

АЛЕКСАНЯН Л.А., ПОЛОСЬЯНЦ О.Б.

Московский государственный медико-стоматологический университет, Россия

МОКСОНИДИН В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сто лет прошло с того момента, когда химик George Barger и нейробиолог сэра Henry Hallett Dale предложили термин «симпатомиметик» для определения веществ, имитирующих эффекты возбуждения симпатической нервной системы (СНС). Это столетие ушло на понимание роли СНС в регуляции нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, взаимосвязи ее с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), патогенезе артериальной гипертензии (АГ), развитии атеросклероза, аритмий, сердечной недостаточности (СН) и др. Изучение, в свою очередь, привело к созданию множества лекарственных препаратов, имеющих своей точкой приложения различные уровни СНС.

В настоящее время установлено, что симпатическая нервная система играет ведущую роль в регуляции артериального давления (АД) и сердечной деятельности. Это осуществляется путем поддержания сосудистого тонуса, частоты и силы сокращения сердца, функционирования РААС, почек. Центры, расположенные в стволе головного мозга, осуществляют кратковременный и долгосрочный контроль функционирования сердца, кровеносных сосудов и многих других органов. При этом преобладают рефлекторные механизмы регуляции, позволяющие поддерживать динамическое постоянство организма.

Патогенез таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), возникновение и прогрессирование атеросклероза, связаны с симпатической гиперактивностью — состоянием нарушения гомеостаза. Выраженная гиперактивность, наблюдаемая, например, почти у 30 % пациентов с АГ, быстро приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка, аритмиям, прогрессирующему поражению почек, инсулинорезистентности тканей, обуславливающей, в свою очередь, дальнейшую стимуляцию инсулином СНС. Порочный круг быстро приводит к фатальному исходу.

Данный понятный и логичный патогенез АГ, установленный достаточно давно, привел к тому, что среди первых гипотензивных препаратов преобладали средства, блокирующие повышенную

симпатическую активность (симпатолитики). Не секрет, что классические препараты раувольфии долгое время использовались для лечения АГ именно из-за этого простого и объяснимого их действия на повышенное АД. Упор на гипотензивные препараты центрального симпатического действия привел к разработке множества лекарств с таким механизмом. В настоящее время углубленное изучение патогенеза АГ и другой кардиоваскулярной патологии привело к тому, что приоритет стал принадлежать совсем другим лекарствам с другими точками приложения, таким как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы и др. Тем не менее сейчас в применении некоторых центральных симпатолитиков, обладающих уникальным влиянием на факторы риска и метаболизм, наступила новая эра.

Установлено, что два вида рецепторов ответственны за регуляцию тонуса СНС в продолговатом мозге — α_2 -адренергические рецепторы и имидазолиновые рецепторы. Их стимуляция приводит к снижению АД и урежению ЧСС.

Существующие центральные препараты, блокирующие на «высоком» уровне повышенную симпатическую активность, можно разделить на три поколения.

Первое поколение представлено полученным из раувольфии алкалоидом резерпином и метилдофой. За счет дополнительного седативного эффекта резерпинсодержащие препараты долгое время считались средством выбора у пациентов с повышенной тревожностью и высоким эмоциональным фоном. Любимый пациентами адельфан — комбинация резерпина и триамтерена — до сих пор не исчез с аптечных полок, несмотря на появление целого спектра безопасных и эффективных гипотензивных препаратов. Для другого препарата — метилдофы — осталось только одно показание: гипертензия беременных, так как он не проникает через плацентарный барьер. Второе поколение включило в себя центральные агонисты α_2 -адренорецепторов — клонидин, гуанфацин, причем последний из них интересен только исторически. Для них характерны значительно выраженные побочные эффекты, регистрируемые

почти у половины пациентов: седация, сухость во рту, резкая гипотензия, кроме того, гипотензивный эффект непредсказуем и нестабилен, характерен синдром отмены. Криминальная слава клонидина перевела его в разряд редко используемых средств, что, в общем, справедливо. В международной практике клонидин применяется по очень ограниченному кругу показаний — при гипертоническом кризе, связанном с отменой симпатомиметиков, как адъювант в анальгетической терапии при онкологических заболеваниях, для диагностики феохромоцитомы.

