sup>1</sup>Ежикова А.А., <sup>1</sup>Кабдулашов К.С., <sup>1</sup>Магауина А.К., <sup>1</sup>Султамуратова Ф.Б., <sup>1</sup>Ахмади Б.Д.***<sup>1</sup>Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы,**e-mail: musaev.dr@mail.ru;**<sup>2</sup>Клиника Almaty Sema Hospital*

Была проведена оценка влияния гипотензивных препаратов, в частности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина на подавление стресс-индуцированного повышения артериального давления. Исследование показало, что моксонидин эффективно снижает артериальное давление у больных со стресс-индуцированным течением артериальной гипертензии, обеспечивая достаточный контроль его уровня в течение суток, особенно в рабочее время и не изменяет циркадный ритм артериального давления. Установлено достоверное снижение общего периферического сопротивления на фоне приема моксонидина. Препарат обладает отличной переносимостью и метаболической нейтральностью. Важным свойством моксонидина является восстановление регуляции вазомоторной функции эндотелия, нормализация капиллярного кровотока у больных со стресс-индуцированным повышением АД, следовательно он достоверно ингибирует экспрессию молекул адгезии sVCAM-1 ( $1203 \pm 63,2$  и  $916 \pm 17,2$ ;  $p < 0,001$ ), sICAM-1 ( $441 \pm 19,2$  и  $365 \pm 10,9$ ;  $p = 0,001$ ) и sE-селектина ( $68,9 \pm 5,3$  и  $43 \pm 1,5$ ;  $p = 0,0003$ ) крови, тем самым, улучшая состояние сосудистого эндотелия организма больного.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, стресс, имидазолиновые рецепторы, сосуды, лечение**DAILY MONITORING OF ARTERIAL PRESSURE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ON THE BACKGROUND OF THERAPY****<sup>1</sup>Rustamova F.Y., <sup>1</sup>Musaev A.T., <sup>2</sup>Magauin Y.K., <sup>1</sup>Bazarbek R.U., <sup>1</sup>Rakhmatulla U.A., <sup>1</sup>Yezhikova A.A., <sup>1</sup>Kabdulashov K.S., <sup>1</sup>Magauina A.K., <sup>1</sup>Sultamuratova F.B., <sup>1</sup>Ahmadi B.D.***<sup>1</sup>Kazakh National Medical university after S.D. Asfendiarov, Almaty, e-mail: musaev.dr@mail.ru;**<sup>2</sup>Almaty Sema Hospital*

Evaluation was made of the effect of antihypertensive drugs, in particular the imidazoline receptor agonist moxonidine suppression of stress-induced increase of blood pressure. Thus, moxonidine effectively reduces blood pressure in patients with stress-induced course of arterial hypertension, providing sufficient control of its level during the day, especially during working hours and does not change the circadian rhythm of blood pressure. Decreasing the total peripheral resistance was established on the background of taking moxonidine. The drug has excellent tolerability and metabolic neutrality. An important property of moxonidine is the restoration of regulation of the vasomotor function of the endothelium, the normalization of capillary blood flow in patients with stress-induced increase in blood pressure, hence it significantly inhibits the expression of adhesion molecules sVCAM-1 ( $1203 \pm 63.2$  and  $916 \pm 17.2$ ,  $p < 0.001$ ), sICAM-1 ( $441 \pm 19.2$  and  $365 \pm 10.9$ ,  $p = 0.001$ ) and sE-selectin ( $68.9 \pm 5.3$  and  $43 \pm 1.5$ ,  $p = 0.0003$ ) of the blood, Improving the state of the vascular endothelium of the patient's body.

