

КОСАРЕВ В.В., БАБАНОВ С.А.

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Россия

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: МЕСТО АГОНИСТОВ I1 ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Проблема ожирения находится в центре внимания современной медицины и здравоохранения. Каждый четвертый житель планеты (около 1,7 млрд) имеет избыточную массу тела или ожирение. За последние 10 лет количество больных ожирением выросло на 75 %, и этот рост продолжается. Прогнозируется, что к 2025 г. от ожирения будут страдать уже 40 % мужчин и 50 % женщин. На взаимосвязь ожирения с повышенным риском развития сахарного диабета (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) многие ученые обратили внимание еще в середине XX в.

В настоящее время ожирение рассматривается прежде всего как метаболический синдром (МС) (впервые описан в 1988 г. G. Reaven [1]) — сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений, признаваемый в настоящее время экспертами ВОЗ в качестве пандемии XXI века [2–4]. В последующем для обозначения подобной взаимосвязи было предложено много терминов: «полиметаболический синдром», «метаболический трисиндром», «синдром избытия», «смертельный квартет», «синдром X», «метаболический сосудистый синдром». Основными симптомами МС являются абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), СД 2-го типа, ранний атеросклероз/ИБС, нарушение гемостаза, гиперурикемия и подагра, микроальбуминурия, гиперандрогения [5]. Сегодня существует несколько групп диагностических критериев МС.

Отличительной чертой критериев ВОЗ для диагностики МС является обязательное наличие инсулинорезистентности. Оно устанавливается на основании выявления либо повышения уровня глюкозы в крови натощак, либо нарушения толерантности к глюкозе, либо нарушения транспорта глюкозы в ткани при проведении гиперинсулинового клэмп-теста.

Кроме выявления инсулинорезистентности, для диагностики МС по критериям ВОЗ необходимо наличие 2 или более признаков из следующих:

— АГ (повышение артериального давления (АД) до 140/90 мм рт.ст. и выше и/или прием антигипертензивных лекарственных препаратов) и повышение уровня триглицеридов в плазме крови более чем на 1,7 ммоль/л (150 мг/дл);

— снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) менее чем на 0,9 ммоль/л (35 мг/дл) у мужчин или на 1,0 ммоль/л (39 мг/дл) у женщин;

— индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> или отношение окружности талии к окружности бедер более 0,9 у мужчин и более 0,85 — у женщин;

— экскреция альбумина с мочой более 20 мкг/мин или отношение альбумина к креатинину — более 30.

Для диагностики МС по критериям ВОЗ нужны, помимо клинического обследования, дополнительные специальные исследования состояния углеводного обмена, что затрудняет их широкое использование в практической медицине. Критерии, рекомендованные АТР III, являются наиболее адаптированными к клинической практике. Они разработаны экспертами Национального института здоровья США. АТР III (the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III) — это комиссия по лечению атеросклероза у взрослых, действующая в рамках национальной программы. Согласно классификации АТР III, МС диагностируется при наличии любых 3 и более из 5 симптомов [5] (табл. 1).

Следовательно, минимально необходимый план обследования больного включает: измерение АД, окружности талии и биохимический анализ крови (триглицериды, ХС ЛПВП, глюкоза). Согласно данным критериям для диагностики МС нет необходимости документировать инсулинорезистентность, хотя она будет иметь место у подавляющего большинства лиц с критериями МС по АТР III [5].

### Патогенез

Ключевыми звеньями патогенеза МС являются первичная инсулинорезистентность и компенса-

© Косарев В.В., Бабанов С.А., 2013

© «Почки», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

торная гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность — это снижение биологических эффектов эндогенного или экзогенного инсулина. Компенсаторная гиперинсулинемия позволяет вначале поддерживать углеводный обмен в норме, но в то же время способствует развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, которые приводят в итоге к развитию СД 2-го типа и ССЗ. Частота и выраженность инсулинорезистентности при ожирении возрастают при увеличении общей жировой массы тела, особенно в висцеральной области.