Таким образом, первые два поколения, преимущественно влияющие на центральные α_2 -адренорецепторы, применяются достаточно редко и по специфическим показаниям. Их влияние на конечные точки не доказано в клинических исследованиях, а спектр нежелательных явлений столь велик, что все это вывело их из клинической практики.

Третье поколение симпатолитиков центрального действия представлено моксонидином (Моксогамма®) и рилменидином. Это два современных и интересных препарата, в отличие от первых поколений они высокоселективны в отношении имидазолиновых рецепторов, что вызывает подавление симпатической активности и последующее снижение периферического сопротивления в артериолах практически без изменения объема сердечного выброса и легочной гемодинамики.

Имидазолиновые рецепторы локализируются в ЦНС — в ядрах ретикулярной формации, ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга и периферически — в поджелудочной железе, в почках на мембранах митохондрий канальцевого эпителия, латеральном сетчатом ядре и в хромаффинной ткани надпочечников, жировой ткани, также обнаружены на мембранах тромбоцитов.

На данный момент установлено три подкласса имидазолиновых рецепторов: I1, I2 и не-I1I2-рецепторы. Именно I1-рецепторы преимущественно участвуют в регуляции сердечно-сосудистой системы и именно с их стимуляцией связывают многие положительные качества данных препаратов, такие как влияние на сопутствующие факторы риска — инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гипертрофию левого желудочка.

Моксонидин (Моксогамма®, «Верваг Фарма», Германия), в настоящее время является самым часто используемым гипотензивным препаратом центрального механизма действия. Это обусловлено не только его выраженным влиянием на АД, но и дополнительными метаболическими свойствами. Несмотря на то что он не входит в первую линию гипотензивных препаратов, имеется определенная категория пациентов, для которых моксонидин (Моксогамма®) является препаратом выбора.

Моксонидин (Моксогамма®) обладает высокой биодоступностью — около 90 %, пиковая кон-

центрация достигается в крови примерно через 1 ч приема. Несмотря на короткий период полувыведения (2,6 ч), гипотензивный эффект моксонидина (Моксогамма®) длится сутки за счет прочной связи с I1-рецепторами. В пищевые взаимодействия практически не вступает. Связь с белками плазмы слабая (5–7 %). Не метаболизируется в печени, почти 90 % принятой дозы выводится почками в неизменном виде. При почечной недостаточности может увеличиваться концентрация препарата в крови. Коррекция дозы необходима у пациентов с почечной недостаточностью, при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин препарат не рекомендуется использовать. Существенного изменения фармакокинетики у тучных и пожилых пациентов не отмечено.

Моксонидин (Моксогамма®) не вызывает привыкания, при длительном приеме почти не отмечено ускользание эффекта, а резкое прекращение приема не сопровождается развитием синдрома отмены и рикошетной гипертензии.

Среди побочных эффектов необходимо отметить, так же как и для других центральных препаратов, седацию и сухость во рту, однако они значительно реже встречаются и менее выражены. Ортостатические реакции при приеме моксонидина (Моксогамма®) не отмечены.

Начальная доза моксонидина (Моксогамма®) составляет 0,2 мг однократно утром, через 2 нед. дозу можно увеличить максимально до 0,6 мг/сут в два приема. Чем выше исходные цифры артериального давления, тем больше антигипертензивный эффект. Препарат хорошо комбинируется с другими гипотензивными средствами (гидрохлортиазидом, ингибиторами АПФ, антагонистами кальция и др.) с суммацией воздействия на АД, что позволяет достичь снижения АД при устойчивой гипертензии или снизить дозы препаратов в целях безопасности лечения.

Клинические и экспериментальные данные показали: за счет торможения СНС под воздействием моксонидина (Моксогамма®) происходит снижение уровня адреналина и активности ренина в плазме крови и, как следствие, снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), а при длительном лечении уменьшается резистивность и коронарных артерий с повышением коронарного резерва, увеличением толерантности к физической нагрузке. ОПСС снижается как в покое, так и при нагрузке, а минутный и ударный объемы сердца не изменяются. Моксонидин (Моксогамма®) обычно не влияет на ЧСС, однако способен подавлять эпизоды тахикардии. Важное свойство моксонидина (Моксогамма®) заключается в его способности предотвращать развитие и уменьшать существующую гипертрофию миокарда.

