

ДИНАМИКА ЭКСКРЕЦИИ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Е. И. Морковин

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

В статье рассмотрена взаимосвязь суточного ритма экскреции метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина — с гемодинамическими и биохимическими показателями у больных метаболическим синдромом на фоне антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: метаболический синдром, мелатонин, дислипидемия, антигипертензивная терапия.

DYNAMICS OF 6-SULFATOXYMELATONIN EXCRETION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME DURING ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

E. I. Morkovin

This article elucidates the interrelation between circadian excretion rhythm of melatonin metabolite — 6-sulfatoxymelatonin — and hemodynamical and biochemical values in patients with metabolic syndrome during antihypertensive therapy.

Key words: metabolic syndrome, melatonin, hyperlipidemia, antihypertensive therapy.

Частота встречаемости ожирения, одной из причин заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, значительно увеличилась в последние десятилетия. Около 30 % жителей планеты страдают избыточным весом, и каждое десятилетие численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается [3, 4]. Несмотря на то, что в качестве причин ожирения наиболее часто называют неправильное питание и сниженную физическую активность, нельзя также отрицать роль многочисленных изменений в образе жизни, влияющих на естественные биологические ритмы человека [10]. Система циркадианных биоритмов управляет множеством физиологических процессов и ее нарушения связаны с рядом заболеваний, включающих метаболический синдром (МС), гипертоническую болезнь и сахарный диабет типа 2. Центром, регулирующим биоритмы, является супрахиазматическое ядро гипоталамуса, задающее ритмы другим областям мозга и большинству периферических тканей при помощи мелатонина, являющегося гормоном-посредником, синтезирующимся в эпифизе [2, 8]. Изменения в его секреции связаны с множеством патологий, одной из которых является МС [9]. В то же время известна протективная роль мелатонина при ожирении: он способен регулировать массу тела, стимулируя липолиз и теплопродукцию, снижать потребление пищи, гликемию и улучшать липидный профиль, замедляя развитие атеросклероза посредством изменения процессов окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [1, 2]. Изменения в секреции мелатонина у больных с МС могут играть значительную роль как в патогенезе, так и в прогрессировании заболевания, поэтому их оценка

с диагностических позиций представляется крайне актуальной в оптимизации терапии этого патологического состояния.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшение результатов лечения больных с МС, с предварительным изучением взаимосвязи метаболизма мелатонина с липидным профилем и уровнем артериального давления, для разработки неинвазивной диагностической методики, направленной на оптимизацию лечения данной категории больных.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовало 77 пациентов с МС (53,25 % мужчин, 46,75 % женщин, средний возраст $(31,11 \pm 6,93)$ лет, объем талии (ОТ) $(99,16 \pm 6,86)$ см, индекс массы тела (ИМТ) $(30,36 \pm 2,22)$ кг/м²) и 12 условно здоровых добровольцев (мужчины, средний возраст $(36,5 \pm 7,95)$ лет, ОТ $(80,67 \pm 5,33)$ см, ИМТ $(23,82 \pm 1,85)$ кг/м²). По ИМТ больные были разделены на две категории: А — больные с избыточной массой тела (63,4 % мужчин, 36,6 % женщин, средний возраст $(38,19 \pm 7,23)$ лет, ОТ $(94,97 \pm 3,95)$ см, ИМТ $(28,48 \pm 0,69)$ кг/м²); Б — больные с ожирением I степени (41,7 % мужчин, 58,3 % женщин, средний возраст $(40,17 \pm 6,53)$ лет, ОТ $(103,92 \pm 6,36)$ см, ИМТ $(32,49 \pm 1,17)$ кг/м²).

