

# Лечение артериальной гипертензии у пациентов с избыточной массой тела

В.Г.Кукес<sup>1</sup>, Г.С.Аникин<sup>1,2</sup>, Е.М.Андреевская<sup>2</sup>, Е.А.Ашуркова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ. 29090, Россия, Москва, Грохольский пер., д. 31

При лечении артериальной гипертензии у пациентов с избыточной массой тела целью является не только нормализация артериального давления, но и улучшение показателей эндотелиальной функции, снижение инсулинорезистентности, нормализация показателей липидного обмена. Одни из препаратов, обладающие широкими терапевтическими возможностями и большой доказательной базой, – агонисты I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов, которые могут назначаться как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии лицам с избыточной массой тела.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, избыточная масса тела, моксонидин, Физиотенз.

✉medi321@mail.ru

**Для цитирования:** Кукес В.Г., Аникин Г.С., Андреевская Е.М., Ашуркова Е.А. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с избыточной массой тела. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 46–49.

## Treatment of hypertension in overweight patients

V.G.Kukes<sup>1</sup>, G.S.Anikin<sup>1,2</sup>, E.M.Andreevskaya<sup>2</sup>, E.A.Ashurkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

<sup>2</sup>Out-Patient Clinic №3 of Administration of the President of Russian Federation. 129090, Russian Federation, Moscow, Grokhol'skii per., d. 31

The aim of the treatment of hypertension in patients with overweight is not only normalization of blood pressure, but also improvement of endothelial function, reduction of insulin resistance and lipid metabolism. Some of the drugs with a broad therapeutic spectrum and huge evidential base, – I<sub>1</sub>-imidazole-receptor agonists can be applied in both monotherapy and as a part of the combined therapy in overweight patients.

**Key words:** arterial hypertension, overweight, moxonidine, Physiotens.

✉medi321@mail.ru

**For citation:** Kukes V.G., Anikin G.S., Andreevskaya E.M., Ashurkova E.A. Treatment of hypertension in overweight patients. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 46–49.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) и избыточная масса тела являются общепризнанными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Недавно завершившееся исследование EVROASPIRE IV, проведенное в 24 странах Европы, включая Россию, показало, что среди пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), госпитализированных с острыми симптомами ИБС или требующих реваскуляризации, ожирение и АГ встречались в 32,6 и 77,8% случаев [1]. При этом подчеркнута необходимость программы вторичной профилактики ССЗ в связи с недостаточной эффективностью существующих.

С другой стороны, большое когортное исследование, проведенное в Швеции, показало, что среди людей от 45 до 79 лет, соблюдающих здоровую диету, умеренно употребляющих алкоголь (10–30 г в день), не курящих, не имеющих избыточной массы тела и ведущих физически активный образ жизни, риск инфаркта на 86% ниже по сравнению с теми, кто не ведет подобный образ жизни и не соблюдает ни одного из указанных условий. Стоит отметить, что из популяции в 20 721 человек только у 1% отмечались все 5 условий для такого значимого снижения риска [2].

Недавно завершилось и отечественное эпидемиологическое исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), распространенность АГ в России составила 43,2%; 45,4% – среди мужчин и 41,6% – среди женщин [3]. В то же время сочетание АГ с другими факторами риска (ожирение, нарушение липидного и углеводного обмена, курение и др.) ведет к значительному возрастанию риска развития ССЗ.

Один из основных факторов развития АГ – прибавка массы тела. Еще во время проведения Фремингемского исследования около 70% случаев впервые обнаруженной АГ ассоциировалось с недавней прибавкой массы тела или ожирением. Таким образом, сочетание ожирения и АГ – грозный предиктор развития ССЗ.

Важную роль в развитии АГ играют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность вызывает развитие компенсаторной гиперинсулинемии, и вместе они увеличивают активность симпатoadрениальной, нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем путем усиления передачи возбуждающих импульсов от паравентрикулярных ядер гипоталамуса к симпатическим ядрам спинного мозга. Все это ведет к повышению реабсорбции натрия в канальцах почек, увеличению количества натрия в стенках артериол. Увеличение вследствие этого их чувствительности к адреналину и другим прессорным медиаторам приводит к ремоделированию стенок артериол и стойкому повышению артериального давления (АД) [4].