**Keywords:** arterial hypertension, stress, imidazoline receptors, vessels, treatment**Актуальность проблемы**

В настоящее время ведение больных АГ регламентируется отечественными рекомендациями, разработанными с учетом рекомендаций европейских экспертов [1, 2]. Для успешного лечения гипертонической болезни необходимо сочетание немедикаментозной терапии и рационального применения гипотензивных лекарств. Необходимость и конкретные способы изменения образа жизни должны подробно объясняться всем пациентам, однако на практике врачи нередко пренебрегают этим или лишены возможности зани-

маться санпросвет работой из-за высокой нагрузки и нехватки времени общения с больным. Однако в тех случаях, когда пациенту удастся выполнять рекомендации по модификации факторов риска, нередко даже одних этих мероприятий хватает для нормализации АД или по крайней мере его снижения и уменьшения потребности в гипотензивных препаратах, что, безусловно, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений. Поскольку роль дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии (АГ) чрезвычайно велика, многие исследователи обращают внимание на влияние

различных групп антигипертензивных препаратов на функцию эндотелия. Эндотелий является новой терапевтической мишенью при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ [3, 4]. Ряд исследователей сообщили о том, что улучшение функции эндотелия может служить суррогатной конечной точкой для оценки эффективности антигипертензивной терапии и считают, что при подборе терапии при АГ необходимо учитывать не только непосредственно гипотензивный эффект препаратов, но и их влияние на функцию эндотелия [5, 6]. Учитывая патогенетические особенности стресс-индуцированной АГ, в частности высокую активность симпатической и других нейрогуморальных систем, средствами выбора для лечения пациентов с данным вариантом заболевания следует рассматривать антагонисты рецепторов ангиотензина -II и ингибиторы АПФ [7, 8]. Большой интерес в плане возможностей влияния на течение стресс-индуцированного течения АГ вызывают два антигипертензивных препарата с различными механизмами подавления симпатико-адреналовой активности: бета-адреноблокатор карведилол и агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин. Способность данных препаратов корректировать стресс-индуцированное течение требует дальнейшего изучения [9].

**Цель исследования:** Изучить суточное мониторирование артериального давления и состояния сердечно-сосудистой системы у больных с артериальной гипертензией на фоне терапии агонистами имидазолиновых рецепторов – моксонидином.

#### **Материалы и методы исследования**

Была проведена оценка влияния гипотензивных препаратов, в частности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина и бета-блокатора с вазодилатирующим компонентом карведилола на подавление стресс-индуцированного повышения артериального давления (АД). Больные со стресс-индуцированным повышением АД методом случайной выборки, с использованием маркированных конвертов, были разделены на две подгруппы: подгруппу А составили пациенты, которым был назначен агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (физиотенз, компания «Solvay Pharma») и подгруппу Б – больные, принимавшие бета-адреноблокатор карведилол (таллитон, компания «Egis»). Способ лечения был открытым для пациентов и слепым для специалистов, проводившим специальные инструментальные и лабораторные исследования.

#### **Результаты исследования и их обсуждения**

В результате лечения моксонидином приверженность к лечению составила 87%, что позволило оценить результаты

терапии у всех больных. 6 больных получали физиотенз в суточной дозе 0,2 мг, 11 пациентов – в суточной дозе 0,4 мг, 2 больных – 0,6 мг. Терапия моксонидином характеризовалась хорошей переносимостью и отсутствием каких-либо побочных эффектов, кроме «сухости во рту» у 1 (5%) больного. Побочный эффект был нерезко выражен и не потребовал отмены препарата. Клиническое АД к концу лечения снизилось с  $163,2 \pm 2,8/95,2 \pm 2,2$  до  $133,2 \pm 2,14/87,4 \pm 2,25$  ( $p < 0,05$  для систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД)). Отметили тенденцию к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) к концу терапии с  $89,6 \pm 1,5$  до  $80,6 \pm 3,2$  уд/мин. Анализ биохимических показателей крови на фоне лечения показал метаболическую нейтральность и безопасность препарата. Не отмечено изменений уровня креатинина, глюкозы и липидов в крови. Характер изменений суточного мониторирования АД у исследуемых больных на фоне приема моксонидина отражен в рисунке 1. При изучении динамики показателей суточного профиля АД установлено стабильное, равномерное снижение АД в течение суток на фоне терапии моксонидином. Через 12 недель лечения достигнуто достоверное снижение САД и ДАД за сутки в рабочее время и снижение САД за сутки в свободное время. Также отмечено тенденция к нормализации индекса времени САД и ДАД. Как известно, о выраженности антигипертензивного эффекта препарата свидетельствует нормализация variability АД. Так, на фоне терапии моксонидином зарегистрировано достоверное уменьшение variability САД. Недостаточное ночное снижение АД и ночная гипертония у больных АГ являются неблагоприятными прогностическими факторами, независимо от среднесуточного уровня АД. Средний по группе (сосудистый индекс) СИ САД составил  $8,4 \pm 2,6$  мм рт.ст. На фоне 12 нед. терапии отмечено увеличение СИ САД до  $11,2 \pm 1,8$  мм рт.ст. и СИ ДАД с  $8,9 \pm 3,2$  до  $10,8 \pm 1,5$  мм рт.ст.

