

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОКСОНИДИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

Толкачев И.М., Копылов В.Ю., Шевель В.А., Артемова Н.Э., Турмухамбетова Б.Т., Щавелева Л.А.

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург, e-mail: orgma@esoo.ru

Целью изучения стало применение моксонидина у пациентов с диабетической нефропатией, находящихся на перитонеальном диализе, с целью коррекции гемодинамических параметров и липидного спектра. В исследовании приняли участие 40 пациентов с хронической болезнью почек 5С стадии на фоне диабетической нефропатии, в лечении которых использовался перитонеальный диализ. Все пациенты были сопоставимы по гемодинамическим, эхокардиографическим и биохимическим показателям и разделены на две группы в зависимости от наличия в схеме лечения моксонидина или его отсутствия. У большинства пациентов на фоне терапии без моксонидина не отмечалось достижения целевого уровня артериального давления. Данные параметры, в том числе уменьшение давления в ночные часы и снижение пульсового давления, были достигнуты в группе пациентов, получавших моксонидин. По результатам исследования установлено, что использование моксонидина в лечении пациентов с ХБП 5С, развившейся на фоне сахарного диабета 2-го типа, находящихся на перитонеальном диализе, целесообразно для достижения целевого уровня артериального давления, в том числе в ночные часы, и снижения пульсового давления, а также достижения целевых значений липидного спектра.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, перитонеальный диализ, артериальная гипертензия, липидный спектр, моксонидин.

EFFICACY OF MOXONIDINE IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY UNDERGOING PERITONEAL DIALYSIS

Tolkachev I.M., Kopylov V.Y., Shevel V.A., Artemova N.E., Turmukhambetova B.T., Shchhaveleva L.A.

Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail: orgma@esoo.ru

The aim of the study was the use of moxonidine in patients with diabetic nephropathy undergoing peritoneal dialysis in order to correct hemodynamic parameters and lipid spectrum. 40 patients with stage 5C chronic kidney disease on the background of diabetic nephropathy, in the treatment of which peritoneal dialysis was used, participated in the study. All patients were comparable in hemodynamic, echocardiographic and biochemical parameters and were divided into two groups depending on the presence or absence of moxonidine in the treatment regimen. The majority of patients on the background of therapy without moxonidine did not achieve the target blood pressure level. These parameters, including a decrease in pressure at night and a decrease in pulse pressure, were achieved in the group of patients receiving moxonidine. The use of moxonidine in the treatment of patients with CKD 5C, developed against the background of DM 2, who are on peritoneal dialysis, is advisable to achieve the target blood pressure level, including at night and to reduce pulse pressure, as well as to achieve the target values of the lipid spectrum.

Keywords: diabetic nephropathy, peritoneal dialysis, arterial hypertension, lipid spectrum, moxonidine.

В настоящее время неуклонный рост [1] заболеваемости сахарным диабетом (СД), ранняя инвалидизация [2] и высокая смертность [3] при этом заболевании делают эту проблему особенно актуальной. При этом приблизительно у 20,1% пациентов с СД 1-го типа и 6,3% пациентов с СД 2-го типа развивается диабетическая нефропатия (ДН) [4], являющаяся одной из ведущих причин развития хронической болезни почек [5], требующей заместительной терапии, включающей и назначение перитонеального диализа.

Одним из сопутствующих коварных осложнений у пациентов с ДН является артериальная гипертензия, отличающаяся злокачественным течением, большим количеством патофизиологических механизмов, склонностью к сохранению нецелевых цифр в ночные часы и высоким пульсовым давлением [6]. При этом большая часть таких больных не получают адекватной терапии, приводящей к целевым цифрам артериальной гипертензии [7].

ДН является одним из самых серьезных осложнений СД, приводит к ранней инвалидности и смерти больных от терминальной почечной недостаточности. Распространенность ДН непрерывно увеличивается, что происходит в результате взаимодействия генетических и средовых факторов у больных как с 1-м, так и со 2-м типом СД. ДН как форма патологии при СД характеризуется комплексом поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек, возникающим в результате нарушений метаболизма углеводов и липидов.

Формирование поражения почек при СД и развитие ДН являются непрерывно прогрессирующим многофакторным процессом, среди патогенетических теорий которого значимыми признаются метаболическая, гемодинамическая и генетическая.

Другим коварным проявлением диабетической нефропатии, помимо увеличения экскреции альбумина с мочой [8], является нарушение липидного спектра: повышение содержания общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триацилглицеридов (ТАГ), которые сами по себе являются сильным нефротоксическим фактором [9].

