

УДК 616.12-008.331.1- 056.25- 06:616.124.2
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.11>

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МОКСОНІДИНУ У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА МЕНОПАУЗАЛЬНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Скорейко Наталія Теофілівна,
лікар-кардіолог обласного кардіологічного центру,
КП «Рівненська обласна клінічна лікарня»
ORCID: 0009-0005-8734- 431X

Скорейко Роман Сергійович,
доктор філософії (медицина)
викладач кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0001-6986-4972

Сабадишин Ростислав Олексійович,
доктор медичних наук, професор,
заслужений лікар України,
ректор КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0002-9754-8667

Оксюта Валерій Миколайович,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0002-7831- 6860

Палапа Василь Васильович,
кандидат медичних наук,
професор кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID ID: 0000-0003-3076-9817

У статті наведені результати клінічного дослідження щодо вивчення ефективності застосування препарату моксонідин у складі комплексної гіпотензивної терапії гіпертонічної хвороби II стадії (2–3 ступеня) у жінок з менопаузальним метаболічним синдромом (МПМС) порівняно з базовою комплексною гіпотензивною терапією з метою досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ). Розглянуто механізми антигіпертензивної дії моксонідину у складі комплексної антигіпертензивної терапії. Пацієнтки основної (16 чол.) та контрольної груп (16 чол.) стаціонарно та амбулаторно приймали базову гіпотензивну терапію препаратом трипліксам у дозі 10/2,5/10.

Окрім того, пацієнтки основної групи приймали препарат центральної дії другого покоління – моксонідин у дозі 0,4 мг на добу з метою досягнення цільового рівня АТ. Дослідження проводили до і через 3 місяці після початку прийому такої комбінації. Критерієм ефективності використання моксонідину у складі комплексної терапії вважали досягнення цільового рівня АТ. Згідно з отриманими результатами, моксонідин у складі комплексної гіпотензивної терапії сприяв досягненню цільового рівня АТ у 87,9% жінок основної групи. Через 3 місяці лікування зниження систолічного АТ становило 30 мм рт.ст, діастолічного – 24,9 мм рт.ст. Доведено, що ступінь зниження артеріального тиску (АТ) під впливом комбінації моксонідин/трипліксам забезпечує суттєвий гіпотензивний ефект у пацієнток з метаболічним синдромом у менопаузі з важкою артеріальною гіпертензією. Окрім того, моксонідин зменшував варіабельність систолічного АТ протягом доби. Гіпотензивна дія моксонідину реалізувалась на фоні покращення показників ліпідного та вуглеводного обмінів. У дослідженні було показано, що моксонідин знижував частоту серцевих скорочень у пацієнток із гіперактивністю симпатичної нервової системи, позитивно впливаючи на рівень АТ протягом доби. Під час дослідження оцінювали безпеку моксонідину в комбінації з базовою терапією.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, моксонідин, цільовий рівень АТ, менопаузальний метаболічний синдром, ліпідний спектр, артеріальний тиск.

Natalia Skoreiko, Roman Skoreiko, Rostyslav Sabadyshyn, Valeriy Oksyuta, Vasyl Palapa. Study of the effectiveness of the use of moxonidine in women with arterial hypertension and menopausal metabolic syndrome

The article presents the results of a clinical trial to study the efficacy of moxonidine as part of complex antihypertensive therapy for stage 2 (grade 2–3) hypertension in women with menopausal metabolic syndrome (MMS), compared with basic complex antihypertensive therapy to achieve the target level of blood pressure (BP). The mechanisms of antihypertensive action of moxonidine as part of complex antihypertensive therapy were considered. Patients in the main (16 women) and control groups (16 women) received basic antihypertensive therapy (triplixam in a dose of 10/2.5/10) on an inpatient and outpatient basis.

In addition, patients in the main group took a second-generation centrally acting drug, moxonidine, at a dose of 0.4 mg per day to achieve the target blood pressure level. The study was conducted before and 3 months after starting this combination. The criterion for the effectiveness of moxonidine as part of complex therapy was the achievement of the target blood pressure level. According to the results obtained, moxonidine as part of complex antihypertensive therapy contributed to the achievement of the target level of blood pressure in 87.9% of women in the main group. After 3 months of treatment, the reduction in systolic blood pressure was 30 mm Hg, diastolic blood pressure – 24.9 mm Hg. It has been proved that the degree of blood pressure (BP) reduction under the influence of the combination of Moxonidine/Triplixam provides a significant hypotensive effect in patients with metabolic syndrome in menopause with severe hypertension. In addition, moxonidine reduced the variability of systolic blood pressure during the day. The antihypertensive effect of moxonidine was realized against the background of improved lipid and carbohydrate metabolism. The study showed that moxonidine reduced heart rate in patients with sympathetic nervous system hyperactivity, positively affecting blood pressure levels throughout the day. The study evaluated the safety of moxonidine in combination with basic therapy.

