

Ефекти призначення моксонідину на сироваткові рівні нейропептиду Y в пацієнтів з артеріальною гіпертензією: проспективне спостережне дослідження

За останні десятиліття поширеність ожиріння та артеріальної гіпертензії (АГ) постійно зростає, набуваючи масштабів епідемії [1]. Надлишок маси тіла асоціюється зі скороченням очікуваної тривалості життя, передусім через кардіоваскулярні ускладнення, цукровий діабет 2 типу та злоякісні новоутворення [2]. Встановлено, що 60-70% пацієнтів з ожирінням мають високий артеріальний тиск (АТ), а отже, й підвищений ризик кардіоваскулярних захворювань [1]. Відтак, виявлення нових терапевтичних шляхів та/або пошук біомаркерів, які можна використовувати як прогностичні для оцінки наявних терапевтичних стратегій щодо ожиріння та пов'язаних із ним кардіоваскулярних захворювань, як-от АГ, є перспективними напрямками досліджень.

У цьому контексті було запропоновано кілька механізмів зв'язку ожиріння та АГ. Серед них важливу роль відіграє регуляція симпатичної нервової системи (СНС) [3, 4]. Класичні та нові регулятори симпатичного тону, включно з катехоламінами, а також анорексигенні й орексигенні нейропептиди, як-от лептин і нейропептид Y (NPY) відповідно, імовірно, сприяють патогенезу АГ, пов'язаної з ожирінням [5]. Спершу вважали, що анорексигенний адипокін лептин, відкритий понад 20 років тому, спричиняє втрату ваги і тому є перспективною мішенню в лікуванні ожиріння. Лептин знижує масу тіла шляхом активації СНС через інгібування NPY, що веде до збільшення витрат енергії. Однак пізніше було показано, що ожиріння характеризується феноменом лептинорезистентності, подібним до інсулінорезистентності за діабету 2 типу [6]. Отже, в пацієнтів з ожирінням через резистентність до лептину підвищені рівні NPY спричиняють посилене вивільнення катехоламінів та подальше підвищення АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) [7-9]. Ними раніше було встановлено, що циркулювальні рівні NPY є вищими в пацієнтів з АГ з надмірною масою тіла порівняно з особами з нормальною вагою, а також у пацієнтів із надмірною вагою й ожирінням та АГ порівняно з учасниками з нормальною АТ [10].

Спочатку NPY був описаний як нейропептид з значним поширенням у центральній та периферичній нервовій системі ссавців [11]. NPY співіснує

в кінцевих нейронах з норадреналіном та аденозинтрифосфатом (АТФ) у постгангліонарних симпатичних нейронах по всьому тілу і секретується залежно від інтенсивності стимуляції СНС [12,13]. Він бере участь у багатьох фізіологічних функціях, як-от вживання їжі та регуляція енергетичного балансу, реакція на стрес і звуження судин, а також в інших патофізіологічних механізмах, включно з метаболізмом глюкози та ліпідів і регуляцією АТ, зумовлюючи атеросклероз [14]. Зокрема, NPY знижує центральне вивільнення норадреналіну, спричиняючи зниження симпатичної активності та подальше зниження АТ і ЧСС; у периферичній нервовій системі він співіснує з норадреналіном і після вивільнення останнього діє як регулятор симпатичного тону, що призводить до сильної вазоконстрикції [15]. Щодо енергетичного балансу, то NPY має орексигенні властивості і в такий спосіб збільшує вживання їжі [14]. Також було продемонстровано, що він знижує функцію бурої жирової тканини [16] і тим самим сприяє розвитку ожиріння. В клінічних дослідженнях пацієнти з метаболічним синдромом мали високі циркулювальні рівні NPY [17]. Отже, терапевтичні стратегії, спрямовані на зниження NPY, можуть бути корисними для профілактики ожиріння та пов'язаної з ним супутньої патології, як-от АГ та атеросклеротичні захворювання.