После включения в исследование и разделения по категориям все больные были рандомизированы и разделены на четыре группы в соответствии со схемой терапии: 1) бисопролол (Конкор®, Merck (Германия), 5 мг/сут) + лизиноприл (Диротон®, Gedeon Richter (Венгрия), 10 мг/сут); 2) бисопролол (5 мг/сут) + ло-

зартан (Лориста®; КРКА-Рус (Россия), 25 мг/сут); 3) метопролол (Беталок® ЗОК, Astra Zeneca (Швеция), 25 мг/сут) + лизиноприл (10 мг/сут); 4) метопролол (25 мг/сут) + лозартан (25 мг/сут).

Больным с ожирением I степени и дислипидемией дополнительно был назначен аторвастатин (Аторис®, KRKA (Словения), 20 мг/сут).

6-сульфатоксимелатонин (6-СМТ) представляет собой основной метаболит мелатонина, экскретируемый с мочой [7]. Определение его концентрации проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов BUHLMANN EK-M6S (BUHLMANN, Швейцария). Суточная моча собиралась каждые четыре часа, объем записывался, и для дальнейшего исследования отбирались пробы объемом в 5 мл.

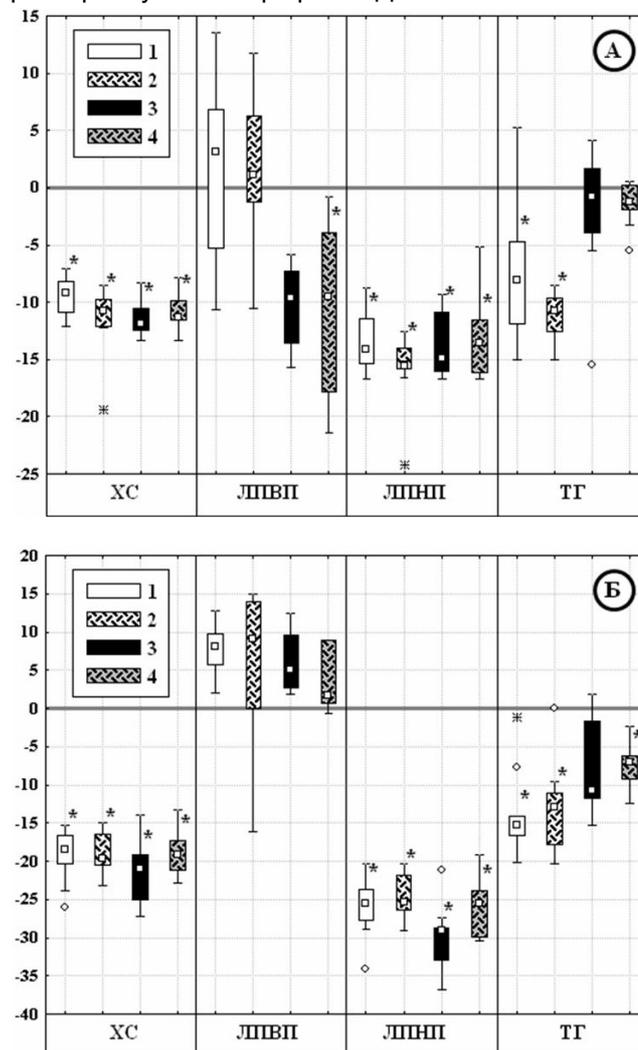
Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2003, Statsoft Statistica 8.0. При сравнении групп для выборок с нормальным распределением использовался *t*-критерий Стьюдента, а для непараметрических выборок — *U*-критерий Манна-Уитни; *W*-критерий Вилкоксона использовался для сравнения парных связанных групп, если распределение показателей хотя бы в одной группе отличалось от нормального. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста. Для оценки корреляции использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вне зависимости от схемы терапии между группами больных внутри одной категории результаты лечения оказались сопоставимы. В группах, получавших бисопролол, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое АД (ДАД) достоверно снизились на 10,69 и 11,11 % соответственно, а в группах на метопрололе — на 10,81 и 9,57 % соответственно при несколько более высоком проценте достижения центрального артериального давления (ЦАД) у последнего.