Очевидно, что при длительном анамнезе метаболического синдрома развивается дисфункция эндотелия. Улучшение функции эндотелия становится одной из первоочередных задач. Так, в исследовании L.Brundonckx и соавт. было показано положительное влияние диеты и физических упражнений на функцию эндотелия у подростков, страдающих ожирением [5]. У взрослых пациентов с метаболическим синдромом дисфункция эндотелия также играет ключевую роль в развитии ССЗ [6, 7]. Все это говорит о необходимости улучшать функцию эндотелия у лиц с избыточной массой тела и АГ. Перспективными препаратами в данном аспекте являются агонисты I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов. Их представитель – Физиотенз (моксонидин) – обладает весомой доказательной базой и зарекомендовал себя в качестве эффективного гипотензивного средства с широкими плейотропными эффектами.

Эффект Физиотенза на функцию эндотелия у взрослых лиц с метаболическим синдромом был показан Е.Toral и соавт. Оказалось, что применение Физиотенза по сравнению с диетой приводило к статистически значимому изменению как антропометрических показателей (индекс массы тела – ИМТ, окружность бедер и талии и их соотношение), так и биохимических (глюкоза и инсулин

натошак, аминотрансферазы,  $\gamma$ -глутаминтранспептидаза, триглицериды и уровень холестерина – ХС). Кроме того, отмечалось статистически значимое снижение систолического и диастолического АД. Все это свидетельствует о положительном влиянии Физиотенза на функцию эндотелия у пациентов с метаболическим синдромом [8].

Проводя терапию АГ у больных с избыточной массой тела, всегда стоит помнить о необходимости коррекции гипертонии. Например, можно привести исследования по сравнению результативности Физиотенза и метопролола у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД) типа 2. Это двойное слепое рандомизированное исследование, в котором приняли участие 127 больных. После 12 нед лечения моксонидин в дозе 0,2–0,6 мг/сут не только показал равную эффективность с метопрололом в дозе 50–150 мг/сут в снижении АД, но и значительно улучшил показатели глюкозы натощак и липидного обмена. Кроме того, прием метопролола даже увеличивал показатель тощачевой глюкозы (+16 мг/дл);  $p < 0,05$ . Сходный эффект обоих препаратов отмечался и на показатели инсулинорезистентности – индекс НОМА-IR; в случае приема Физиотенза снижался на 0,27 балла, а в случае приема метопролола повышался на 0,56 балла. Уровень триглицеридов натощак также снижался при приеме Физиотенза на 27,5 мг/дл и возрастал при приеме метопролола на 29,5 мг/дл ( $p < 0,05$ ). Все это по заключению авторов свидетельствует о способности Физиотенза снижать общий сосудистый риск [9].

Говоря о фармакокинетике Физиотенза, стоит отметить, что адсорбция при приеме внутрь составляет 90%. Максимальная концентрация в плазме крови после однократного приема 0,2 мг препарата достигается через 60 мин. Биодоступность высокая – около 88%. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику Физиотенза. Период полувыведения Физиотенза и его метаболитов составляет 2,5 и 5 ч соответственно. В течение 24 ч более 90% препарата выводится почками, благодаря чему не происходит кумуляции Физиотенза при длительном применении [10, 11].

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести длительный прием Физиотенза также не приводит к кумуляции в организме больных [12]. Важно, что у лиц с терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин), находящихся на гемодиализе, концентрация в плазме крови и конечный период полувыведения в плазме крови в 6 и 4 раза выше соответственно, чем у пациентов с нормальной функцией почек. В настоящее время не рекомендуется использовать Физиотенз у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. В то же время у лиц с АГ и микроальбуминурией Физиотенз снижал экскрецию альбумина, тромбомодулина и ингибитора активатора плазминогена [13].

