

# Трехкомпонентная комбинация — новый взгляд на лечение метаболического синдрома

**В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Е.К. Панферова**

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра факультетской терапии № 2 лечебного факультета, Москва, Россия

Подзолков В.И. — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова); Брагина А.Е. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Панферова Е.К. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

**Контактная информация:** ул. Доватора, д. 15, Москва, Россия, 119048. Тел./факс: 8 (499) 245–72–12. E-mail: anna.bragina@mail.ru (Брагина Анна Евгеньевна).

## Резюме

**Цель исследования** — оценить эффективность комбинированной терапии агонистом имидазолиновых рецепторов, блокатором рецепторов к ангиотензину (БРА) и диуретиком при метаболическом синдроме (МС). **Материалы и методы.** Обследовано 34 пациента с МС (средний возраст составил  $52,3 \pm 6,7$  года, систолическое артериальное давление (АД) —  $175 \pm 21,0$  мм рт. ст., диастолическое АД —  $102,4 \pm 10,5$  мм рт. ст.). Проводились изучение липидного спектра, активности ренина плазмы, концентрации альдостерона, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и лептина в сыворотке, пероральный тест на толерантность к глюкозе, полуколичественная оценка содержания альбумина в моче, суточное мониторирование электрокардиограммы для анализа спектральных показателей variability ритма сердца (ВРС). На протяжении 18 недель пациенты получали терапию моксонидином 200 мкг/сут и комбинацией эпросартана 600 мг/сут с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут. **Результаты.** Через 18 недель терапии целевые уровни АД были достигнуты у 88 %. При оценке ВРС выявлено увеличение общей мощности спектра, снижение показателей, отражающих симпатическую составляющую вегетативного тонуса (низкочастотная составляющая спектра [LF n.u.] и отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей [LF/HF]), и гуморально-метаболического компонента ВРС (% VLF — сверхнизкочастотная составляющая), а также увеличение парасимпатических параметров (HF n.u. и % HF) ( $p < 0,05$ ). Отмечено снижение уровня триглицеридов, увеличение липопротеинов высокой плотности, уменьшение количества пациентов с микроальбуминурией ( $p < 0,05$ ). Выявлено снижение концентрации альдостерона, лептина и ИРИ ( $p < 0,05$ ). **Выводы.** Трехкомпонентная терапия эпросартаном, гидрохлортиазидом и моксонидином при МС обеспечивает высокую антигипертензивную и метаболическую эффективность, воздействуя на большинство патогенетических механизмов.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, эпросартан, моксонидин, гидрохлортиазид.

## Three-drug combination as a novel approach to the treatment of metabolic syndrome

**V.I. Podzolkov, A.E. Bragina, E.K. Panferova**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty Therapy Department № 2, Moscow, Russia

**Corresponding author:** 15 Dovator st., Moscow, Russia, 119048. Phone/fax: 8 (499) 245–72–12. E-mail: anna.bragina@mail.ru (Anna E. Bragina, MD, PhD, Associate Professor at the Faculty Department № 2 at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

## Abstract

**Objective.** To investigate efficacy of combination therapy including I1-imidazoline receptor agonist, angiotensin receptor blocker, and thiazide diuretic in metabolic syndrome (MS). **Design and methods.** We investigated 34 patients (mean age  $52,3 \pm 6,7$  years old, mean systolic blood pressure (BP)  $175 \pm 21,0$  mmHg, mean diastolic BP  $102,4 \pm 10,5$  mmHg) with MS. Blood tests for serum lipids, plasma renin activity, aldosterone, immunoreactive insulin, and leptin, peroral glucose tolerance test, semiquantitative test for microalbuminuria, 24-hour ECG-monitoring for heart rate variability (HRV) analysis were performed. All patients were treated with moxonidine 200 mg per day, and combination of eprosartan 600 mg/day with hydrochlorothiazide 12,5 mg/day for 18-week period. **Results.** After 18 weeks target BP levels were achieved in 88 % of the patients. HRV analysis demonstrated increase of the total power, decrease of sympathetic (low frequency [LF n.u.] and low to high frequency ration — LF/HF), humoral and metabolic (% VLF), and increase of parasympathetic parameters (HF n.u. and % HF) ( $p < 0,05$ ). We found a decrease of triglyceride levels, increase of high-density lipoprotein levels, and decline of percentage of patients with microalbuminuria ( $p < 0,05$ ). Aldosterone, leptin, and immunoreactive

insulin levels were lower compared to basic levels ( $p < 0,05$ ). **Conclusion.** Three-component therapy of MS with eprosartan, hydrochlorothiazide, and moxonidine provides high antihypertensive and metabolic efficacy, affecting the majority of the pathological mechanisms.

