

Ю.М.Кляшева, С.М.Кляшев, А.Ю.Рычков, Е.В.Близнякова, Е.Н.Кузьмина

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МОКСОНИДИНА НА СОСТОЯНИЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

*Государственная медицинская академия, Тюмень*

*С целью изучения влияния моксонидина на состояние кардиореспираторной системы, обследованы 20 больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, эхокардиография, спирография и определение газового состава крови проводились исходно и после шести недель терапии.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, моксонидин, суточное мониторирование электрокардиограммы, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография, спирография.

*To study the effect of Moxonidine on the cardiorespiratory system state, 20 patients with arterial hypertension in combination with chronic obstructive lung disease were examined. The 24-hour monitoring of blood pressure and ECG, as well as echocardiography, spirography, and the blood gases test were performed before and six weeks after the treatment onset.*

**Key words:** arterial hypertension, chronic obstructive lung disease, Moxonidine, 24-hour ECG monitoring, 24-hour blood pressure monitoring, echocardiography, spirography

Артериальная гипертензия (АГ) и хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) в настоящее время занимают одно из ведущих мест среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран. Частота возникновения системной АГ у хронических пульмонологических больных составляет от 4,0 до 38,8% [1, 4, 13]. Системная АГ у больных ХОБЛ имеет ряд особенностей клинического течения, оказывает существенное влияние на структуру и функцию сердца, а также является самостоятельным фактором риска развития атеросклероза [2, 4].

В развитии системной АГ у больных ХОБЛ имеют значение гемодинамические, гипоксические и гиперкапнические сдвиги, нейроэндокринные нарушения [1, 6, 7, 11]. Повышение активности симпатико-адреналовой системы является одним из ведущих механизмов развития и прогрессирования АГ у больных с легочной патологией [6, 8]. Этот факт определяет высокую эффективность антигипертензивных препаратов центрального действия, влияние которых направлено на снижение активности симпатической нервной системы [5]. Поэтому агонисты имидазолиновых рецепторов являются перспективными средствами для медикаментозной коррекции системной АГ у хронических пульмонологических больных [8, 12].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина на системную и легочную гипертензии, частоту и характер аритмий, состояние внутрисердечной гемодинамики, газовый состав крови у больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Комплексное обследование проведено до лечения и после терапии моксонидином (препарат физиотенз, фирма «Solvay Pharmaceuticals») в суточной дозе 0,2-0,4 мг длительностью 6 недель у 20 больных мужского пола (средний возраст 51,1±1,9 года). У всех пациентов диаг-

ностировано сочетание АГ I-III степени и ХОБЛ I и II степени тяжести вне обострения. Длительность заболевания АГ составила 6,4±1,8 года, длительность ХОБЛ - 12,9±1,4 года. Хроническая сердечная недостаточность соответствовала I функциональному классу по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) у 7 (35,0%) пациентов, II функциональному классу у 2 (10,0%), отсутствовала у 11 (55,0%) больных. Дыхательная недостаточность отсутствовала у 2 больных (10,0%), соответствовала I стадии - у 11 (55,0%) больных, II стадии - у 7 (35,0%) пациентов.

В течение всего курса терапии моксонидином больные продолжали получать назначенную ранее бронхолитическую терапию (аэрозоль беродуала).

Суточное мониторирование (СМ) артериального давления (АД) проводилось с помощью системы «Hillmed Revelation» (США). Во время мониторирования соблюдались следующие интервалы: 15 минут - день и 30 минут - ночь. При анализе суточного профиля АД, полученного в результате проведенного исследования, использовались следующие показатели: средние значения уровней систолического и диастолического АД за день (с 7 до 23 часов - бодрствование) и ночь (с 23 до 7 часов - сон): САДд - среднее систолическое АД за день, САДн - среднее систолическое АД за ночь, ДАДд - среднее диастолическое АД за день, ДАДн - среднее диастолическое АД за ночь; ВАРСАДд - вариабельность систолического АД за день, ВАРДАДд - вариабельность диастолического АД за день, ВАРСАДн - вариабельность систолического АД за ночь, ВАРДАДн - вариабельность диастолического АД за ночь. Рассчитывались индексы времени гипертензии: ИВСАДд - процент измерений САД, превышающих 140 мм рт.ст. в период бодрствования; ИВСАДн - процент измерений САД, превышающих 120 мм рт.ст. в период сна; ИВДАДд - процент измерений ДАД, превышающих 90 мм рт.ст. в период бодрствования; ИВДАДн - процент измерений ДАД, превышающих 70 мм рт.ст. в

Таблица 1.