Воздействие моксонидина (Моксогамма®) на периферические имидазолиновые рецепторы также благоприятно для пациентов с АГ. Допол-

нительный гипотензивный эффект может быть обеспечен за счет стимуляции имидазолиновых рецепторов в почках и снижения реабсорбции натрия и воды, в надпочечниках — высвобождения катехоламинов из хромоаффинных клеток. В эксперименте показано, что применение моксонидина (Моксогамма®) уменьшает солевой аппетит и вызывает изменения питьевого поведения у обезвоженных крыс, что также может вносить вклад в системное гипотензивное действие.

Важной особенностью моксонидина (Моксогамма®), отличающей его от других гипотензивных препаратов, являются его метаболические эффекты. Воздействие на I1 -рецепторы в клетках Лангерганса поджелудочной железы приводит к увеличению секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой и усилению синтеза гликогена. При этом одновременно уменьшается инсулинорезистентность тканей. Кроме того, имидазолиновые I1 -рецепторы расположены на мембранах адипоцитов, стимуляция которых приводит к усилению липолиза.

Безопасность и эффективность моксонидина (Моксогамма®) хорошо изучена в клинической практике и эксперименте. Поиск в PubMed индексирует более 500 статей, в которых он упоминается, причем эти работы освещают более 100 клинических исследований и множество экспериментальных. Накоплен опыт применения моксонидина (Моксогамма®) у более чем 500 тыс. пациентов разных стран по различным показаниям, среди которых «чистая» артериальная гипертензия, АГ с метаболическим синдромом, АГ и климактерический синдром, гиперлипидемия, сердечная недостаточность и др. В клинике и эксперименте изучалось его влияние на функцию почек при норме и патологии, состояние тромбоцитов, пролиферацию эндотелия, возникновение и течение сахарного диабета, микроциркуляцию и т.д. Моксонидин (Моксогамма®) наряду с другими симпатолитиками является излюбленным объектом изучения в экспериментальных моделях артериальной гипертензии, атеросклероза, ожирения.

Необходимо отметить, что множество исследований проведено в нашей стране, в частности по применению моксонидина (Моксогамма®) при метаболическом синдроме, у пациентов со множеством факторов риска, в составе комбинированной терапии.

Среди предпочтительных сфер применения, обоснованных в клинических исследованиях, необходимо отметить в первую очередь АГ (в том числе в составе комбинированной терапии), метаболический синдром, сердечную недостаточность и ИБС. Рассмотрим данные показания и исследования подробнее.

Артериальная гипертензия. Моксонидин (Моксогамма®) в качестве гипотензивного средства изучался как в сравнении с плацебо, так и с дру-

гими препаратами, в частности с диуретиками, β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, антагонистами кальция и др., в составе комбинированной терапии.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании (M. Frei et al., 1998) производилось сравнение моксонидина (Моксогамма®) (0,4 мг/сут) и гидрохлортиазида (25 мг/сут) в виде монотерапии и комбинации между собой и плацебо в течение 8 нед. При применении в качестве монотерапии и моксонидин (Моксогамма®), и гидрохлортиазид были одинаково эффективны в плане снижения АД, при этом число ответивших на лечение в группе моксонидина (Моксогамма®) и гидрохлортиазида было сходным (70,0 и 70,3 % соответственно), а при комбинации количество пациентов с ответом достигало 87,8 % — достаточный хороший результат.

Сходные результаты эффективности получены в 4-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании моксонидина (Моксогамма®) в дозе 0,2–0,4 мг/сут (G. Lotti, 1993) и каптоприла в дозе 25–50 мг/сут. Была продемонстрирована идентичная антигипертензивная активность исследуемых препаратов и хорошая переносимость лечения.

Интересно другое исследование моксонидина (Моксогамма®) и ингибитора АПФ эналаприла (B.N. Prichard et al., 2002), применяемых в довольно больших дозах — 0,6 и 20 мг соответственно, по сравнению с плацебо. Было показано, что оба препарата хорошо переносились и эффективно снижали АД по данным суточного АД-мониторирования.

Сравнение моксонидина (Моксогамма®) с β -блокаторами атенололом и клонидином (J.L. Reid et al., 1993) показало практическое отсутствие у него синдрома отмены, в отличие от используемых препаратов сравнения. При этом, несмотря на то что моксонидин (Моксогамма®) не влиял на ЧСС в покое, он способствовал предотвращению избыточной тахикардии при нагрузке.

