



¹ ГБОУ ВПО «МГМСУ
им. А.И. Евдокимова»
Министерства
здравоохранения РФ

² НИИ клинической
кардиологии им.
А.Л. Мясникова
ФГБУ «Российский
кардиологический
научно-
производственный
комплекс»
Министерства
здравоохранения РФ

Возможности моксонидина в лечении артериальной гипертензии и ее осложнений

Д.м.н. Н.И. ГАПОНОВА¹, д.м.н., проф. В.Р. АБДРАХМАНОВ¹,
д.м.н., проф. С.Н. ТЕРЕЩЕНКО²

В обзоре представлен анализ антигипертензивного действия селективного агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина. Избирательно взаимодействуя с I₁-имидазолиновыми рецепторами продолговатого мозга, он уменьшает прессорное действие симпатической нервной системы. Это сопровождается снижением общего периферического сопротивления и длительным антигипертензивным эффектом продолжительностью до 24 часов, что имеет большое значение для лечения пациентов с артериальной гипертензией и неосложненными гипертоническими кризами на догоспитальном этапе.

В последние годы в Российской Федерации наблюдается устойчивая тенденция к высоким показателям распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них. По данным эпидемиологического исследования, распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения превысила 40%, в то время как частота контролируемой АГ не превышает 5% у мужчин и 17% у женщин [1]. Неуклонное увеличение частоты АГ сопровождается ростом коли-

чества гипертонических кризов (ГК), являющихся наиболее опасным осложнением АГ. Развитие ГК сопряжено с ухудшением прогноза больных с АГ. Так, результаты многоцентрового исследования ОСАДА (Оптимальное снижение артериального давления при неосложненных гипертонических кризах у больных с артериальной гипертензией) [2] показали, что даже неосложненные гипертонические кризы при рецидивирующем течении достоверно увеличивают частоту и риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

О серьезности проблемы также свидетельствует тот факт, что из числа больных, у которых развивались осложненные ГК, 40% умирали в течение трех лет от развития инсульта или почечной недостаточности [3]. Несмотря на большое количество антигипертензивных препаратов, проблема эффективного и безопасного лечения АГ и ГК остается весьма актуальной. Несвоевременное или неадекватное оказание медицинской помощи больным с ГК чревато развитием тяжелых, в том числе смертельных и инвалидизирующих, осложнений. Особенно сложной задачей является лечение таких больных с учетом конкретной клинической ситуации и наличия сопутствующих заболеваний. Пациенты с артериальной гипертензией часто страдают целым рядом других заболеваний. Так, сочетание АГ и сахарного диабета (СД) наблюдается в 30% случаев [1], а АГ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – до 35% случаев обращения пациентов с повышенным уровнем артериального давления (АД) [4].



В связи с этим в международных рекомендациях, в частности в докладе Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, определению и лечению гипертонии (США) (The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, JNC, 2003) [5] подчеркнута целесообразность выделения особых групп больных с сопутствующими заболеваниями, к которым требуется специальный подход.

Наличие сопутствующих заболеваний значительно повышает требования к проводимой антигипертензивной терапии. Известно, что ряд препаратов, эффективно снижая АД, оказывает то или иное побочное действие. Бета-адреноблокаторы, провоцируя бронхоспазм, могут ухудшать течение бронхиальной астмы и ХОБЛ. У больных с СД на фоне бета-адреноблокады возможно ухудшение углеводного обмена, вплоть до развития гипергликемической комы [6]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), способные вызывать кашель, могут спровоцировать обострение ХОБЛ.

К числу эффективных антигипертензивных препаратов, предлагаемых для безопасного снижения АД, в том числе у больных с сочетанной патологией, относится агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин.

Антигипертензивная активность моксонидина

Моксонидин (препарат Физиотенз) является лекарственным средством, обладающим высокой избирательностью по отношению к I₁-рецепторам имидазолина. Связываясь с I₁-имидазолиновыми рецепторами, расположенными в ростральной вентролатеральной зоне продолговатого мозга (RVLM, rostral ventrolateral medulla), моксонидин снижает симпатическую активность нейронов. Уменьшение прессорного действия симпатической нервной системы сопровождается снижением общего периферического сопротивления, в то время как

Таблица 1. Показатели систолического артериального давления (САД) у пациентов с неосложненным гипертоническим кризом на фоне терапии моксонидином и каптоприлом