*Показатели суточного мониторирования АД у больных АГ в сочетании с ХОБЛ исходно и после лечения моксонидином.*

Показатель	Исходно	После лечения
САДд, мм рт.ст.	150,9±2,8	139,1±2,9 **
ДАДд, мм рт.ст.	94,1±1,9	85,2±1,8 **
САДн, мм рт.ст.	138,2±2,8	126,1±2,5 **
ДАДн, мм рт.ст.	84,9±2,1	77,0±1,9 **
ВАР САДд, мм рт.ст.	15,2±0,5	14,4±0,5
ВАР ДАДд, мм рт.ст.	12,6±0,4	12,0±0,3
ВАР САДн, мм рт.ст.	12,8±0,6	12,1±0,6
ВАР ДАДн, мм рт.ст.	11,2±0,5	10,9±0,4
ИВ САДд, %	70,2±5,1	49,8±4,9 ***
ИВ ДАДд, %	54,6±4,7	39,2±4,8 ***
ИВ САДн, %	84,4±4,5	50,1±4,8 ***
ИВ ДАДн, %	64,8±4,9	39,1±4,7 ***
СНС САД, %	8,4±0,5	9,4±0,4*
СНС ДАД, %	9,7±0,6	9,8±0,5

где, САДд, САДн, ДАДд и ДАДн - среднее систолическое и диастолическое АД за день и за ночь, ВАРСАДд, ВАРДАДд, ВАРСАДн, ВАРДАДн - вариабельность систолического и диастолического АД за день и ночь, ИВСАДд, ИВСАДн, ИВДАДд, ИВДАДн - индексы времени систолического и диастолического АД днем и ночью, СНС - степень ночного снижения, \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

ковых экстрасистол, снижение частоты регистрации желудочковых аритмий высоких градаций, исчезновение эпизодов желудочковой тахикардии, уменьшение максимальных градаций желудочковых аритмий.

Под влиянием лечения моксонидином у больных АГ в ассоциации с ХОБЛ наблюдалось уменьшение толщины межжелудочковой перегородки, ММЛЖ и ее индекса, диаметра и толщины стенки ПЖ (табл. 3). Необходимо отметить достоверное снижение СДЛА (на 17,1%).

При терапии моксонидином у больных АГ в сочетании с ХОБЛ не отмечено достоверных изменений спирмографических показателей, однако, в результате проведенного лечения наблюдалось повышение  $PO_2$  с  $66,4 \pm 1,9$  мм рт.ст. до  $70,8 \pm 1,6$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) и понижение  $PCO_2$  с  $44,3 \pm 0,9$  мм рт.ст. до  $42,1 \pm 0,8$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Весьма частое сочетание АГ и ХОБЛ диктует необходимость комплексного подхода к лечению. Как известно, некоторые антигипертензивные средства (бета-блокаторы, симпатолитики) повышают тонус бронхов и противопоказаны больным с АГ и обструктивными заболеваниями легких, поэтому, выбирая антигипертензивный препарат у больных с АГ и ХОБЛ, целесообразно учитывать не только его гипотензивный эффект, но и отсутствие неблагоприятного влияния на бронхиальную проходимость [5]. Литературные данные свидетельствуют, что агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин не оказывает отрицательного воздействия на функцию легких у больных ХОБЛ [8, 12, 14].

период сна. Степень ночного снижения систолического (СНССАД, %) и диастолического АД (СНСДАД, %) определяли по формулам:

$$\text{СНССАД} = (\text{САДд} - \text{САДн}) / \text{САДд} \times 100\%;$$

$$\text{СНСДАД} = (\text{ДАДд} - \text{ДАДн}) / \text{ДАДд} \times 100\%.$$

СМ ЭКГ осуществляли с помощью кардиомониторной системы «RhythmScan» фирмы «Brentwood» (США). При анализе желудочковых аритмий использовали модифицированную градацию В. Lown и М. Wolf [3].