Применение моксонидина (Моксогамма®) у пожилых пациентов с устойчивой АГ (N.Y. Ann., 2006) привело не только к мягкому постепенному снижению АД, но и хорошо переносилось. Интересно то, что существенных различий в эффективности и числе побочных эффектов с более молодыми пациентами не отмечено.

Подобных исследований эффективности моксонидина (Моксогамма®) как гипотензивного средства различной продолжительности можно привести множество. Все они демонстрируют его сопоставимую с препаратами сравнения активность в отношении снижения АД, высокий процент эффективности (responsible), который увеличивается при комбинированной терапии, хорошую переносимость с малым количеством отказов от лечения и отсутствием синдрома от-

мены. Однако главная цель гипотензивной терапии — это не просто снижение АД, а влияние на конечные точки (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность), возможность предотвращать поражение органов-мишеней.

Несколько исследований продолжительностью 6–12 мес. показали, что моксонидин (Моксогамма®) значительно снижал гипертрофию левого желудочка по данным эхокардиографического исследования, при этом отмечено возрастание конечно-диастолического объема (и, следовательно, улучшалась диастолическая функция), фракция выброса практически не менялась. Степень изменений зависела от выраженности гипотензивного эффекта, продолжительности курса лечения.

Нефропротективный эффект демонстрируют несколько исследований. В первом из них у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа было показано, что моксонидин (Моксогамма®) вызывает достоверное снижение микроальбуминурии. Во втором (P. Krespi et al., 1998) применение моксонидина (Моксогамма®) в течение полугодия у пациентов с АГ и нефропатией способствовало снижению уровня микроальбуминурии, концентраций свободного тромбомодулина и ингибитора активатора плазминогена в крови.

Недавно опубликовано интересное экспериментальное исследование моксонидина (Моксогамма®), одного и в сочетании с симвастатином, у крыс, подвергшихся воздействию никотина как имитации курения (M.A. Nasr et al., 2010). Было установлено, что сочетанное применение привело к нивелированию никотин-индуцированного поражения почек, уменьшению оксидативного стресса.

Как уже упоминалось, важный аспект применения моксонидина (Моксогамма®) — это его назначение при сочетании артериальной гипертензии и метаболического синдрома.

С каждым годом растет количество пациентов, у которых повышение АД сочетается с ожирением, гиперлипидемиями, нарушением толерантности к углеводам или сахарным диабетом. В связи с этим возрастают требования к используемому лечению, которое как минимум должно быть метаболически нейтральным, а в идеале должно оказывать эффект на сопутствующие факторы риска.

Множество экспериментальных работ показали, что лечение моксонидином (Моксогамма®) вызвало улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину (P. Ernsberger et al., 1999). A. Naenni et al. (1999) в клинике также продемонстрировали повышение чувствительности тканей к инсулину у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам.

В другое клиническое исследование (H. Lithell, 1998) были включены пациенты с мягкой АГ и ожирением. После «отмывочного» периода пациенты были рандомизированы для получения плацебо или моксонидина (Моксогамма®) (0,2 мг

2 раза/сут). Среди методов исследования использовалось определение чувствительности к инсулину, суточное АД-мониторирование, глюкозотолерантный тест. Лечение хорошо переносилось, отказов от приема препарата не отмечено. Помимо достоверного гипотензивного эффекта моксонидин (Моксогамма®) повышал индекс инсулиновой чувствительности в среднем на 11 %. В группе плацебо эти показатели оставались неизменными.

Имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют, что посредством воздействия на имидазолиновые I1-рецепторы в печени моксонидин (Моксогамма®) тормозит синтез и секрецию триглицеридов печени более чем на 75 % от исходного (R.A. Velliquette et al., 2006). Хотя столь выраженное воздействие на липидный обмен в клинических исследованиях пока не подтверждено, потенциально моксонидин (Моксогамма®) может быть полезен пациентам с ожирением и гиперлипидемией.

Таким образом, благоприятное влияние моксонидина (Моксогамма®) на компоненты нарушенного метаболизма у пациентов с АГ может, объединив различные эффекты, предоставить дополнительную выгоду при лечении.