Индивидуальный анализ показал, что у большинства пациентов (63%) исходно определялся нарушенный суточный профиль АД (рис. 2). Так, на фоне терапии моксонидином в группе больных с исходно нормальным суточным профилем артериального давления отмечено сохранение достаточного уровня АД в ночные время, у пациентов с исходно низким суточным индексом «non-dipper» снижение АД в ночные часы стало более выражен-

ным – количество «dipper» увеличилось с 35 % до 63 %.

Снижение артериального давления, сочетающееся с нормализацией суточного профиля, обеспечивает больным артериальной гипертонией молодого возраста дополнительную органопroteкцию. У пациентов с суточным индексом «night-picker» повышение АД в ночные часы стало урятьаться с 27% до 13%. Сравнительная характеристика показателей структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ)

на фоне трехмесячного лечения моксонидином отражена в рис. 3.

После лечения моксонидином нами отмечена тенденция к уменьшению конечного диастолического размера левого желудочка, при этом фракция выброса существенно не изменилась. Также установлено снижение общего периферического сосудистого сопротивления. Наблюдалось улучшение диастолической функции ЛЖ за счет значимого повышения раннего диастолического наполнения ЛЖ и отношения  $Ve/Va$ .

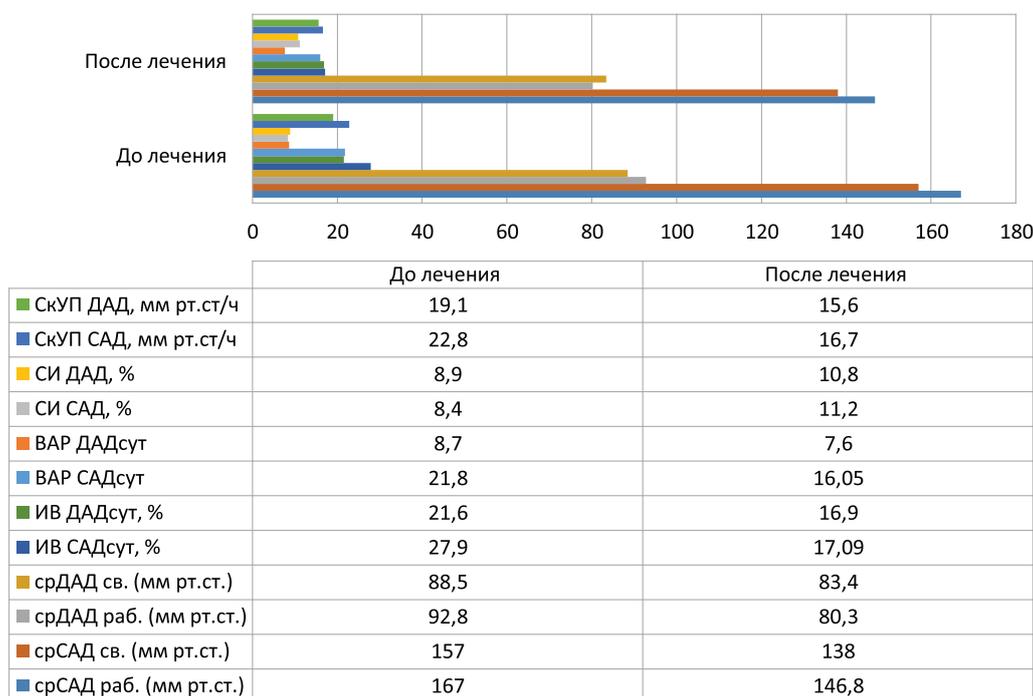


Рис. 1. Динамика показателей суточного мониторинга АД на фоне терапии моксонидином