В то же время у больных, получавших метопролол как в комбинации с лизиноприлом, так и с лозартаном, концентрация ЛП высокой плотности (ЛПВП) понизились более чем на 9,5 %, а в группах, дополнительно принимавших аторвастатин, прирост этой фракции холестерина снизился более чем в два раза (рис. 1), что, в целом, согласуется с литературными данными [6]. С другой стороны, назначение бисопролола не имело подобных последствий; более того, его прием сопровождался достоверным снижением индекса атерогенности от 16,21 до 28,63 % и концентрации триглицерида (ТГ) от 10,49 до 14,65 % в исследуемых группах. Таким образом, использование бисопролола в комбинациях с другими антигипертензивными препаратами оказалось более предпочтительным по влиянию на показатели липидного профиля по сравнению с метопрололом, что особенно важно у пациентов с дислипидемией. При этом по уровню контроля АД наиболее действенной оказа-

лась комбинация бисопролола с лизиноприлом, вызвавшая достоверные изменения клинически значимых параметров суточного профиля АД.



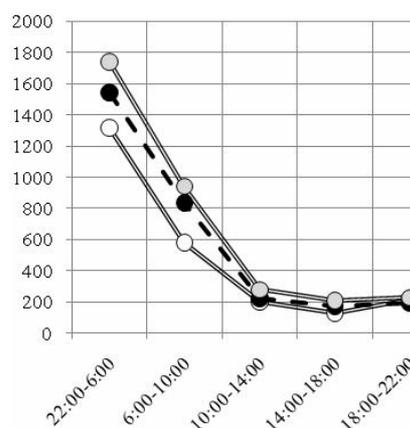
Данные представлены в % от исходных значений; А — больные с избыточной массой тела; Б — больные с ожирением I степени, получавшие аторвастатин; 1 — бисопролол + лизиноприл; 2 — бисопролол + лозартан; 3 — метопролол + лизиноприл; 4 — метопролол + лозартан; *достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$).

Рис. 1. Влияние терапии на липидный профиль у больных с МС

Выраженный суточный ритм экскреции 6-СМТ был обнаружен у всех участников исследования: пик приходился на ночные часы (рис. 2), после чего происходило довольно быстрое снижение до 11—16 % от исходной величины с минимальными значениями в 14:00 — 18:00. В то же время исходная экскреция 6-СМТ в ночные и утренние часы у пациентов была значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Эти изменения связаны с ожирением и дислипидемией, что подтверждается найденными корреляционными

взаимосвязями между показателями экскреции 6-СМТ и ИМТ ($r = 0,54, p < 0,05$), уровнями утренней экскреции 6-СМТ и общего холестерина ($r = 0,589, p < 0,001$), ЛПНП ($r = 0,618, p < 0,001$), ТГ ($r = 0,437, p < 0,001$) и уровнями ночной экскреции 6-СМТ и ЛПНП ($r = 0,469, p < 0,001$).

Известно, что β -адреноблокаторы способны снижать синтез мелатонина [2, 7]. В целом, это подтвердилось и в нашем исследовании: через четыре недели экскреция 6-СМТ во всех группах достоверно снизилась (рис. 3). Важно заметить, что у больных с ожирением I степени изменения были несколько более выраженными, что связано, в первую очередь, с улучшением липидного профиля и функций эндотелия аторвастатином [3, 5].



Белым цветом отмечены здоровые добровольцы, черным цветом или штриховкой — больные с избыточной массой тела (категория А), серым цветом — больные с ожирением I степени (категория Б); *достоверные различия с показателями здоровых добровольцев ($p < 0,05$); #достоверные различия между категориями ($p < 0,05$).