Время	Моксонидин (n = 113)		Каптоприл (n = 112)	
	САД, мм рт. ст.	Δ, %	САД, мм рт. ст.	Δ, %
Исходно	194,5 ± 15,3	–	194,0 ± 16,1	–
Через 30 минут	179,6 ± 15,9*	7,6	179,2 ± 18,2*	7,6
Через 60 минут	166,2 ± 17,9*	14,5	165,4 ± 18,6*	14,7
Через 2 часа	155,7 ± 19,1*	19,9	151,2 ± 23,0*	22,0
Через 6 часов	150,9 ± 14,7*	22,2	157,1 ± 16,8*	19,0
Через 12 часов	147,4 ± 16,2*	24,2	155,4 ± 16,6*	19,8

* p < 0,05 по сравнению с исходными значениями.

Таблица 2. Динамика диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов с неосложненным гипертоническим кризом на фоне терапии моксонидином и каптоприлом

Время	Моксонидин (n = 113)		Каптоприл (n = 112)	
	ДАД, мм рт. ст.	Δ, %	ДАД, мм рт. ст.	Δ, %
Исходно	110,4 ± 13,5	–	109,0 ± 11,7	–
Через 30 минут	102,2 ± 15,5	7,4	101,5 ± 13,1	6,8
Через 60 минут	94,5 ± 13,2*	14,4	95,2 ± 13,2*	12,6
Через 2 часа	90,7 ± 12,9*	17,8	90,8 ± 13,5*	16,6
Через 6 часов	89,1 ± 10,9*	19,2	101,1 ± 18,6	7,2
Через 12 часов	87,9 ± 10,8*	20,3	90,2 ± 10,8*	17,2

* p < 0,05 по сравнению с исходными значениями.

частота сердечных сокращений, ударный и минутный объемы сердца не изменяются. Наибольшая степень снижения АД зарегистрирована у больных с наиболее высоким исходным уровнем АД [7]. Результаты исследований свидетельствуют также о снижении избыточного пульсового давления, повышение которого рассматривается в качестве значимого фактора риска неблагоприятного прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях [8]. Снижение АД было одинаковым как в группах больных, которым предварительно проводилась антигипертензивная терапия, так и в группе больных без терапии, а также при комбинации с другими антигипертензивными препаратами [9].

С практической точки зрения весьма интересные результаты были получены в рандомизированном многоцентровом сравнительном исследовании эффективности моксонидина у больных с неосложненным ГК (рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина, АВЕС, AVES) [10]. Сравнительный анализ клинической эффективности однократного назначения моксонидина в дозе 0,4 мг и классического антигипертензивного препарата каптоприла в дозе 25 мг подтвердил сопоставимое снижение как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД) в обеих группах от начала лечения до 2 часов наблюдения (табл. 1, 2). В то же время продол-

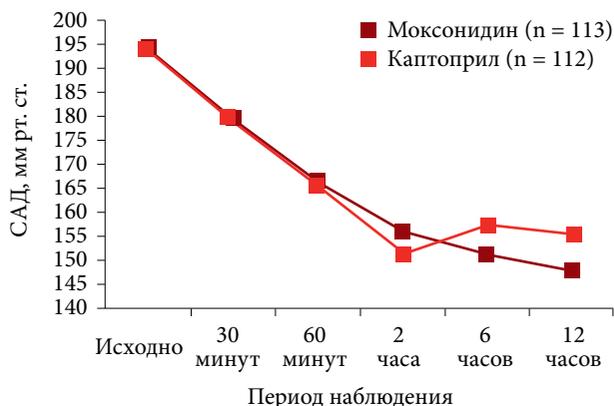


Рис. 1. Динамика систолического артериального давления (САД) у пациентов с неосложненным гипертоническим кризом на фоне терапии моксонидином и каптоприлом