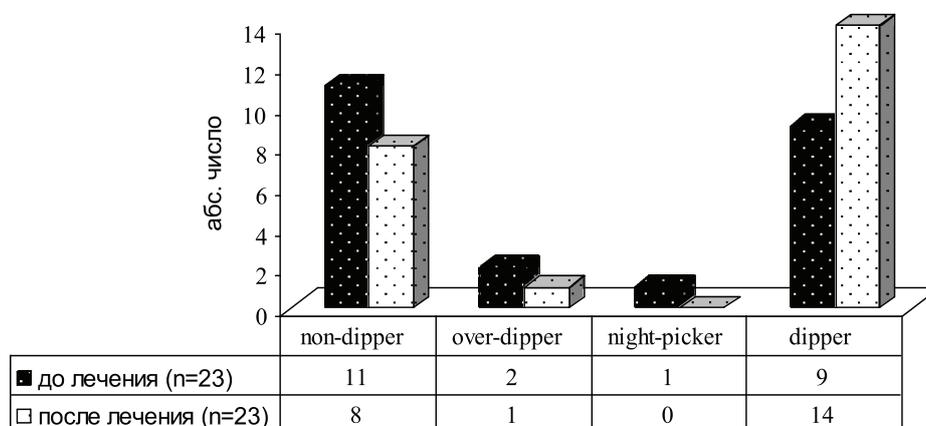


Рис. 2. Динамика индивидуального суточного ритма АД на фоне трехмесячной терапии моксонидином у больных со стресс АГ

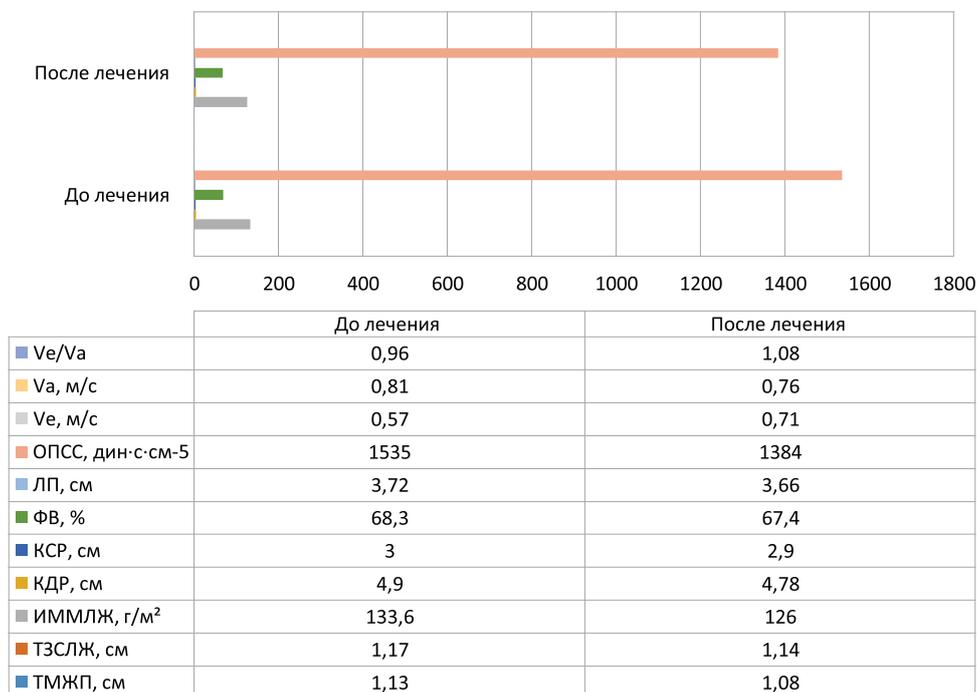


Рис. 3. Динамика структурно-функциональных показателей сердца у больных стресс АГ, принимавших моксонидин