Одним із лікарських засобів, здатних знижувати рівні NPY, є моксонідин – антигіпертензивний препарат центральної

дії нового покоління. Моксонідин – селективний агоніст імідазолінових рецепторів підтипу 1 (11), які розташовуються в довгастому мозку [18]. Окрім антигіпертензивних властивостей, моксонідин має сприятливі глікемічні та метаболічні ефекти, як-от покращення гомеостазу глюкози та резистентності до інсуліну, зниження маси тіла та рівня ліпідів, завдяки чому є перспективним терапевтичним засобом лікування ожиріння, асоційованої АГ та інших пов'язаних хронічних захворювань [19-21]. Також в експериментальному дослідженні на моделі ожиріння було показано, що моксонідин знижує центральний синтез і вивільнення NPY [22].

Утім, дотепер залишалось невідомим, чи впливає моксонідин на концентрацію NPY у сироватці крові людини. Метою цього дослідження було оцінити вплив лікування моксонідином на сироваткові рівні NPY в групі осіб з АГ, а також виконати порівняльну оцінку впливу лікування моксонідином на кардіометаболічні й інші параметри симпатичного тону в пацієнтів із нормальною та надмірною масою тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Учасники дослідження

У дослідженні взяли участь 90 пацієнтів із легкою або помірною АГ, які раніше не отримували лікування відповідно до настанов JNC-7 та ESH/ESC2008 (тобто стадія 1 – систолічний АТ (САТ) 140-159 мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) 90-99 мм рт. ст. та стадія 2 – САТ

160-179 мм рт. ст., ДАТ 100-109 мм рт. ст.) [23], які потребували монотерапії. Для кожного пацієнта фіксували демографічні, антропометричні та медичні дані. Критеріями виключення були: вік до 25 або понад 75 років, поточний прийом антигіпертензивних, протидіабетичних чи ліпідознижувальних препаратів, а також інші захворювання або стани, які можуть впливати на АТ, ЧСС і рівні катехоламінів та NPY (анемія, лихоманка, АГ 3 стадії, ішемічна хвороба серця, нещодавній (<6 міс) інфаркт міокарда або інсульт, серцева недостатність, вторинна АГ, цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози або інші пов'язані з ожирінням ендокринопатії, вагітність, ниркова недостатність, зловживання алкоголем, злоякісні пухлини, депресія або інші психіатричні захворювання, як-от шизофренія, за яких рівні NPY змінюються). Для виключення вторинної гіпертензії та інших вищезазначених захворювань і станів усі учасники пройшли клініко-лабораторне обстеження, котре включало загальний аналіз крові, біохімічні дослідження, 24-годинний збір сечі для визначення загального білка та адреналіну, норадреналіну та ванілілмिдагдальної кислоти, сироваткові тести на функцію щитоподібної залози, ультразвукове дослідження надниркових залоз, нірок та серця). За 15 днів до 24-годинного збору сечі пацієнти не вживали каву, чай, какао, банани, цитрусові, горіхи, ваніль, метилдопу, леводопу, карбидопу, резерпін, піридоксин, аспірин. Крім того, під час дослідження пацієнти дотримувалися дієти та займалися фізичними вправами, а контроль комплаєнсу та оцінку вживання їжі проводили за допомогою анкетування. АТ вимірювали під час трьох різних відвідувань клініки протягом тижня. У разі недіагностичних або сумнівних показників вимірювань використовували 24-годинне моніторування АТ. Відповідно до індексу маси тіла (ІМТ) учасників дослідження класи-

Таблиця. Клінічні характеристики учасників дослідження і вплив 12-тижневого лікування моксонідином