Физиотенз селективен в отношении  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов почти в 70 раз больше, чем  $\alpha_2$ -адренорецепторам [14]. Низкая активность в отношении  $\alpha_2$ -адренорецепторов в зонах мозга позволяет минимизировать развитие таких нежелательных лекарственных реакций, как сонливость, депрессия, сухость во рту и др. [15]. При применении в терапевтических дозах Физиотенз практически не вызывает побочных эффектов, дозозависимо снижает АД без развития синдрома отмены и с незначительным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) [16]. Прием Физиотенза благодаря стимуляции имидазолиновых рецепторов в почках снижает активность и уровень ренина в плазме крови, усиливает натрийурез [17].

В международном многоцентровом полугодовом исследовании MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population) оценивались долгосрочная безопасность и эффективность Физиотенза у лиц с АГ и метаболическим синдромом. В исследование были включены 5603 больных, мужчины и женщины (50,2 и 49,8% соответственно) с признаками абдоминального ожирения и АГ 1–3-й степени. СД типа 2 был у 47,1% ( $n=2623$ ) из числа включенных в исследование, данные о них были доступны для анализа

( $n=5567$ ). СД типа 2, диагностированный в 47,1% случаев, регистрировался чаще у пациентов старше 65 лет по сравнению с лицами моложе 65 лет (54,2% vs 44,8%), а также среди больных, получающих комбинированную терапию, по сравнению с теми, кто находился на монотерапии (51,5% vs 28,7%), и у женщин в постменопаузе по сравнению с пациентками с сохраненной менструальной функцией (50,5% vs 35,2%). Физиотенз впервые назначали: больным с впервые обнаруженной АГ ( $n=886$ ) в случаях недостаточной эффективности проводимой гипотензивной терапии ( $n=3885$ ), плохой ее переносимости ( $n=286$ ) и по «другим» причинам ( $n=138$ ). Важно, что Физиотенз назначался чаще в случае неэффективности проводимой терапии пациентам старше 65 лет, женщинам в период постменопаузы, а также лицам, получающим комбинированную гипотензивную терапию.

Действенность проводимой терапии оценивали по достижению уровня АД <140/90 мм рт. ст. и АД <130/80 мм рт. ст. для пациентов с СД типа 2. «Вторичными» критериями результативности были: статистически значимое изменение уровня глюкозы натощак, триглицеридов, общего ХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), креатинина и альбумина мочи. Из других параметров оценивали статистически значимое изменение ИМТ, окружность талии и бедер, их отношение.

Через 6 мес, по завершению исследования, число пациентов, достигших целевых значений АД, составило 41,3% ( $n=2314$ ). Число лиц, достигших целевых значений АД, было выше среди более молодых (старше 65 лет; 44,3% vs 33,4%;  $p < 0,001$ ) женщин в фертильном периоде по сравнению с пациентками в постменопаузе (52,8% vs 38,5%;  $p=0,001$ ) и пациентов, получающих монотерапию, по сравнению с больными, находящимися на комбинированном лечении (55,7% vs 37,8%;  $p=0,002$ ). В среднем систолическое АД снизилось на 24 мм рт. ст., диастолическое АД – на 12,6 мм рт. ст., а ЧСС – на 5,7 уд/мин. Назначение Физиотенза привело к статистически значимым изменениям всех показателей клинико-лабораторных параметров, указанных нами [18].

В другом проспективном двойном слепом кроссоверном исследовании изучалась результативность Физиотенза в профилактике приступов мерцательной аритмии у пациентов, страдающих АГ и пароксизмальной мерцательной аритмией. Всего были включены 56 больных, чей средний возраст составил 63,5 года (от 61 до 68 лет), средний ИМТ – 26,0 (от 24,3 до 30). Все пациенты получали гипотензивную и антиаритмическую терапию (соталол, амиодарон, пропafenон). По итогам исследования отмечалось снижение как длительности (с 28 до 16,5 мин в день;  $p < 0,01$ ), так и тяжести пароксизмов мерцательной аритмии (с 2 до 1 балла по оценке Европейской ассоциации сердечного ритма;  $p=0,01$ ). Серьезных нежелательных лекарственных реакций при этом не отмечалось [19].