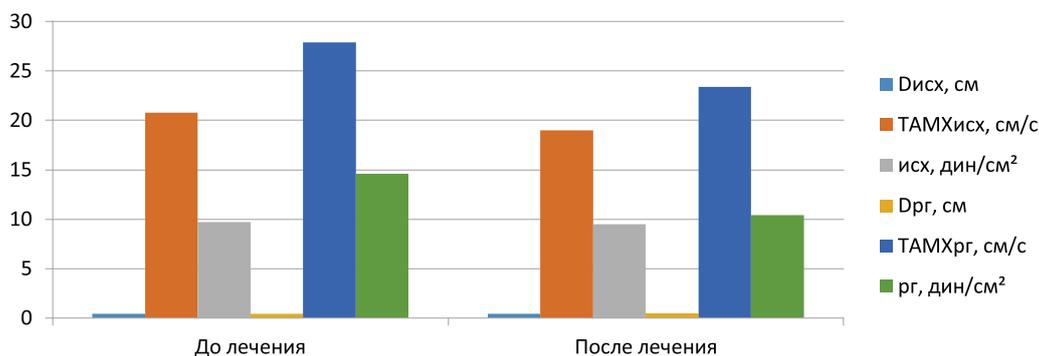


Рис. 4. Изменение сосудистой реактивности плечевой артерии на фоне терапии моксонидином у больных со стресс-индуцированной АГ

Сравнительный анализ показателей вазомоторной реактивности в ходе терапии моксонидином представлен в рис. 4.

В ходе исследования кровотока плечевой артерии отмечено, что на фоне реактивной гиперемии через три месяца приема моксонидина происходит достоверное увеличение скорости кровотока и вазодилатации, а также снижение потокзависимого напряжения сдвига на эндотелий. При анализе реографических показателей (рис. 5) было выявлено, что на фоне лечения моксонидином достоверно снизился тонус периферических сосудов, и повысилось время

распространения пульсовой волны, что свидетельствует об улучшении растяжимости периферических сосудов.

Сравнительный анализ уровня экспрессии растворимых молекул адгезии представлен на рис. 7.

При анализе данных конъюнктивальной биомикроскопии (рис. 6) отмечено уменьшение периваскулярного отека, снижение числа интраваскулярных агрегатов, а также нормализовалось соотношение (до 1:2) артериол и венул, а в количественном отношении это выражалось достоверным снижением периваскулярного и конъюнктивального индексов.

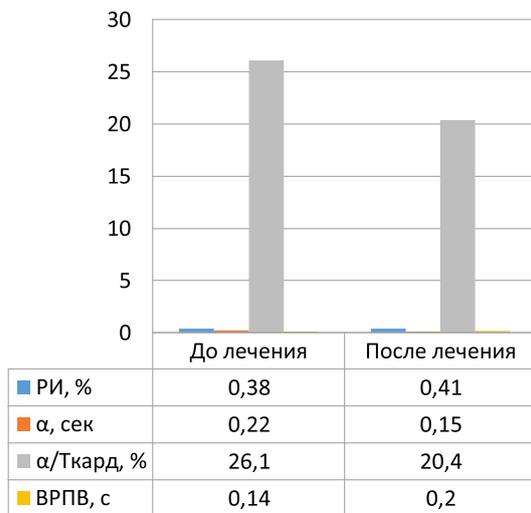


Рис. 5. Динамика показателей реовазографического исследования кровотока у больных АГ молодого возраста на фоне трехмесячного лечения моксонидином



Рис. 6. Показатели состояния микроциркуляции у больных со стресс-индуцированной АГ, принимавших моксонидин