Одним из препаратов, хорошо зарекомендовавшим себя при лечении больных, получающих гемодиализ, ведущим к положительным структурно-функциональным перестройкам в сердце и улучшающим качество жизни пациентов, является моксонидин, местом приложения антигипертензивного действия которого служит центральная нервная система [10]. Терапевтическое действие моксонидина, по-видимому, обусловлено взаимодействием с I_1 - и α_2 -рецепторами, расположенными в ростральном вентролатеральном продолговатом мозге, что приводит к снижению активности симпатических нервов. Учитывая плеiotропные эффекты этого препарата, выявленные в клинических исследованиях, в виде снижения микроальбуминурии [11] и улучшения липидного спектра и метаболизма глюкозы [12], возможно применение этих свойств препарата и у пациентов, получающих перитонеальный диализ. Изучение влияния моксонидина на параметры дневного и ночного артериального давления, а также на липидный спектр у пациентов с перитонеальным диализом является актуальной задачей.

Цель исследования. Оценка влияния моксонидина на целевые показатели артериального давления с акцентом на ночные показатели и цифры пульсового давления, а также на липидный спектр сыворотки крови у пациентов с диабетической нефропатией, получающих перитонеальный диализ.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 40 пациентов нефрологического отделения ГАУЗ ОКБ с хронической болезнью почек (ХБП) 5С стадии с уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин/1,73 м², требующих применения заместительной терапии в виде перитонеального диализа. Уровень СКФ вычислялся при помощи формулы MDRD. Всем пациентам выполнялось измерение систолического и диастолического артериального давления методом суточного мониторирования. Проводились оценка основных биохимических показателей сыворотки крови: ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТАГ, мочевины, креатинина, а также выполнение эхокардиографического исследования. Ультразвуковое исследование сердца проводилось на ультразвуковом аппарате «ACUSON-128 XP/10» (США) по стандартной методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE) в М- и В-режимах эхолокации из парастернальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком 3,5 МГц с оценкой массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса масса миокарда левого желудочка (ИМЛЖ), относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки миокарда (ТЗС), конечно-систолического размера (КСР), конечно-диастолического размера (КДР), конечно-систолического объема (КСО) и конечно-диастолического объема (КДО). Определяли признаки диастолической сердечной недостаточности, которые отмечались у всех наших пациентов: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость позднего диастолического наполнения (А), соотношение Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT) левого желудочка. Всем пациентам, помимо применения перитонеального диализа в качестве антигипертензивной терапии, были назначены β-блокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. С целью коррекции липидного спектра был назначен аторвастатин в дозе 10 мг на ночь. Учитывая недостижение целевых цифр артериального давления (130/80 мм рт. ст.), 20 больным был дополнительно назначен моксонидин 0,4 г/сут. Другие 20 человек, не получавшие моксонидин, составили контрольную группу. Оценка результатов исследования проводилась через 3 месяца после лечения. Сопоставимость групп по различным параметрам представлена в таблице 1.

Определение статистической значимости различий результатов обследования больных проводилось с расчетом критерия Стьюдента. Пороговый уровень статистической

достоверности принимался при $p < 0,05$. При оценке двух статистически значимых различий результатов мы также использовали сравнение трендов двух величин – направленности преимущественного движения показателей. Для статистической обработки материала использовалась программа Excel 2010 (Microsoft, USA).

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты опытных групп были полностью сопоставимы по цифрам АД, эхокардиографическим и биохимическим показателям.

Таблица 1

Сопоставимость групп пациентов по цифрам АД, эхокардиографическим и биохимическим показателям