Действие моксонидина (Моксогамма®) на ОПСС, повышенный симпатический тонус предполагает его положительное влияние при сердечной недостаточности. Существуют несколько небольших исследований у пациентов с СН, в которых моксонидин (Моксогамма®) назначался в дополнение к стандартной терапии. При этом моксонидин (Моксогамма®) урежал ЧСС, снижал АД и ОПСС и уменьшал клинические проявления СН. Однако в специально запланированном многоцентровом международном исследовании MOXCON, включавшем около 2000 пациентов с СН, моксонидин (Моксогамма®) не только не улучшал общий прогноз, но и ассоциировался с возрастанием риска внезапной смерти и прогрессированием сердечной недостаточности, что послужило основанием для досрочного прекращения исследования. Неудача данного исследования может быть связана с особенностью дизайна (использование высокой дозы, особая пролонгированная форма, подбор пациентов). Тем не менее дальнейшие исследования, возможно, смогут дать объективную оценку действия моксонидина (Моксогамма®) при СН.

Итак, моксонидин, находящийся в клинической практике более 20 лет, представленный на украинском рынке в том числе препаратом Моксогамма®, обладает целым спектром качеств, позволяющих использовать его по разнообразным показаниям. К нему не утрачивается интерес как в эксперименте, так и в клинике, что свидетельствует о дальнейших перспективах его применения.

Список литературы

1. Ann N.Y. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2005 Oct. — 30(5). — 433-7.
2. Frei M., Kuster L., Gardosch von Krosigk P.P., Koch H.F., Kuppers H. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — 24 Suppl. 1. — S25-8.
3. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // *J. Hypertens. Suppl.* — 1999 Aug. — 17(3). — S29-35.
4. Hausberg M., Tokmak F., Pavenstadt H., Kramer B.K., Rump L.C. Effects of moxonidine on sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease // *J. Hypertens.* — 2010 Jul 14.
5. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., Triposkiadis P., Tsoukala C., Kyriaki D., Votteas V., Kyriakidis M. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1998 Oct. — 12(5). — 463-7.
6. Lithell H.O. Insulin resistance and diabetes in the context of treatment of hypertension // *Blood Press.* — 1998. — Suppl 3. — 28-31.
7. Lotti G., Gianrossi R. Moxonidine vs. captopril in minor to intermediate hypertension. Double-blind study of effectiveness and tolerance // *Fortschr. Med.* — 1993 Sep 30. — 111(27). — 429-32.
8. Masajtis-Zagajewska A., Majer J., Nowicki M. Effect of moxonidine and amlodipine on serum YKL-40, plasma lipids and insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive patients — a randomized, crossover trial // *Hypertension Research.* — 2010 April. — 33. — 348-353. doi:10.1038/hr.2010.6
9. Nasr M.A., El-Gowilly S.M., El-Mas M.M. Comparable renovascular protective effects of moxonidine and simvastatin in rats exposed to cigarette smoke // *Vascul. Pharmacol.* — 2010 Jul-Aug. — 53(1-2). — 53-60. Epub 2010 Mar 27.
10. Prichard B.N., Jager B.A., Luszbek J.H., Kuster L.J., Verboom C.N., Hughes P.R., Sauermann W., Kuppers H.E. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension // *Blood Press.* — 2002. — 11(3). — 166-72.
11. Reid J.L., Panfilov V., MacPhee G., Elliott H.L. Clinical pharmacology of drugs acting on imidazoline and adrenergic receptors. Studies with clonidine, moxonidine, rilmenidine, and atenolol // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1995 Jul 12. — 763. — 673-8.
12. Velliquette R.A., Kossover R., Previs S.F., Ernsberger P. Lipid-lowering actions of imidazoline antihypertensive agents in metabolic syndrome X // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 2006 Jan. — 372(4). — 300-12. Epub 2006 Jan 17.
13. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Агонисты имидазолиновых рецепторов: применение в клинической практике // *Фарматека.* — 2002. — № 7/8. — С. 42-47.
14. Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Имидазолиновые рецепторы центральной нервной системы и регуляция кровообращения // *Consilium Medicum.* — 2002. — Т. 8, № 4.
15. Чазова И.Е. Агонисты имидазолиновых рецепторов — препараты первого ряда в лечении артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия.* — 2002. — Т. 8, № 4.
16. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Жукова В.А. Метаболический синдром у женщин в постменопаузе: сравнительная оценка влияния моксонидина и метопролола на уровень артериального давления и инсулинорезистентность // *Обзоры клинической кардиологии: международный медицинский бюллетень.* — 2006. — 4. — 30-37.

Впервые опубликовано
в «Русском медицинском журнале», № 18, 2010

Получено 13.02.13 □