**Key words:** metabolic syndrome, eprosartan, moxonidine, hydrochlorothiazide.

*Статья поступила в редакцию: 20.04.11. и принята к печати: 24.04.11.*

### Введение

Наличие метаболического синдрома (МС) увеличивает уровень сердечно-сосудистого риска до высокого и очень высокого [1] и сопряжено с ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в 3–4 раза, общей смертности [2] и риска развития сахарного диабета (СД) типа 2 — в 3–6 раз [3].

Пациентам с МС и СД показан более жесткий, чем в общей популяции, контроль уровня артериального давления (АД), что требует его снижения до 130 и 80 мм рт. ст. [1, 4]. У пациентов с МС или СД эффективность монотерапии для достижения целевого уровня АД весьма низка, в связи с чем уже на начальном этапе лечения целесообразно назначение комбинации 2–3 и более антигипертензивных препаратов [5–6].

К основным патогенетическим звеньям МС относятся активация симпатической нервной системы (СНС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), объем-зависимый характер артериальной гипертензии (АГ), метаболические нарушения и формирование эндотелиальной дисфункции с ранним вовлечением органов-мишеней [7]. Исходя из этого, препаратами первого ряда для лечения больных МС считаются средства, блокирующие РААС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА) [1, 4]. Преимущества препаратов этих групп связаны с их метаболической инертностью и высокой антигипертензивной эффективностью. Так, в мета-анализе результатов 22 исследований, в которых участвовало 143153 пациента с АГ без СД, было показано, что иАПФ и БРА обладают протективными свойствами в развитии новых случаев СД, в отличие от бета-адреноблокаторов и диуретиков, обладающих продиабетогенным потенциалом [8]. Несмотря на соображения патогенетической целесообразности, ни один из указанных классов не позволяет достичь целевого уровня АД у больных МС [5–6, 9]. С этой же целью в лечении МС широко используются агонисты II-имидазолиновых рецепторов (АИР) [3].

В литературе немногочисленны работы по оценке эффективности комбинации АИР с другими антигипертензивными препаратами. Наиболее крупным контролируемым исследованием с применением АИР было исследование TOPIC (Treatment of Physiologists in Combination), в котором изучалась эффективность моксонидина в виде монотерапии и в комбинации с эналаприлом, амлодипином и гидрохлортиазидом [9]. В крупном постмаркетинговом исследовании SAMUS также была проведена оценка монотерапии моксонидином и его комбинации с иАПФ и диуретиками при МС [10]. Лишь единичные публикации посвящены анализу эффективности сочетания АИР с БРА [11–12].

### Цель исследования

Цель исследования — оценка эффективности комбинированной терапии агонистом имидазолиновых рецепторов, БРА и диуретиком при МС.

### Материалы и методы

Обследовано 34 пациента с МС, средний возраст составил  $52,3 \pm 6,7$  года. В исследовании приняли участие 14 мужчин (42 %) и 20 женщин (58 %) со средним уровнем систолического АД  $175 \pm 21,0$  мм рт. ст. и диастолического АД —  $102,4 \pm 10,5$  мм рт. ст. Критериями включения в исследование были: наличие МС, возраст 40–60 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. На момент включения пациенты не получали систематическую антигипертензивную терапию на протяжении не менее 3 месяцев. Диагноз МС устанавливался на основании критериев IDF 2005 г. [13].

Критериями исключения из исследования были наличие симптоматической АГ, клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза сосудов головного мозга или периферических артерий, наличие хронической сердечной недостаточности, пороков сердца, анемии, клинико-лабораторных проявлений заболеваний печени и почек, бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, заболеваний желудочно-кишечного тракта, СД, заболеваний щитовидной железы, наличие воспалительных заболеваний любой локализации, злокачественных новообразований, психических расстройств, а также прием лекарственных препаратов, потенциально влияющих на активность вегетативной нервной системы (ВНС).

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, офисное измерение АД, окружности талии (ОТ), массы тела и роста с расчетом индекса массы тела (ИМТ).