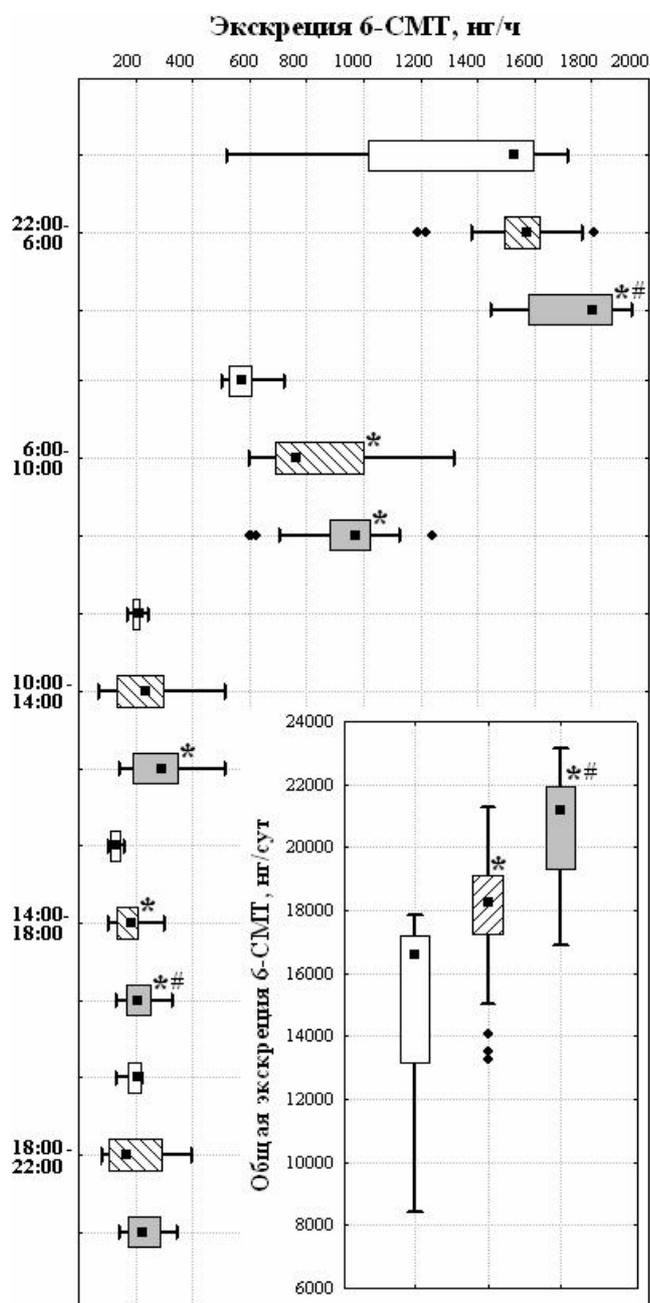
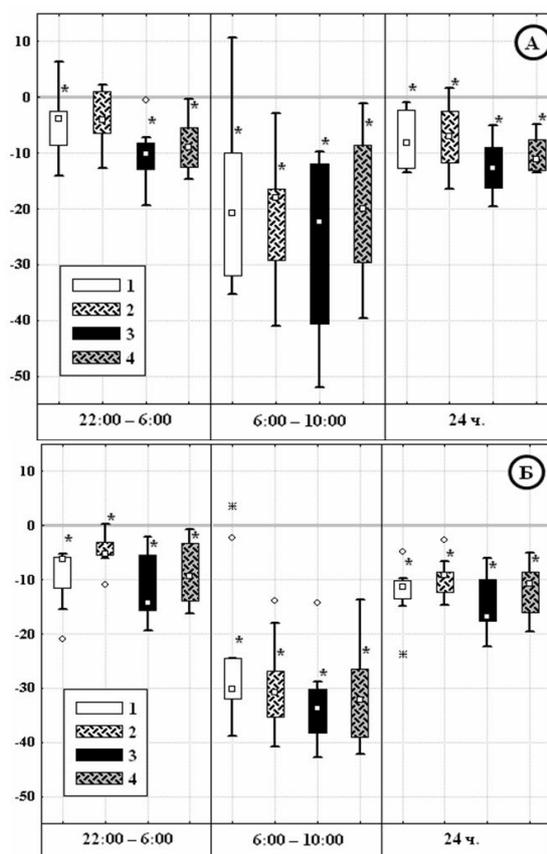