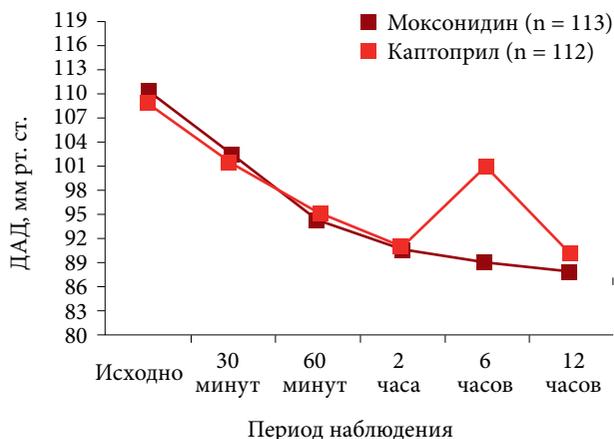


Рис. 2. Динамика диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов с неосложненным гипертоническим кризом на фоне терапии моксонидином и каптоприлом

жающееся снижение уровня АД на протяжении последующих 6 и 12 часов наблюдения отмечалось только в группе моксонидина (рис. 1, 2). Такое отличие антигипертензивного действия моксонидина особенно привлекательно на догоспитальном этапе, так как устойчивое снижение АД со стабилизацией клинического состояния больных позволяет предупреждать рецидивы подъема АД, тем самым исключая необходимость повторных выездов бригад скорой медицинской помощи для оказания неотложной медицинской помощи.

Как видно из таблиц 1 и 2, назначение моксонидина не сопровождалось избыточным снижением АД более чем на 25% от исходных значений. Именно такое снижение обеспечивает безопасность антигипертензивного действия и соответствует современным клиническим рекомендациям [11]. Как свидетельствуют результаты суточного мониторирования АД, моксонидин способствует формированию физиологического типа суточного профиля АД – так называемого типа *dipper* (с нормальной степенью ночного снижения (СНС) АД), уменьшая долю пациентов с профилем АД типа *non-dipper* (с недостаточной СНС АД) и приводя к практически полному исчезновению у пациентов профиля АД типа *night peaker* (с устойчиво повышенным АД в ночное время) [12].

Моксонидин оказывает корректирующее влияние на показатели микроциркуляции, способствуя переходу патологических типов микроциркуляции в нормальный, и тем самым оптимизирует ток крови в тканях.

У больных АГ с высоким риском поражения органов-мишеней наиболее перспективной является комбинированная терапия. В ряде исследований не только продемонстрирована сравнительная антигипертензивная эффективность моксонидина с препаратами первого ряда для лечения АГ [10, 13, 14], но также подтверждена хорошая переносимость и возможность дополнительного снижения АД у больных с резистентной АГ [15].

Дополнительные эффекты моксонидина

Моксонидин имеет целый ряд дополнительных эффектов, позволяющих рекомендовать его применение по различным показаниям. В экспериментах у животных моксонидин увеличивал концентрацию предсердного натрийуретического пептида [16, 17], который помимо регуляции объема препятствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов. У животных, получавших моксо-

нидин, выявлено дозозависимое повышение натрийуреза, диуреза и экскреции с мочой циклического гуанозинмонофосфата, являющегося маркером предсердного натрийуретического пептида.

Важным аспектом терапии моксонидином является корректирующее воздействие препарата на процессы ремоделирования сердца. В результате терапии отмечается улучшение диастолической функции левого желудочка [18, 19]. Особое значение имеет способность моксонидина уменьшать объем левого предсердия, так как устранение дилатации левого предсердия у больных с АГ способствует предупреждению развития фибрилляции предсердий [20].

У больных с ХОБЛ на фоне терапии моксонидином отмечено снижение исходно повышенного давления в легочной артерии, что приобретает весьма важное значение, учитывая специфику указанного контингента больных. В свою очередь, устранение легочной гипертонии положительно влияет на механику дыхания, способствует улучшению вентиляционно-перфузионного отношения и газового состава крови. За счет стимуляции имидазололиновых рецепторов почек подавляется активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что сопровождается снижением активности ренина плазмы, уровня ангиотензина II, альдостерона, способствующим в конечном итоге снижению АД. Наблюдающийся натрийурез вносит дополнительный вклад в системный антигипертензивный эффект препарата. Ренопротективное действие моксонидина подтверждается уменьшением микроальбуминурии и снижением содержания уровня креатинина в крови [10].

К числу уникальных особенностей моксонидина по сравнению с другими антигипертензивными препаратами следует отнести его положительное влияние на метаболический профиль. Избирательное воздействие моксонидина на имидазололиновые рецепторы



Моксонидин, благодаря доказанной антигипертензивной активности и наличию благоприятных метаболических эффектов, рекомендован для лечения больных с артериальной гипертензией и ее осложнениями как при монотерапии, так и при проведении комбинированной терапии.