Лабораторные исследования включали изучение липидного спектра, пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ). Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли энзиматическим методом. Остальные показатели липидного спектра рассчитывались по формулам. Определение содержания альбумина в утренней порции мочи проводилось полуколичественным методом с помощью диагностических полосок «УРИСКАН» (фирма «YD Diagnostics», Корея).

Активность ренина плазмы (АИР) и концентрацию альдостерона в сыворотке крови определяли методом радиоиммунного анализа на приборе «Immunotech» (Bechman Collter Company, США). Концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) и лептина в сыворотке крови оценивали с помощью иммуноферментного анализа на приборе АИФР-01 (Униплан, Россия).

Оценка вегетативного статуса проводилась путем анализа спектральных показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) с использованием цифрового регистратора CardioMem CM 3000, программного пакета CardioDay версия 1,8 фирмы «Getemed» (Германия). Анализ частотных компонентов проводился по пятиминутным интервалам в ночное время (3 ч) и в период умеренной физической активности (17 ч). Оценивались: TP — общая мощность спектра, изменчивость RR-интервалов за пятиминутный период; LF n.u. — мощность в диапазоне низких частот в нормализованных единицах; HF n.u. — спектральная мощность в высокочастотном диапазоне в нормализованных единицах; LF/HF (коэффициент вагосимпатического баланса) — отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей; % HF — относительный вклад мощности волн в высокочастотном диапазоне 0,4–0,15 Гц в TP; % LF — относительный вклад мощности волн в диапазоне низких частот 0,15–0,04 Гц в TP; % VLF — относительный вклад мощности волн в диапазоне очень низких частот 0,04–0,003 Гц в TP.

На протяжении 18 недель все пациенты получали трехкомпонентную терапию моксонидином в дозе 200 мкг/сут (Физиотенз®, Abbott Products) и комбинацией эпросартана 600 мг/сут и гидрохлортиазида 12,5 мг/сут (Теветен Плюс®, Abbott Products).

При статистической обработке данных использовался пакет программ SPSS 11,0. Результаты представлены в виде среднего значения и среднего квадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ) в случае нормального распределения величин, а при ненормальном распределении — в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей — Me (25; 75 %). Сравнение групп проводилось с использованием непараметрических критериев Крускала-Уоллеса и Манна-Уитни. Для оценки качественных показателей использовался критерий  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

Через 18 недель трехкомпонентной терапии целевые уровни АД ( $< 130$  и  $80$  мм рт. ст.) были достигнуты у 30 пациентов (88 %) (табл. 1). Это согласуется с результатами исследования SAMUS, проведенного в 772 центрах Германии, в котором приняли участие 4005 пациентов с МС [10]. В исследовании эффективность двухкомпонент-

ной схемы лечения МС, включающей диуретик и иАПФ, не превышала 30 %. Применение трехкомпонентной схемы позволило достичь целевой уровень АД в 94 % случаев, в данном исследовании для пациентов без СД за целевой был принят уровень АД  $< 140/90$  мм рт. ст.

Помимо достоверного снижения уровня систолического и диастолического АД, через 18 недель было зарегистрировано уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ИМТ (табл. 1). Наблюдалось недостоверное уменьшение ОТ ( $p = 0,23$ ) и тенденция к изменению соотношения степеней ожирения ( $p = 0,08$ ). У 2 человек (7 %) через 18 недель лечения ИМТ составил менее  $30 \text{ кг/м}^2$ , в результате чего они перешли из категории «ожирение» в категорию «избыточная масса тела» (табл. 1).

Результаты анализа ВРС свидетельствуют об улучшении вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой деятельности. Выявлено достоверное увеличение общей мощности спектра как за дневной, так и ночной интервал (табл. 2). Отмечено снижение показателей, отражающих симпатическую составляющую вегетативного тонуса (LF n.u. и LF/HF), и гуморально-метаболического компонента ВРС (% VLF). Наряду с этим, наблюдалось увеличение парасимпатических параметров (HF n.u. и % HF) [14–16].

Результаты исследования метаболических параметров пациентов с МС на фоне комбинированной терапии приведены в таблице 3. Отмечено достоверное снижение уровня ТГ и увеличение холестерина ЛПВП. Обращало на себя внимание недостоверное уменьшение доли лиц с нарушениями углеводного обмена и статистически значимое уменьшение числа пациентов с микроальбуминурией (МАУ) (табл. 3). Эти результаты согласуются с данными ряда авторов [11, 17], демонстрирующими улучшение показателей обмена липидов на фоне лечения моксонидином.