Рис. 2. Параметры экскреции 6-СМТ (курящие исключены)



Данные представлены в % от исходных значений; А — больные с избыточной массой тела; Б — больные с ожирением I степени, получавшие аторвастатин; 1 — бисопролол + лизиноприл; 2 — бисопролол + лозартан; 3 — метопролол + лизиноприл; 4 — метопролол + лозартан; *достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$).

Рис. 3. Влияние терапии на экскрецию 6-СМТ у больных с МС

Максимальное снижение экскреции 6-СМТ наблюдалось в группах, принимавших метопролол, что может быть связано с его высокой липофильностью и способностью проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [3]. Наименьшее влияние на экскрецию 6-СМТ оказывала терапия бисопрололом в комбинациях с лозартаном и лизиноприлом, что в совокупности с более благоприятным влиянием на липидный профиль и хорошим контролем АД делает их наиболее предпочтительными для лечения больных с МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенные значения экскреции 6-СМТ в ночные и ранние утренние часы у больных с МС могут рассматриваться в качестве маркера метаболических нарушений. Увеличение синтеза мелатонина при МС связано с включением компенсаторных механизмов, поэтому в терапии этого состояния предпочтение должно отдаваться схемам, оказывающим наименьшее влияние на экскрецию метаболита мелатонина 6-СМТ. В нашем исследовании такими схемами стали комбинации бисопролола (5 мг/сут) с лизиноприлом (10 мг/сут) и лозартаном (25 мг/сут), что в совокупности с более благоприятным влиянием на липидный профиль и хорошим контролем АД делает их наиболее предпочтительными для лечения больных с МС.

УДК 616.8–009.7:616.711

КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

А. Е. Барулин

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра неврологии, нейрохирургии с курсом медицинской генетики*

Донозологическая диагностика болевых синдромов является одной из наиболее важных проблем современной вертебронеурологии. Диагностика должна быть экспрессивной, неинвазивной, обоснованной. В работе представлены новые диагностические подходы к определению причин формирования алгических проявлений.

Ключевые слова: донозологическая диагностика, дорсопатия, боль.

A COMPLEX METHOD FOR ASSESSING RISK FACTORS OF VERTEBRAL PATHOLOGY

A. E. Barulin

Prenosological diagnosis of pain syndrome is one of the most important problems of modern vertebroneurology. Diagnosis should be expressive, non-invasive, well-founded. The paper presents new diagnostic approaches to determining the causes of pain syndrome development.

Key words: dorsopathy, pain, prenosological diagnosis.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в развитых странах боли в спине достигли размеров неинфекционной эпидемии, что в

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. — СПб.: Издательство «Система», 2007. — 40 с.
2. Арушанян Э. Б. Хронофармакология на рубеже веков. — Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2005. — 576 с.
3. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 976 с.
4. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (II пересмотр). — М., 2009. — 22 с.
5. Стаценко М. Е., Землянская М. М. // Сахарный диабет. — 2007. — Вып. 2. — С. 39—45.
6. Тарасов А. А., Манешина О. А. // Вестник ВолГМУ. — 2008. — Вып. 1(25). — С. 75—76.
7. Arendt J., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 20. — P. 1166—1173.
8. Bartness T. J., et al. // Exp. Biol. Med. — 2002. — Vol. 227. — P. 363—376.
9. Mantele S., Otway D. T., et al. // PLoS ONE — 2012. — Vol. 7 (5) — e37123.
10. Patel S. R., Hu F. B. // Obesity (Silver Spring). — 2008. — Vol. 3. — P. 643—653.

Контактная информация

Морковин Евгений Игоревич — ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: e.i.morkovin@gmail.com