	Нормальна маса тіла (n=30, 50% жінок)			Надлишкова маса тіла (n=30, 50% жінок)			Ожиріння (n=30, 50% жінок)			Загальне р до лікування	Загальне р після лікування
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p		
Маса тіла, кг	63,42 ± 7,93	62,97 ± 7,70	<0,001	78,47 ± 10,91	76,9 ± 10,57	<0,001	108,27 ± 18,36	103,00 ± 17,33	<0,001	<0,001	<0,001
ІМТ, кг/м ²	22,34 ± 1,72	22,18 ± 1,68	<0,001	27,40 ± 1,49	26,87 ± 1,59	<0,001	37,40 ± 4,51	35,67 ± 4,39	<0,001	<0,001	<0,001
САТ, мм рт. ст.	147,0 ± 6,72	137,3 ± 6,67	<0,001	152,33 ± 8,43	138,43 ± 12,0	<0,001	155,33 ± 9,83	146,70 ± 7,77	<0,001	0,001	0,001
ДАТ, мм рт. ст.	85,9 ± 6,09	80,3 ± 6,34	<0,001	95,7 ± 6,66	85,97 ± 8,84	<0,001	95,97 ± 6,68	90,40 ± 5,81	<0,001	<0,001	<0,001
ЧСС, уд./хв	76,5 ± 9,61	74,77 ± 7,7	0,01	82,83 ± 11,65	78,73 ± 8,55	0,001	75,50 ± 10,15	71,33 ± 9,23	<0,001	0,02	0,01
Глюкоза крові, мг/дл	89,57 ± 13,28	90,0 ± 13,5	0,73	94,73 ± 12,77	93,13 ± 12,01	0,31	89,80 ± 11,23	88,30 ± 8,02	0,28	0,20	0,26
Загальний ХС, мг/дл	189,97 ± 28,36	185,5 ± 23,98	0,03	204,3 ± 39,16	191,6 ± 35,27	0,002	204,2 ± 33,30	193,53 ± 29,43	0,02	0,18	0,56
ХС ЛПВЩ, мг/дл	46,83 ± 15,06	47,43 ± 12,8	0,84	49,93 ± 13,89	55,23 ± 13,27	0,06	49,50 ± 15,19	52,23 ± 13,17	0,41	0,68	0,07
ХС ЛПНЩ, мг/дл	113,93 ± 33,26	118,77 ± 29,25	0,47	127,5 ± 37,01	116,97 ± 34,47	0,04	129,23 ± 31,91	114,93 ± 34,56	0,02	0,17	0,90
Тригліцериди, мг/дл	96,80 ± 37,17	96,70 ± 31,23	0,97	127,53 ± 62,23	105,0 ± 36,14	0,07	134,47 ± 47,54	115,57 ± 54,70	0,10	0,01	0,31
Сечова кислота, мг/дл	5,02 ± 1,42	4,96 ± 1,42	0,64	5,09 ± 1,82	5,23 ± 1,53	0,46	5,50 ± 1,49	5,35 ± 1,38	0,25	0,45	0,57
Креатинін сироватки, мг/дл	0,85 ± 0,16	0,86 ± 0,16	0,96	0,86 ± 0,17	0,96 ± 0,18	0,002	0,78 ± 0,21	0,85 ± 0,20	0,08	0,17	0,04
Сечовина сироватки, мг/дл	26,17 ± 11,50	24,83 ± 9,95	0,32	28,83 ± 11,23	29,36 ± 10,40	0,57	32,48 ± 9,84	29,30 ± 9,70	0,16	0,08	0,14
Адреналін сечі, мг/24 год	9,3 ± 4,51	8,99 ± 4,2	0,01	12,10 ± 5,43	11,41 ± 4,91	0,001	14,59 ± 6,99	12,74 ± 6,90	0,001	0,03	0,26
Норадреналін сечі, мг/24 год	43,43 ± 16,64	41,76 ± 17,57	0,04	54,00 ± 15,33	51,58 ± 15,91	0,001	59,17 ± 22,06	45,77 ± 18,89	<0,001	0,002	0,07
Ванілілмидгальна кислота, мг/24 год	3,62 ± 1,73	3,49 ± 1,60	0,046	4,16 ± 1,45	3,91 ± 1,50	<0,001	5,50 ± 2,44	4,33 ± 1,75	<0,001	0,001	0,14
Нейропептид Y сироватки, пг/мл	8,24 ± 4,99	5,94 ± 4,46	<0,001	94,60 ± 54,51	39,69 ± 45,95	<0,001	160,29 ± 12,57	86,62 ± 42,92	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка: статистично значимі різниці виділено напівжирним. ХС – холестерин; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності.