При исследовании гормональных показателей выявлено недостоверное повышение АРП и статистически значимое снижение концентрации альдостерона, лептина и ИРИ (табл. 4). Сходные данные были получены А.Ф. Sanjuliani и соавторами (2004) и А. Naenni и соавторами (1999) [18–19], а также отечественными исследователями в рамках проекта ALMAZ [20]. Эти результаты свидетельствуют о компенсации гуморальных сдвигов на

Таблица 1

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Исходно	Через 18 недель	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	171,5 ± 25,0	134,8 ± 18,5	< 0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95,5 ± 12,0	83,6 ± 10,3	< 0,05
Степень АГ, % 1/2/3	6 / 12/ 82	88 / 12 / 0	< 0,05
ЧСС, уд/мин	80,8 ± 10,8	72,3 ± 15,4	< 0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,5 ± 6,5	30,7 ± 4,7	< 0,05
ОТ, см	100,9 ± 14,7	95,7 ± 20,8	> 0,05
Степень ожирения: I/II/III, %	70 / 21 / 9	66 / 18 / 9	> 0,05
Избыточная масса тела, %	0	7	> 0,05

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

СПЕКТРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА  
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Исходно	Через 18 недель	p
<b>Дневные часы</b>			
TP, мс <sup>2</sup>	1135 (790;3670)	1920 (1540;4220)	< 0,05
LF п.у.	71,8 (58,1;82,9)	64,5 (53,1;76,4)	< 0,05
HF п.у.	17,4 (9,5;24,1)	20,3 (13,2;27,1)	< 0,05
LF/HF	4,1 (2,5;7,7)	3,2 (1,9;5,6)	< 0,05
HF, %	4,2 (2,5;9,4)	7,3 (2,3;11,4)	< 0,05
LF, %	20,1 (10,5;31,5)	22,2 (12,1;31,9)	> 0,05
VLF, %	72,9 (49,7;82,5)	63,5 (44,7;81,1)	< 0,05
<b>Ночные часы</b>			
TP, мс <sup>2</sup>	2434 (664;8312)	4380 (925;7710)	< 0,05
LF п.у.	58,6 (39,5;69,8)	63,2 (56,3;75,3)	> 0,05
HF п.у.	23,7 (14,5;30,6)	26,8 (17,8;40,0)	< 0,05
LF/HF	2,5 (0,8;3,8)	2,4 (1,1;3,1)	> 0,05
HF, %	8,5 (5,7;11,5)	12,8 (7,7;29,2)	< 0,05
LF, %	25,8 (12,1;36)	28,5 (20,5;35,8)	> 0,05
VLF, %	57,5 (37,7;66,7)	53,4 (35,8;65,4)	> 0,05

**Примечание:** HF п.у. — спектральная мощность в высокочастотном диапазоне в нормализованных единицах; LF п.у. — мощность в диапазоне низких частот в нормализованных единицах; LF/HF — коэффициент вагосимпатического баланса; TP — общая мощность спектра; % HF — относительный вклад мощности волн в высокочастотном диапазоне в общий спектр; % LF — относительный вклад мощности волн в диапазоне низких частот в общий спектр; % VLF — относительный вклад мощности волн в диапазоне очень низких частот в общий спектр.

Таблица 3

ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ  
НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Исходно	Через 18 недель	p
ОХС, ммоль/л	5,77 ± 0,96	5,64 ± 0,90	> 0,05
ТГ, ммоль/л	3,08 ± 0,16	2,07 ± 0,74	< 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,41 ± 0,92	3,51 ± 0,83	> 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96 ± 0,33	1,18 ± 0,40	< 0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,8 ± 1,02	6,6 ± 1,07	> 0,05
Гипергликемия натощак, n (%)	15 (44)	13 (38)	> 0,05
НТГ, n (%)	18 (53)	14 (41)	> 0,05
МАУ, n (%)	34 (100)	28 (83)	< 0,05

**Примечание:** МАУ — микроальбуминурия; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; ОХС — общий холестерин сыворотки крови; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 4

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОРМОНАЛЬНОГО СПЕКТРА  
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Исходно	Через 18 недель	p
АРП, нг/мл/час	2,2 ± 2,7	2,5 ± 1,4	> 0,05
Альдостерон, пг/мл	103,7 ± 36,9	86,6 ± 29,5	< 0,05
ИРИ базальный, мкЕд/мл	13,1 ± 3,9	10,1 ± 3,5	< 0,05
Лептин, нг/мл	27,9 ± 4,2	23,6 ± 3,9	< 0,05

**Примечание:** АРП — активность ренина плазмы; ИРИ — иммунореактивный инсулин.

фоне лечения моксонидином, с уменьшением инсулино- и лептинорезистентности, характерных для МС.