Key words: hypertension, moxonidine, target blood pressure level, menopausal metabolic syndrome, lipid spectrum, blood pressure.

Вступ. Сучасні вимоги до вибору антигіпертензивного препарату у разі гіпертонічної хвороби базуються на наявності у пацієнта супутніх станів та захворювань. Наявність метаболічного синдрому в менопаузальний період у жінок часто характеризується рефрактерністю до базової антигіпертензивної терапії.

Менопаузальний період у жінок характеризується підвищенням частоти розвитку артеріальної гіпертензії. Дисбаланс гормонів викликає зростання частоти серцево-судинних захворювань у жінок у клімаксі, що є причиною розвитку ускладнень. Контроль артеріального тиску (АТ) у жінок у менопаузі – найважливіший елемент зниження серцево-судинного ризику. Досягнення та утримання цільового рівня АТ – найважливіший шлях запобігання серцево-судинних катастроф. Доведено, що досягнення цільових цифр артеріального тиску у таких пацієнок дозволяє знижувати ризик розвитку серцево-судинних ускладнень більш ніж на 50% порівняно з чоловіками цього ж віку [1].

Однією з необхідних вимог до призначення антигіпертензивних препаратів є висока їх ефективність, органопротекція, хороша переносимість, позитивний або нейтральний вплив на метаболізм ліпідів та вуглеводів [2]. Варто зазначити, що необхідною умовою лікування АГ є використання препаратів з позитивним впливом на органи-мішені – серце, головний мозок, нирки.

Як додаткові класи для комбінованої антигіпертензивної терапії (АГТ) можна застосовувати α -адреноблокатори, агоністи імідазолінових

1-рецепторів та прями інгібітори реніну. Нині моксонідин є найбільш використовуваним антигіпертензивним препаратом з центральним механізмом дії у разі недостатнього зниження артеріального тиску за використання базової антигіпертензивної терапії [3–5].

Механізм антигіпертензивної дії препарату полягає у стимуляції рецепторів імідазоліну стовбура головного мозку, що забезпечує пригнічення активності симпатичної нервової системи і зниження АТ. Моксонідин відрізняється від інших симпатолітичних гіпотензивних засобів відносно низькою спорідненістю з постсинаптичними α_2 -адренорецепторами порівняно з імідазоліновими рецепторами [5; 6].

Мета роботи – дослідити ефективність використання препарату другого покоління – моксонідину у складі комплексної гіпотензивної терапії жінок з менопаузальним метаболічним синдромом (МПС) та помірно-важкою артеріальною гіпертензією.

Матеріал і методи дослідження. Клінічне дослідження було проведено в обласному кардіологічному центрі КП «Рівненська обласна клінічна лікарня». У дослідженні взяли участь 32 жінки з гіпертонічною хворобою (ГХ) 2–3 ступеня та метаболічним менопаузальним синдромом (МПС), які перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні та вірогідно не відрізнялися за такими показниками, як вік (54,5 \pm 2,6 року), рівень фізичної активності, тривалість симптоматики (ГХ). Пацієнтки були розподілені на дві групи: основна група – 16 жінок з гіпер-

тонічною хворобою та з метаболічним менопаузальним синдромом, у яких до початку лікування були діагностовані його ознаки, контрольна – 16 жінок з гіпертонічною хворобою, у яких до початку лікування не було ознак метаболічного менопаузального синдрому. Всіма пацієнтками була підписана добровільна інформативна згода. Загальна характеристика груп жінок – учасниць досліджень наведена в таблиці 1.

Таблиця 1
Загальна характеристика груп жінок – учасниць дослідження

Характеристика	Досліджувані групи	
	Основна	Контрольна
Вік, роки	52,5±2,0	56,0±2,5
Зріст, см	162,3±6,05	166,3±6,82
Вага, кг	77,4±3,87	77,6±3,88
ІМТ, кг/м ²	28,6±1,43	27,6±1,38

Препаратом вибору для антигіпертензивної терапії жінок основної групи використовували трипліксам з моксонідіном (0,4 мг на добу), контрольної групи – трипліксам 10/2,5/10 з максимальною дозою в одній таблетці (блокатор ренін-ангіотензинової системи + антагоніст кальцію + діуретик). Через 3 місяці лікування проводилось повторне обстеження хворих.