Параметры	Контрольная группа	Группа с включением в лечение моксонидина
Цифры артериального и пульсового артериального давления		
САД мм рт. ст. в дневные часы	157,74±7,89	159,72±7,99
ДАД мм рт. ст. в дневные часы	97,63±4,88	99,98±5,0
САД мм рт. ст. в ночные часы	164,94±8,25	166,62±8,33
ДАД мм рт. ст. в ночные часы	97,72±4,89	99,86±4,99
Пульсовое давление днем	60,11±3,01	59,74±2,99
Пульсовое давление ночью	64,32±3,22	66,76±3,34
Эхокардиографические параметры		
ММЛЖ (г)	287,1±14,36	284,1±14,21
ИММЛЖ (г/м ²)	142,3±7,12	140,3±7,02
ОТС	0,44±0,02	0,44±0,02
ТМЖП (мм)	12,8±0,64	12,9±0,65
ТЗС (мм)	12,1±0,61	12,1±0,61
КДР (мм)	55,1±2,76	54,5±2,73
КСО (мл)	60,1±3,01	61,2±3,1
КДО (мл)	142,3±7,12	143,4±7,17
ФВ (%)	63,5±3,18	62,4±3,12
Е/А	0,57±0,03	0,58±0,03
IVRT (мс)	108,7±5,44	109,6±5,48
Биохимические показатели сыворотки крови		
ОХС (ммоль/л)	6,4±0,32	6,5±0,33
ХС ЛПНП (ммоль/л)	4,5±0,23	4,7±0,24

ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,29±0,06	1,21±0,06
ТАГ (ммоль/л)	2,3±0,12	2,4±0,12
Креатинин (мкмоль/л)	628,7±31,44	637,5±31,88
Мочевина (ммоль/л)	47,4±2,37	49,1±4,46
Глюкоза (ммоль/л)	10,3±0,52	10,2±0,51

Таблица 2

Изменение цифр систолического и диастолического артериального давления по данным
СМАД на фоне лечения моксонидина и без него

Параметры АД	Лечение без моксонидина		Лечение с включением моксонидина	
	До лечения	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 месяца
САД мм рт. ст. в дневные часы	157,74±7,89	151,73±7,59*	159,72±7,99	127,23±6,36*,**
ДАД мм рт. ст. в дневные часы	97,63±4,88	93,88±4,69*	99,98±5,0	78,32±3,92*,**
САД мм рт. ст. в ночные часы	164,94±8,25	157,95±7,90*	166,62±8,33	129,93±6,50*,**
ДАД мм рт. ст. в ночные часы	97,72±4,89	93,63±4,68*	99,86±4,99	79,62±3,98*,**
Пульсовое давление днем	60,11±3,01	57,85±2,89*	59,74±2,99	48,91±2,44*
Пульсовое давление ночью	64,32±3,22	64,32±3,22*	66,76±3,34	50,31±2,52*
Тренд изменения дневного САД		3,81±0,19%		20,34±1,02%*
Тренд изменения дневного ДАД		3,84±0,21%		21,66±1,08%*
Тренд измерения ночного САД		4,24±0,21%		22,02±1,10%*
Тренд		4,19±0,21%		20,27±1,01%*

измерения ночного ДАД				
--------------------------	--	--	--	--

* – $p < 0,05$ – достоверное снижение показателей по данным СМАД по сравнению с изначальными.

** – $p < 0,05$ – достоверное снижение цифр артериального давления до целевых.

У пациентов всех обследуемых групп отмечалось достоверное уменьшение цифр артериального давления как в ночные, так и в дневные часы.

При сравнении трендов снижения артериального давления выявлено преимущество назначения моксонидина в качестве антигипертензивного препарата, именно в этой группе у пациентов были достигнуты цифры целевого артериального давления.

Моксонидин способствовал статистически достоверно большему по сравнению с группой контроля снижению как дневного пульсового давления (57,85 мм рт. ст. против 48,91 мм рт. ст.), так и ночного (64,32 мм рт. ст. против 50,31 мм рт. ст.).

У всех наших пациентов отмечались признаки концентрической гипертрофии левого желудочка согласно классификации J. Gottidiener, основанной на расчете индекса конечного диастолического диаметра (ИКДД), который составлял в среднем $2,8 \text{ см/м}^2 < 3,2 \text{ см/м}^2$, и относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ) менее 0,45.

При оценке эхокардиографических параметров отмечались достоверное снижение массы миокарда, улучшение некоторых диастолических параметров: уменьшение времени изоволюмического сокращения и уменьшение соотношения Е/А, что не противоречит данным других исследований (табл. 3).