### Обсуждение

Проблема выбора оптимальных комбинаций препаратов для лечения МС широко обсуждается в литературе [4]. При выборе того или иного препарата для комбинации критериальными являются их органопротективные свойства и метаболическая нейтральность.

Складывается впечатление, что агонистам П-имидазолиновых рецепторов может быть отдано предпочтение при лечении больных МС именно благодаря широкому спектру благоприятных метаболических свойств. Так, показана их способность уменьшать резистентность к инсулину по сравнению с плацебо [19], другими антигипертензивными препаратами [11, 17, 21] и метформином [22]. В ряде работ при терапии моксонидином зафиксировано снижение ИМТ [10–11]. Наиболее крупным контролируемым исследованием, посвященным изучению эффективности моксонидина в монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, было исследование TOPIC (Treatment of Physiotens in Combination) [9]. В нем приняли участие 566 больных. Монотерапия моксонидином была эффективна более чем у половины пациентов. При проведении комбинированной терапии наиболее эффективной являлась комбинация моксонидина и амлодипина (нормализация АД достигнута у 46,9 % больных). Комбинация моксонидина и эналаприла была эффективной у 26,8 % пациентов, моксонидина и гипотиазидом — у 21,1 % больных [9]. По данным постмаркетингового исследования SAMUS, в котором приняли участие 4005 пациентов из 772 центров в Германии, наиболее распространенной и эффективной была комбинация моксонидина с иАПФ [10]. Результаты отечественного фармакоэкономического исследования [23] свидетельствуют о том, что в России наиболее широко пациентам с МС моксонидин назначается в комбинации с иАПФ и диуретиками (24 %), иАПФ и антагонистами кальция (20 %), а также антагонистами кальция и диуретиками (17 %). С патогенетической точки зрения комбинация АИР с препаратами, блокирующими РААС, представляется наиболее рациональной, поскольку позволяет влиять на патогенетические механизмы развития МС. На наш взгляд, выявленное нами снижение концентрации альдостерона в первую очередь обусловлено эффектами эпросартана. Экспериментальные данные о способности моксонидина снижать АРП [24–25] спорны, поскольку в рандомизированном открытом исследовании 24-недельное лечение моксонидином не привело к достоверному снижению АРП [18]. Важным моментом в патогенетическом лечении МС является способность моксонидина снижать периферическую симпатическую активность. Имеются данные о снижении экскреции катехоламинов на фоне лечения моксонидином [18]. Наши результаты демонстрируют восстановление спектральных характеристик ВРС за счет снижения симпатического тонуса и повышения активности парасимпатического отдела ВНС. Представляется значимым факт снижения показателя % VLF, отражаю-

щего гуморально-метаболический компонент регуляции сердечно-сосудистой деятельности, что подтверждается динамикой показателей метаболического и гормонального спектра (снижение концентрации ТГ, повышение уровня ХС ЛПВП, уменьшение концентрации лептина, альдостерона и ИРИ), а также снижением ИМТ.

Сходные данные по влиянию моксонидина на уровень лептина и инсулина были получены в ряде исследований [18, 22]. Нефропротективные свойства иАПФ или БРА не вызывают сомнений, поскольку они способствуют замедлению прогрессирования диабетической нефропатии и уменьшению альбуминурии [26–27], а БРА замедляют прогрессирование альбуминурии [27–28]. В двух исследованиях, включавших пациентов с СД типа 1 и эссенциальной АГ и нефропатией, было выявлено снижение уровня МАУ на фоне лечения моксонидином [29–30], что позволяет предполагать наличие у данного препарата нефропротективного действия. Выявленное в нашем исследовании снижение МАУ может быть обусловлено эффектами как моксонидина, так и эпросартана. Еще один компонент использованной в нашей работе комбинации — гидрохлортиазид — относится к группе тиазидных диуретиков, которые характеризуются наиболее высоким продиабетогенным потенциалом, однако в низких дозах (эквивалентных 12,5–25 мг) тиазиды могут применяться при СД и МС [3–4]. Проведение трехкомпонентной комбинированной терапии эпросартаном, гидрохлортиазидом и моксонидином при МС обеспечивает высокую антигипертензивную и метаболическую эффективность, так как подобная комбинация оказывает воздействие на большинство патогенетических компонентов.