в клетках островков Лангерганса поджелудочной железы сопровождается повышением чувствительности тканей к инсулину, оптимизацией процессов утилизации глюкозы, что в конечном итоге способствует снижению повышенного уровня глюкозы в крови у больных с АГ и СД.

Корректирующее влияние моксонидина на углеводный обмен также весьма важно при антигипертензивной терапии больных с метаболическим синдромом (МС), так как инсулинорезистентность и гипергликемия являются основным звеном патогенеза МС [21].

Применение моксонидина в клинической практике

Доказанная антигипертензивная активность и наличие благоприятных метаболических эффектов позволяют рекомендовать моксонидин для лечения больных с АГ и ее осложнениями как в качестве монотерапии, так и при проведении комбинированной терапии. В исследовании TOPIC (Trial of Physiotens in Combination – Исследование Физиотенза в составе комбинированной терапии) [22] были тщательно проанализированы эффекты моксонидина у больных с эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 80 лет. До начала исследования у включенных в него участников антигипертензивная терапия либо не проводилась, либо отмечалась ее недостаточная эффективность или

плохая переносимость предшествующих антигипертензивных препаратов, как правило, диуретиков, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов или антагонистов кальция. Первая фаза исследования включала монотерапию моксонидином в начальной дозе 0,2 мг перорально, с последующим титрованием дозы при необходимости до 0,4 мг в сутки. Стабильный антигипертензивный эффект был достигнут у половины пациентов (294 из 566). Вторая фаза исследования включала 272 пациента, из которых у 57% была отмечена неэффективность предшествующей терапии, в связи с чем была назначена комбинированная терапия моксонидином в дозе 0,4 мг один раз в сутки в сочетании либо с однократным приемом амлодипина в дозе 5 мг, либо с применением эналаприла 10 мг или гидрохлортиазида 12,5 мг. В результате такой терапии устойчивый контроль АД был достигнут у 46,9% пациентов в группе моксонидина и амлодипина, у 26,8% – в группе моксонидина и эналаприла, у 21,1% – в группе моксонидина и гидрохлортиазида.

В ходе исследования TOPIC моксонидин продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость как в монотерапии, так и в составе комбинированного лечения больных с АГ.

Выраженная антигипертензивная эффективность моксонидина подтверждена при лечении больных с неосложненным ГК [23]. Сублингвальный прием препарата в дозе 0,4 мг обеспечивал надежный антигипертензивный эффект со стабилизацией клинического состояния у 90% больных, при этом достоверное снижение как САД, так и ДАД после однократного приема моксонидина отмечалось уже через 20 минут, достигая максимума действия через 90 минут.

Получены обнадеживающие результаты по применению моксонидина при терапии больных АГ на фоне длительно протекающей ХОБЛ [24]. Лечение моксониди-

ном таких больных сопровождалось улучшением гемодинамики как в большом, так и в малом круге кровообращения. При этом снижение исходно повышенного АД в легочной артерии вызывало улучшение функции внешнего дыхания и оксигенации крови.

Агонисты имидазолиновых рецепторов, в числе которых моксонидин обладает наибольшей избирательностью и эффективностью среди известных до настоящего времени аналогов, включены в состав одной из рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов для лечения больных с МС – ингибитор АПФ + агонист имидазолиновых рецепторов [11].

Моксонидин успешно применяется для лечения АГ у женщин в постменопаузе [18]. Наряду с устранением гиперсимпатикотонии у таких пациенток, моксонидин улучшал метаболические параметры и структурно-функциональные показатели сердца у женщин с АГ и МС.

В качестве важного преимущества моксонидина как при монотерапии, так и в составе комбинированной антигипертензивной терапии следует отметить весьма незначительную частоту нежелательных явлений, а также возможность добиваться стойкого и длительного терапевтического эффекта при однократном приеме препарата в течение суток.

Заключение

Таким образом, селективный агонист I₁-имидазолиновых рецепторов моксонидин имеет определенные преимущества перед другими антигипертензивными препаратами в отношении предупреждения развития и прогрессирования как гемодинамических, так и метаболических нарушений. К числу выгодных отличий моксонидина следует также отнести длительность антигипертензивного действия препарата до 24 часов, что весьма важно для лечения больных с АГ и ГК на догоспитальном этапе. ☺