Усім жінкам було виконано: добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), ехокардіографічне дослідження за стандартною методикою. Обсяг моніторингу: електрокардіограма (ЕКГ), артеріальний тиск – систолічний (АТс), діастолічний (АТд) і середній артеріальний тиск (АТср). Також здійснювали лабораторний контроль: ферментативним методом у плазмі крові визначали рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), рівень глюкози крові натщесерце. За формулою Фрідвальда [6]:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ХС ЛПДНЩ},$$

де ХС ЛПНЩ – холестерину ліпопротеїдів високої щільності;

ЗХС – загальний холестерин;

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності;

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності.

Розраховували холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Критеріями виключення були: симптоматична артеріальна гіпертензія, прийом інших ліків, наявність іншої супутньої патології. Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA. Для всіх видів аналізу критичний рівень значимості становив 0,05.

Результати дослідження. Встановлено, що в обох досліджуваних групах жінок через 3 місяці лікування було відзначено високу антигіпертензивну ефективність препаратів за даними добового моніторування АТ. Препарати ефективно знижували середні величини систолічного артеріального тиску (САТ) як у денний, так і в нічний час, причому цільовий рівень АТ був досягнутий і у хворих контрольної групи. Цільових рівнів менше 140/90 мм рт.ст. було досягнуто у 78,6% пацієнток цієї групи. У пацієнток основної групи відзначався найбільш істотний відсоток зниження САТ денного (САТд.) на 18,5% і САТ середньодобового (САТсд.) на 14,9% порівняно з вихідними даними у контрольної групи – 12,6% та 11,5% відповідно. У таблиці 2 наведено динаміку окремих показників добового моніторування АТ у досліджуваних групах.

Згідно з результатами, поданими в таблиці 2, встановлено, що неможливість досягнення цільового рівня в контрольній групі зумовлена тим, що у комбінації АГ з МПМС (пацієнтки високого і дуже високого рівня у разі важкої АГ) виникає необхідність у використанні препаратів другого покоління. Важливо, щоб вони не погіршували метаболічний профіль і були ефективними гіпотензивними препаратами. Моксонідин, згідно

Таблиця 2
Динаміка окремих показників добового моніторування АТ у досліджуваних групах

Динаміка окремих показників добового моніторування АТ у досліджуваних групах Показники	1 група (основна)		2 група (контрольна)	
	Вихідні	Через три місяці лікування	Вихідні	Через три місяці лікування
САТд., мм.рт.ст	162,4±3,4	132,1±2,8	158,4±2,8	138,2±2,1
ДАТд., мм.рт.ст	106,3±2,3	81,4±2,1	101, ±2,2	86,6±2,1
САТс.д., м.рт.ст	148,4±3,7	126,2±1,1	154,2±2,8	136,4±2,1

Таблиця 3

Вплив моксонідину на ліпідний обмін та рівень глюкози крові у пацієток основної групи

Показники	Вихідні показники	Через 3 місяці лікування
ЗХС, ммоль/л	5,62±0,54	5,38±0,42
ТГ, ммоль/л	2,1±0,30	1,78±0,55
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,19±0,60	1,34±0,52
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,62±0,51	3,51±0,54
Глюкоза крові	6,8±0,64	6,3±0,56

з даними добового вимірювання офісного тиску в ранішні години, забезпечував достатній гіпотензивний ефект у 81% пацієток основної групи.

Слід зазначити, що для досягнення отриманих результатів у хворих основної групи середньодобова доза моксонідину становила $0,4 \pm 0,05$ мг. У 12 жінок (87,9%) після додавання до терапії моксонідину спостерігалось досягнення цільового рівня АТ. Через 3 тижні терапії був досягнутий суттєвий гіпотензивний ефект. Окрім того, на фоні лікування у поєднанні з моксонідном були зареєстровані позитивні зміни окремих досліджуваних параметрів, а саме спостерігалась різниця між підгрупами за зміною рівня тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

Традиційна базисна терапія у жінок контрольної групи не вплинула на рівні ліпідів та рівня глюкози крові. У пацієток основної групи фіксували суттєве поліпшення показників ліпідного обміну: зниження рівня ЗХС на 4,3%, ТГ на 15,2%, ХС ЛПНЩ на 3,04%, а також достовірне підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 12,1% [4]. Основні показники щодо впливу препарату моксонідину на ліпідний обмін та рівень глюкози крові у пацієток другої групи наведені в таблиці 3.