### Литература

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
2. Lakka H.-M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288, № 21. — P. 2709–2716.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // *Кардиоваск. терапия. Профилактика.* — 2008 — Т. 7, № 6, прил. 2. — С. 1–32.
4. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of the high blood pressure. The JNC 7 Report // *J. Am. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 289, № 19. — P. 2560–2572.
5. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, suppl. 1. — P. S80–S82.
6. National Kidney Foundation Guideline. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 39, suppl. 2. — P. S1–S246.
7. Morse S.A., Zhang R., Thakur V. et al. Hypertension and metabolic syndrome // *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 330, № 6. — P. 303–310.
8. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369, № 9572. — P. 201–207.
9. Waters J., Ashford J., Jager B. et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension: results of the TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) study // *J. Clin. Basic Cardiol.* — 1999. — Vol. 2, № 2. — P. 219–224.

10. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study // *J. Hum. Hypertens.* — 2004. — Vol. 18, № 9. — P. 669–675.
11. 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. — Vol. 29, № 4. — P. 602–610.
12. Neumann J., Ligtenberg G., Oey L. et al. Moxonidine normalizes sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15, № 11. — P. 2902–2907.
13. Alberti K.G., Zimmet P.Z., Shaw J.E. The metabolic syndrome — a new worldwide definition from the International Diabetes Federation Consensus // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, № 9491. — P. 1059–1062.
14. Мильто А.С., Толкачева В.В., Кобалава Ж.Д. Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений // *Клинич. фармакол. терапия.* — 2001. — Т. 4. — С. 18–23.
15. Шадчнева Н.А. Изменение спектральных характеристик вариабельности ритма сердца у больных с вентральными грыжами при применении моксонидина // *Украинский кардиол. журн.* — 2009. — № 2. — С. 48–52.
16. Dickstein K., Manhenke C., Aarsland T., McNay J., Wiltse C., Wright T. The effect of chronic, sustained-release moxonidine therapy on clinical and neurohumoral status in patients with heart failure // *Int. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 75, № 2–3. — P. 167–176.
17. Jacob S., Klimm H.J., Rett K. 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. — Vol. 112, № 6. — P. 315–322.
18. Sanjuliani A.F., Francischetti E.A., Genelhu de Abreu V., Uelers Braga J. 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. Bas. Cardiol.* — 2004. — Vol. 7, № 1–4. — P. 19–25.
19. Haenni A., Lithell H. Moxonidin improves insulin sensitivity in insulin-resistance hypertensives // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17, suppl. 3. — P. S29–S35.
20. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ) // *Consilium Medicum. Прил. Системные гипертензии.* — 2006. — № 2. — С. 14–18.
21. Мананко Е.И., Воробьева Е.В., Калашникова Т.П. и др. Эффективность комбинаций эналаприла с нифедипином пролонгированного действия и моксонидином у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом // *Клинич. мед.* — 2008. — Т. 86, № 7. — С. 56–61.
22. Chazova I., Almazov V.A., Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin // *Diabetes Obes. Metab.* — 2006. — Vol. 8, № 4. — P. 456–465.
23. Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ использования физиотенза у пациентов с артериальной гипертензией, избыточным весом и сахарным диабетом второго типа // *Фармакоэкономика.* — 2009. — № 1. — С. 19–23.
24. Kirch W., Hutt H.K., Planitz V. Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertensive patients // *J. Clin. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 30, № 12. — P. 1088–1095.
25. Mitrovic V., Patyna W., Huting J. et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1991. — Vol. 5, № 6. — P. 967–972.
26. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, № 20. — P. 1456–1462.
27. Brenner B.M., Cooper M.F., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 12. — P. 861–869.
28. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist, irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 12. — P. 851–860.
29. Strojek K., Grzeszczak W., Gorska J., Leschinger M.I., Ritz E. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by sympathoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12, № 3. — P. 602–605.
30. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 level in patient with essential hypertension. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1998. — Vol. 12, № 5. — P. 463–467.