Эхокардиографическое исследование выполнялось по традиционной методике на эхокардиографе «Vingmed CFM 800» (США). Определялись следующие показатели: конечнодиастолический (КДР) и конечносистолический (КСР) размеры, конечносистолический (КСО) и конечнодиастолический (КДО) объемы левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС), ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, переднезадний размер (ДПЖ) и толщина стенки (ТС) правого желудочка (ПЖ). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux [9]. Оценивали также индекс ММЛЖ (ИНММ), отнесенный к площади поверхности тела. Максимальное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определяли как сумму градиента трикуспидальной регургитации и давления в правом предсердии.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на аппарате «Спиротест-РС» (Россия) в режиме ATS. Парциальное давление кислорода ( $PO_2$ ) и углекислого газа ( $PCO_2$ ) в капиллярной крови определяли с помощью микроанализатора «Stat-Profile-5» фирмы «Nova» (США).

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием статистической программы «SPSS». Достоверность динамики показателей определяли с помощью парного критерия t Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона. За достоверность различий изучаемых параметров принимали  $p < 0,05$ . Для проведения сравнительного статистического анализа сложности желудочковых нарушений ритма градации желудочковых экстрасистол переведены в баллы: 0 - 0; I - 1; II - 2; III - 3; IVa - 4 балла, IVб - 5 баллов с последующим вычислением среднего значения максимумов градации в различных группах.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным СМАД (табл. 1) у больных АГ в сочетании с ХОБЛ в результате лечения моксонидином наблюдалось достоверное снижение средних значений систолического и диастолического АД в дневное и ночное время. После проведенной терапии отмечено также уменьшение индексов времени систолического и диастолического АД как в дневное, так и ночное время, то есть значительное снижение нагрузки давлением. Вариабельность систолического и диастолического АД достоверно не изменилась. Наблюдалось достоверное увеличение степени ночного снижения систолического АД.

Показатели СМ ЭКГ до лечения и на фоне терапии моксонидином представлены в табл. 2. В результате проведенного лечения отмечалось достоверное уменьшение суточного количества наджелудочковых и желудоч-

Таблица 2.

**Показатели суточного мониторирования ЭКГ у больных АГ в сочетании с ХОБЛ исходно и после лечения моксонидином.**

Показатель	Исходно	После лечения
Наличие НЖЭС	17 (85,0%)	11 (55,0%)
Эпизоды НЖТ	7 (35,0%)	2 (10,0%)*
Суточное количество НЖЭС	199,6±61,8	56,2±19,8 ** w
Наличие ЖЭС	16 (80,0%)	12 (60,0%)
ЖЭС высоких градаций	2 (10,0%)	6 (25,0%) *
Эпизоды ЖТ	3 (8,3%)	-
Суточное количество ЖЭС	418,5 ±134,6	122,3±66,1 ** w
Максимальные градации ЖЭС, баглы	2,09±0,32	1,07±0,29 ** w
Средняя ЧСС в минуту	78,2±1,5	72,3±1,9*

где, НЖЭС и ЖЭС, НЖТ и ЖТ - наджелудочковые и желудочковые экстрасистолия и тахикардия, соответственно, \* - $p < 0,05$ ; \*\* - $p < 0,01$ ; (w - достоверность различий по критерию Вилкоксона).

В нашем исследовании по данным СМАД в результате лечения моксонидином у больных АГ в сочетании с ХОБЛ наблюдалось достоверное снижение средних значений систолического и диастолического АД в дневное и ночное время, а также достоверное уменьшение индексов времени систолического и диастолического АД, то есть уменьшение перегрузки АД как в дневное, так и ночное время. Хотя вариабельность систолического и диастолического АД достоверно не изменилась, однако наблюдалась тенденция к ее уменьшению, что можно расценить как благоприятный при-

Таблица 3.