З'ясовано, що за період дослідження спостерігався додатковий позитивний вплив моксонідину на рівень глюкози крові. Так, у пацієток основної групи на фоні запропонованої терапії знизився рівень глюкози крові на 7,35%. Така тенденція має значення, оскільки сприяє зниженню ризику серцево-судинної патології у пацієток з метаболічним синдромом.

Отримані результати можна пояснити тим, що моксонідин покращує ліпідний та вуглеводневий обмін за рахунок зниження симпатичної активності, як результат, зниження гідролізу жирів, вмісту жирних кислот, частки інсулінорезистентних (тип ІІВ) волокон у скелетних м'язах, при-

скорення метаболізму глюкози у тканинах [4; 5]. За свідченням клінічного досвіду використання моксонідину вважається безпечним.

За даними нашого дослідження, найчастішими побічними діями у його застосуванні були: сухість у роті (6,25%), головокружіння (6,25%). Переносимість препарату загалом оцінена як добра.

Підсумовуючи отримані дані щодо клінічної ефективності препарату моксонідин як препарату другого покоління з центральним механізмом дії у разі недостатньої ефективності базової терапії АГ у жінок з ММПС, можна думати, що поєднане використання трипліксама і моксонідину [4] сприятиме поліпшенню прогнозу хворих такої категорії за рахунок синергізму антигіпертензивного та ліпідознижуючого потенціалу препаратів, що сприятиме сповільненню прогресування ГХ та атеросклерозу [7].

Висновки. Встановлено високу антигіпертензивну ефективність комплексної терапії в поєднанні з моксонідном за даними добового моніторингу АТ. Позаяк у використанні комбінації трипліксам+ моксонідин спостерігалось суттєве зниження САТ денного (САТд.) на 18,5% і САТ середньодобового (САТсд.) на 14,9% порівняно з вихідними даними в контрольній групі – 12,6% та 11,5% відповідно.

З'ясовано, що у пацієток основної групи, порівняно з контрольною, фіксували суттєве поліпшення показників ліпідного обміну: зниження рівня ЗХС на 4,3%, ТГ – на 15,2%, ХС ЛПНЩ – на 3,04%, а також достовірне підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 12,1%.

Через 3 місяці прийому лікарського препарату моксонідин відбувалося досягнення цільового рівня АТ у більшості пацієток основної групи. Досягнення цільового рівня артеріального тиску за допомогою моксонідину дає можливість попередити серцево-судинні ускладнення.

ЛІТЕРАТУРА

- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group (2018) ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. № 39(33). P. 3021–3104.
- Nanchahal K., Ashton W.D, Wood D.A. Association between blood pressure, the treatment of hypertension, and cardiovascular risk factors in women. *J. Hypertens.* 2020. № 18. P. 833–841.

3. Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. № 88. P. 2404–2411.
4. Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine: an I1-imidazoline receptor antagonist. *J Cardiovasc. Pharmacol.* 2000. № 35(7). Suppl. 4, S. 27–41.
5. Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A. et al. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial. *Clin. Ther.* 2007. № 29(4). P. 602–610.
6. Fahed G., Aoun L., Zerdan M.B., Allam S., Bouferraa Y., Assi H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2007. № 23(2). P. 786–792. DOI: 10.3390/ijms23020786/.
7. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017. № 11(8). P. 215–225. DOI: 10.1177/1753944717711379.

REFERENCES

1. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W. et al. (2018). ESC Scientific Document Group (2018) ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, 39(33), 3021–3104 [in English].
2. Nanchahal, K., Ashton, W.D, Wood, D.A. (2020). Association between blood pressure, the treatment of hypertension, and cardiovascular risk factors in women. *J. Hypertens.*, 18, 833–841 [in English].
3. Carr, M.C. (2003). The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2404–2411 [in English].
4. Ernsberger, P. (2000). Pharmacology of moxonidine: an I1-imidazoline receptor antagonist. *J Cardiovasc. Pharmacol.*, 35(7), Suppl. 4. P. S. 27–41 [in English].
5. Derosa, G., Cicero, A.F., D'Angelo, A. et al. (2007). Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial. *Clin. Ther.*, 29(4), 602–610 [in English].
6. Fahed, G., Aoun, L., Zerdan, M.B., Allam, S., Bouferraa, Y., Assi, H.I. (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.*, 23(2), 786. DOI: 10.3390/ijms23020786 [in English].
7. Rochlani, Y., Pothineni, N.V., Kovelamudi, S., Mehta, J.L. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.*, 11(8), 215–225. DOI: 10.1177/1753944717711379 [in English].