Таблица 3

Эхокардиографические параметры левого желудочка на фоне лечения моксонидином

Эхокардиографические параметры	Лечение пациентов без включения моксонидина		Лечение пациентов с моксонидином	
ММЛЖ, г	287,1±14,36	218,3±10,92*	284,1±14,21	184,0±9,2*
ИММЛЖ, г/м ²	142,3±7,12	108,4±5,42*	140,3±7,02	91,0±4,6*
ОТС	0,44±0,02	0,44±0,02	0,44±0,02	0,43±0,02
ТМЖП, мм	12,8±0,64	11,7±0,59	12,9±0,65	1,1±0,06
ТЗС, мм	12,1±0,61	11,1±0,56	12,1±0,61	10,2±0,51
КДР, мм	55,1±2,76	50,1±2,51	54,5±2,73	48,3±2,42
КСО, мл	60,1±3,01	45,1±2,26	61,2±3,1	46,1±2,31
КДО, мл	142,3±7,12	128,1±6,41	143,4±7,17	131,1±6,56
ФВ (%)	63,5±3,18	62,9±3,15	62,4±3,12	61,9±3,10
Е/А	0,57±0,03	0,70±0,04*	0,58±0,03	0,81±0,04*

IVRT (мс)	108,7±5,44	100,1±5,01*	109,6±5,48	93,3±4,67*
-----------	------------	-------------	------------	------------

Изменение показателей липидного спектра у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, в схему лечения которых дополнительно был включен моксонидин, характеризовалось не только уменьшением концентрации ОХС и ЛПНП, но и достижением целевых показателей этих значений (табл. 4).

Таблица 4

Изменение показателей липидного спектра

Биохимические показатели крови	Без моксонидина		С моксонидином	
	ОХС ммоль/л	6,4±0,32	5,6±0,28*	6,5±0,33
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,5±0,23	3,4±0,17*	4,7±0,24	2,9±0,15***
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,06	1,2±0,06	1,21±0,06	0,9±0,05
ТАГ, ммоль/л	2,3±0,12	2,1±0,11*	2,4±0,12	1,7±0,09***
Креатинин, мкмоль/л	628,7±31,44	421,3±21,07	637,5±31,88	451,3±0,04
Мочевина, ммоль/л	47,4±2,37	31,3±1,57	49,1±4,46	30,5±1,53
Глюкоза, ммоль/л	10,3±0,52	6,9±0,35	10,2±0,51	6,5±0,33

* – p<0,05 достоверное снижение показателей по данным СМАД по сравнению с изначальными.

** – p<0,05 достоверное снижение цифр артериального давления до целевых.

Вывод

Использование моксонидина в лечении пациентов с ХБП 5С, развившейся на фоне СД 2-го типа, находящихся на перитонеальном диализе, целесообразно для достижения целевого уровня артериального давления, в том числе в ночные часы, и снижения пульсового давления, а также достижения целевых значений липидного спектра.

Список литературы

1. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N.H., Cavan D., Shaw J.E., Makaroff L.E. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017. Vol. 128. P. 40-50.
2. Бегма И.В., Чикинова Л.Н. Основные тенденции формирования общей инвалидности вследствие сахарного диабета в Российской Федерации // Медико-социальные проблемы инвалидности. 2015. № 1. С. 18-23.
3. Рощин Д.О., Сабгайда Т.П., Евдокушина Г.Н. Проблема учета наличия сахарного диабета при диагностике причин смерти // Социальные аспекты здоровья населения. 2012. Т.

27. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/430/30/lang,ru> (дата обращения: 28.01.2022).

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13-41.

5. Remuzzi G., Schieppati A., Ruggenti P. Clinical practice. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J. Med. 2012. Vol. 346 (15). P. 1145-1151.

6. Henrich W.L., William L. "Principles and Practice of Dialysis", 4th Edition, 2009. Lippincott Williams & Wilkins. Chapter 16: Hypertension in Dialysis Patients.

7. Agarwal R., Nissenson A.R., Batlle D., Coyne D.W., Trout J.R., Warnoc D.G. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. Am J. Med. 2003. Vol. 115. P. 291-297.

8. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Диабетическая нефропатия - фокус на повреждение подоцитов // Нефрология. 2015. № 2. С. 33-44.

9. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: итоги XX века, перспективы XXI века. Сахарный диабет. 2000. № 1. С. 15-18.

10. Казакова И.А., Иевлев Е.Н. Особенности влияния моксонидина (физиотенза) на качество жизни и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек диализной стадии. Профилактическая медицина. 2020. № 23 (6). С. 91-98. DOI: 10.17116/profmed20202306291.

11. Strojek K., Grzeszczak W., Górska J., Leschinger M.I., Ritz E. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? J. Am. Soc. Nephrol. 2001. Vol. 12. № 3. P. 602–605.

12. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В., Сусеков А.В., Медведева И.В., Шестакова М.В. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями // Кардиологический вестник. 2014. Т. 9. № 1. С. 3-57.