**Динамика показателей эхокардиографии у больных АГ в сочетании с ХОБЛ в результате терапии моксонидином.**

Показатель	исходно	после лечения
КДР, см	5,30±0,12	5,21±0,08
КСР, см	3,62±0,09	3,51±0,08
ТМЖП, см	1,27±0,04	1,19±0,02*
ТЗС, см	1,20±0,03	1,13±0,02
ДПЖ, см	2,61±0,06	2,42±0,07 *
ТСЖП, см	0,58±0,04	0,52±0,04 *
ММЛЖ, г	319,2±11,9	280,7±9,9 **
ИНММ, г/м <sup>2</sup>	168,9±7,2	148,5±5,4 **
КДО, мл	137,2±6,4	129,8±5,2 *
КСО, мл	54,9±3,7	51,2±3,1 **
УО, мл	78,6±4,6	78,2±3,6
ФВ, %	59,2±1,8	60,1±1,7*
СДЛА, мм рт.ст.	31,6±1,2	26,9±1,5 **

где, КДР, КСР, КДО и КСО - конечнодиастолический и конечносистолический размеры и объемы левого желудочка (ЛЖ), ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС - толщина задней стенки, ДПЖ и ТСЖП - переднезадний размер и толщина стенки правого желудочка, ММЛЖ и ИНММ - масса миокарда ЛЖ и ее индекс, УО - ударный объем, ФВ - фракция выброса, СДЛА - максимальное систолическое давление в легочной артерии, \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ .

знак. Необходимо отметить увеличение степени ночного снижения систолического АД в результате лечения моксонидином. Этот факт можно расценить как результат положительного влияния препарата, поскольку среди больных преобладали лица с исходно недостаточной степенью ночного снижения АД.

На фоне лечения моксонидином у обследованных больных наблюдалось уменьшение частоты регистрации и выраженности наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма. Поскольку моксонидин не обладает прямым антиаритмическим действием, наблюдавшееся у наших больных улучшение количественных и качественных показателей нарушений сердечного ритма по данным СМ ЭКГ представляет определен-

ный интерес. Данную положительную динамику можно объяснить улучшением газового состава крови, снижением уровня легочной гипертензии, уменьшением гипертрофии и дилатации желудочков сердца, которые были отмечены у пациентов под влиянием лечения моксонидином.

Моксонидин благоприятно влиял на процессы ремоделирования ЛЖ у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, уменьшая выраженность его гипертрофии и ММЛЖ. Это согласуется с результатами исследований, показавшими, что терапия агонистами имидазолиновых рецепторов способствует уменьшению толщины стенок ЛЖ и ММЛЖ [10]. Необходимо отметить, что под влиянием терапии моксонидином у обследованных больных наблюдалось уменьшение диаметра и толщины стенок правого желудочка, а также значительное улучшение легочной гемодинамики, что выражалось в снижении СДЛА на 17,1%.

В результате проведенного лечения моксонидином не наблюдалось достоверных изменений показателей функции внешнего дыхания. Наши данные согласуются с результатами других исследований, в которых показано, что агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин не оказывает отрицательного воздействия на функцию легких у больных ХОБЛ [12, 14]. Необходимо отметить, что у больных АГ в сочетании с ХОБЛ после проведенного лечения отмечалось увеличение  $PO_2$  и понижение  $PCO_2$  в крови. Данные изменения газового состава крови под влиянием терапии моксонидином возможно опосредованы через его воздействие на внутрисердечную и легочную гемодинамику и связаны со снижением давления в легочной артерии и улучшением функции левого и правого желудочков сердца.

## ВЫВОДЫ

1. Лечение агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином позволяет снизить системную и легочную артериальную гипертензию у больных с сочетанной патологией кардиореспираторной системы.
2. У больных АГ в сочетании с ХОБЛ терапия моксонидином способствует уменьшению количества наджелудочковых и желудочковых аритмий.

3. Лечение моксонидином у больных АГ в ассоциации с ХОБЛ оказывает положительное влияние на ремоделирование левого и правого желудочков, улучшает легочную гемодинамику.