Эффективен Физиотенз в комбинированной терапии АГ. В чешском исследовании с участием 748 пациентов, как с впервые диагностированной АГ, так и плохо контролируемой АГ, большинство больных страдали метаболическим синдромом. Физиотенз назначался в качестве стартовой терапии АГ или в дополнение проводимому лечению. Пациентов наблюдали в течение 6 мес. В ходе исследования самая частая назначаемая дозировка Физиотенза была 0,4 мг/сут: в случае стартовой терапии – 44,9%, в дополнение к проводимой – 59,8%. По окончании исследования отмечалось статистически значимое улучшение всех исследуемых показателей (АД, ЧСС, ИМТ, окружности талии, общего ХС, ХС ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов, гликемии;  $p < 0,001$ ) [20].

Таким образом, Физиотенз в настоящее время представляет собой эффективный препарат для лечения АГ в сочетании с метаболическим синдромом. Его положительное влияние на функцию эндотелия, углеводный и липидный обмен позволяет применять Физиотенз как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами.

## Литература/References

1. Kotseva K et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2015.
2. Åkesson A et al. Low-Risk Diet and Lifestyle Habits in the Primary Prevention of Myocardial Infarction in Men: A Population-Based Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (13): 1299–306.
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Iu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertonei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
4. Красильникова Е.И., Баранова Е.И., Благосклонная Я.В. и др. Терапия артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. *Справ. поликлин. врача*. 2011; 9: 23–7. / Krasil'nikova E.I., Baranova E.I., Blagosklonnaia Ia.V. i dr. Terapiia arterial'noi gipertenzii u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. *Sprav. poliklin. vracha*. 2011; 9: 23–7. [in Russian]
5. Bruyndonckx L et al. Diet, exercise, and endothelial function in obese adolescents. *Pediatrics* 2015; 135 (3): e653–61.
6. Walther G. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35 (4): 1022–9.
7. Van Sloten TT Endothelial dysfunction plays a key role in increasing cardiovascular risk in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Hypertension* 2014; 64 (6): 1299–305.
8. Topal E et al. The effect of moxonidine on endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6 (5): 343–8.
9. Jacob S et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112 (6): 315–22.
10. Theodor R, Weimann HJ, Weber W et al. Absolute bio-availability of moxonidine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991; 16 (2): 153–9.
11. Mitrovic V, Patyna W, Hütting J et al. Hemodynamic and neurohumoral effect of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5: 967–72.
12. Kirzh W, Hutt HJ, Plänitz V. The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 245–53.
13. Krespi PG Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12 (5): 463–7.
14. Schachter M, Mitchell G, Nizol C et al. Antihypertensive efficacy of moxonidine in primary care: a «REAL-LIFE» study. *Int J Clin Pract* 2003; 57 (6): 479–82.
15. Schwarz W, Kandziora J. Long-term experiences with moxonidine, a new antihypertensive. *Fortsch Med* 1990; 32: 616–20.
16. Prichard BNC, Küster LJ, Hughes PR et al. Dose relation of blood pressure reduction with moxonidine findings from three placebo – and active – controlled randomized studies. *J Clin Basic Cardiol* 2003; 6: 49–51.
17. Sanjuliani AE, Genelhu de Abreu V, Ueleres Braga J, Francischetti EA. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 19–25.
18. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens* 2013; 2013: 541689.
19. Devereux S et al. Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 2013; 112 (5): 684–7.
20. Krupicka J et al. The efficacy and safety of moxonidine in patients with metabolic syndrome (the O.B.E.Z.I.T.A. trial). [Article in Czech] *Vnitř Lek* 2011; 57 (6): 541–5.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кукес Владимир Григорьевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, засл. деят. науки, проф., зав. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова  
**Аникин Георгий Станиславович** – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, врач-клинический фармаколог ФГБУ Поликлиника №3 УД Президента РФ. E-mail: medi321@mail.ru  
**Андреевская Елена Михайловна** – канд. мед. наук, зав. терапевтическим отделением общего профиля с пульмонологическим кабинетом ФГБУ Поликлиника №3 УД Президента РФ  
**Ашуркова Елена Анатольевна** – врач-кардиолог ФГБУ Поликлиника №3 УД Президента РФ