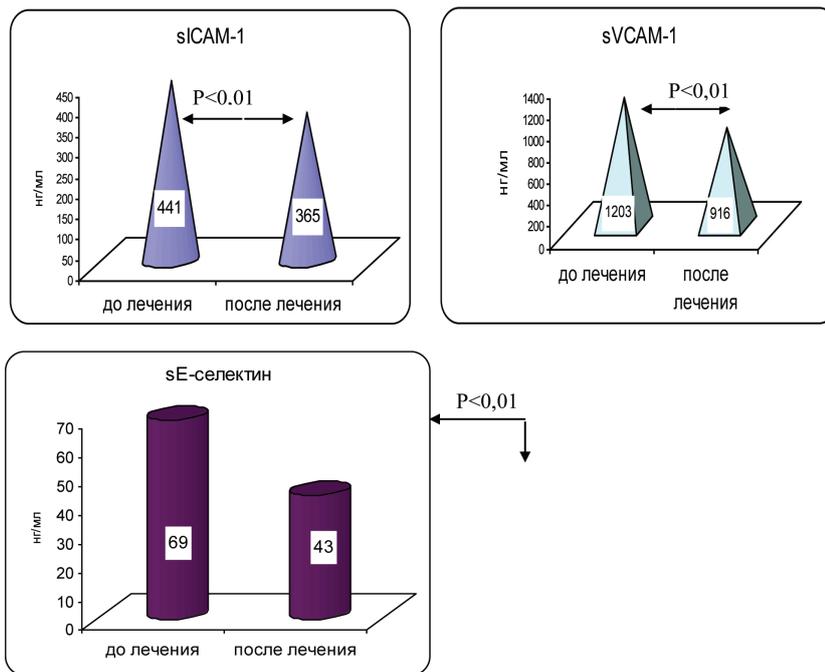


Рис. 7. Сравнительный анализ уровня экспрессии молекул адгезии у больных АГ на фоне терапии моксонидином

Данные изменения на фоне терапии моксонидином свидетельствуют об улучшении капиллярного кровотока.

Сравнение уровня молекул адгезии до и после 12 недель терапии моксонидином, показало достоверное снижение концентрации всех молекул адгезии, что свидетель-

ствует об улучшении функции эндотелия сосудов.

**Выводы**

1 Эффективно снижает моксонидин АД у больных со стресс-индуцированным течением АГ, обеспечивая достаточный

контроль его уровня в течение суток, особенно в рабочее время и не изменяет циркадный ритм АД.

2 Установлено достоверное снижение общего периферического сопротивления на фоне приема моксонидина. Препарат обладает отличной переносимостью и метаболической нейтральностью. Важным свойством моксонидина является восстановление регуляции вазомоторной функции эндотелия, нормализация капиллярного кровотока у больных со стресс-индуцированным повышением АД, следовательно он достоверно ингибирует экспрессию молекул адгезии sVCAM-1 ( $1203 \pm 63,2$  и  $916 \pm 17,2$ ;  $p < 0,001$ ), sICAM-1 ( $441 \pm 19,2$  и  $365 \pm 10,9$ ;  $p = 0,001$ ) и sE-селектина ( $68,9 \pm 5,3$  и  $43 \pm 1,5$ ;  $p = 0,0003$ ) крови, тем самым, улучшая состояние сосудистого эндотелия организма больного.

#### Список литературы

1 РМОАГ; ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Сист. гипертен. 2010. № 3. С. 5–26.

2 Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 // Рос. кардиол. журн. 2014. № 1. С. 7–94.

3 Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э., Жукова О.В. Коррекция дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии: фокус на бета-блокаторы // Системные гипертензии. – 2013. – Том 8, № 2. – С. 12-21.

4 Праскурничий Е.А., Шевченко О.П. и др. Влияние антигипертензивных средств разных фармакологических групп на реакцию артериального давления в условиях стресс-тестирования. Часть II. Значение различных стратегий потенцирования системной вазодилатации // Кардиология. – 2008. – № 4. – С. 18-24.

5 Праскурничий Е.А., Шевченко О.П., Макарова С.В. и др. Влияние антигипертензивных средств разных фармакологических групп на реакцию артериального давления в условиях стресс-тестирования // Кардиология. – 2008. – № 3. – С. 44-51.

6 Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (обзор) // Сердце. – 2012. – Т. 1, № 5. – С. 240-242.

7 Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // J. Hypertens. – 2015. – № 23 (1). – P. 7–17.

8 Hamilton C.A. Chemistry, mode of action and experimental pharmacology of moxonidine. The putative I1 – Imidazoline Receptor Agonist Moxonidine // Roy. Soc. Med. – 2005. – P. 7-30.

9 Malliani A. Principles of Cardiovascular Neural Regulation in Health and Disease. – Kluwer Academic Publishers, 2012. – 222 p.