4. У больных АГ в сочетании с ХОБЛ терапия моксонидином не ухудшает функцию внешнего дыхания, способствует улучшению газового состава крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.А., Фуштей И.М., Боброва В.И. Системная артериальная гипертензия при хронической бронхиальной обструкции: современные взгляды и новые понимания // Тер. архив. - 1995. - №3. - С. 24-28.
2. Задионченко В.С., Кузьмичева Н.В., Свиридов А.А. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии при хроническом бронхообструктивном синдроме // Тер. архив. - 2000. - № 1. - С. 51-55.
3. Лаун Б. Внезапная смерть при коронарных болезнях сердца // Тер. архив. - 1973. - №2. - С. 40-55.
4. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленов Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при их сочетании с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. - 2000. - №2. - С. 20-25.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов // Consilium medicum. - 2000. - №3. - С. 99-127.
6. Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ройтман А.П. и др. К вопросу о состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными болезнями легких с легочным сердцем // Московский медицинский журнал. - 2001. - № 1. - С. 23-25.
7. Фуштей И.М., Поливода И.С. Миокардиальная функция и прессорные гуморальные субстанции при хроническом обструктивном бронхите с артериальной гипертензией // Клин. медицина. - 1986. - №8. - С. 50-53.
8. Шилова Е.В., Задионченко В.С., Свиридова А.А. и др. Применение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина у больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2002. - №3. - с. 19-24.
9. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to nekropsy findings. // Am. J. Cardiol. - 1986. - Vol. 57. - P. 450-458.
10. Eichstadt H., Gats G., Schroeder R. et al. Linksventrikulare hypertrophieregression unter einer therapie mit moxonidin // Pharmacol. Ther. - 1991. - Vol. 1. - P. 12-17
11. Farber M.O., Kiblawi S.O., Stravbridge R.A. et al. Studies on plasma vasopressin and renin-angiotensin-aldosterone system in chronic obstructive lung disease // J. Lab. Clin. Med. - 1997. - Vol. 90. - P. 373-380.
12. Feuring M., Cassel W. Moxonidine and Ramipril in patient with hypertension and obstructive pulmonary disease // Clin. Drug. Invest. - 2000. - Vol. 20. - P. 19-24.
13. Franz I. W., Erb D., Tonnesmann U. Gestorte 24-Stunden-Blutdruckrhythmik bei normotensiven und hypertensiven Asthmaatikern // Z. Kardiol. - 1992. - № 8 (suppl. 2). - P. 6-13.
14. Wilkens H, Wilkens JH, Fabel H. Die Wirkung von moxonidin - einem wirksamen antihypertensivum - auf Atemregulation und histamine-reaktivita // Kardio. - 1992. - Vol. 10. - P. 1-4.

#### ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МОКСОНИДИНА НА СОСТОЯНИЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

*Ю.М.Кляшева, С.М.Кляшев, А.Ю.Рычков, Е.В.Близнякова, Е.Н.Кузьмина*

С целью изучения влияния курсовой терапии моксонидином в суточной дозе 0,2-0,4 мг на состояние кардиореспираторной системы, обследованы 20 больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (средний возраст - 51,1±1,9 года). Суточное мониторирование артериального давления и ЭКГ, эхокардиография, спирография и определение газового состава крови проводились до лечения и после шести недель терапии. Показано комплексное благоприятное влияние агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина на внутрисердечную гемодинамику, системную и легочную гипертензии, нарушения сердечного ритма, выраженность дыхательной недостаточности у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

#### ASSESSMENT OF EFFECT OF MOXONIDINE ON THE STATE OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

*Yu.M. Klyasheva, S.M. Klyashev, A. Yu. Rychkov, E.V. Bliznyakova, E.N. Kuz'mina*

To study the effect of treatment with Moxonidine in a dose of 0.2-0.4 mg per day on the cardiorespiratory system state, 20 patients (mean age 51.1±1.9 years) with arterial hypertension in combination with chronic obstructive lung disease were examined. The 24-hour monitoring of blood pressure and ECG, as well as echocardiography, spirometry, and the blood gases test were performed before and six weeks after the treatment onset. The many-sided favorable effect of an agonist of imidazole receptors, Moxonidine, on intracardiac hemodynamics, systemic and pulmonary hypertension, cardiac arrhythmias, and severity of respiratory failure was shown in patients with arterial hypertension in combination with chronic obstructive lung disease.