Механизмы развития инсулинорезистентности и абдоминального ожирения обусловлены взаимодействием ряда факторов: генетического, полового, возрастного, гормональных. Определенное значение в развитии резистентности к инсулину имеет генетическая предрасположенность, которая проявляется под воздействием соответствующих факторов внешней среды: высококалорийного питания с избыточным потреблением жиров и низкой физической активности. Гормональные нарушения, приводящие к инсулинорезистентности, выражаются в гиперсекреции кортиколиберина, нарушении импульсной секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), изменении чувствительности гипофиза и гипоталамуса к супермалым дозам кортикотропина и дексаметазона, повышенной продукции кортизола. Эти изменения приводят к снижению секреции гормона роста и половых стероидов [5, 6].

### Лечение

Основной целью лечения больных с МС является максимальное снижение общего риска ССЗ и смертности. Этого можно достичь, решив следующие задачи: коррекция массы тела, влияние на инсулинорезистентность, нормализация уровня АД, восстановление углеводного и жирового обмена [3, 5, 7].

Диетотерапия занимает одно из ведущих мест в терапии МС. Ее основные принципы основаны на ограничении суточного количества потребляемых калорий. Расчет исходной калорийности суточного рациона производится по формулам:

- 1) для женщин:
  - 18–30 лет:  $(0,0621 \cdot \text{вес (кг)} + 2,0357) \cdot 240$  (ккал);
  - 31–60 лет:  $(0,0342 \cdot \text{вес (кг)} + 3,5377) \cdot 240$  (ккал);

- более 60 лет:  $(0,0377 \cdot \text{вес (кг)} + 2,7545) \cdot 240$  (ккал);
- 2) для мужчин:
  - 18–30 лет:  $(0,0630 \cdot \text{вес (кг)} + 2,8957) \cdot 240$  (ккал);
  - 31–60 лет:  $(0,0484 \cdot \text{вес (кг)} + 3,6534) \cdot 240$  (ккал);
  - более 60 лет:  $(0,0491 \cdot \text{вес (кг)} + 2,4587) \cdot 240$  (ккал).

Для учета физической активности полученный показатель умножают на 1,0 при низкой физической активности, на 1,3 — при умеренной, на 1,5 — при высокой. При рекомендации ограничения калорийности питания рассчитанную суточную калорийность уменьшают на 600 ккал, или на 20 %, однако при этом она не должна быть менее 1200 ккал/сут.

Потребление жиров должно составлять 25–30 % от общей калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров — не более 8–10 %. Предпочтение отдается растительным жирам. Источником насыщенных жиров являются продукты животного происхождения.

За счет углеводов должно обеспечиваться 55–60 % суточной энергетической потребности организма. Основу рациона должны составлять продукты, содержащие неусвояемые и медленно усвояемые углеводы: овощи, фрукты, ягоды, бобовые, изделия из муки грубого помола, крупы. Овощи должны употребляться 3–4 раза в день, фрукты — не менее 2–3 раз в день.

Суточная потребность в белках составляет в среднем 1,5 г на 1 кг массы тела. За счет белков должно обеспечиваться 15 % энергетических потребностей организма.

Не менее важным направлением лечения МС является повышение физической активности. Наиболее эффективны умеренные физические нагрузки: бег, плавание, езда на велосипеде, занятия лечебной физкультурой, лыжи. Самым же простым, доступным и эффективным видом физической нагрузки является регулярная ходьба по 30–40 мин в день 4–5 раз/нед.

Важное место в лекарственной терапии МС занимают препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину, гиполипидемические и антигипертензивные средства [2, 3, 5, 7]. Наиболее эффективным средством для уменьшения инсулинорезистентности в настоящее время является метформин. Статины и секвестранты желчных кислот действенны в снижении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

**Таблица 1. Критерии метаболического синдрома, рекомендованные ATP III**

Факторы риска	Диагностические критерии
Абдоминальное ожирение (окружность талии)	Мужчины > 102 см Женщины > 88 см
Триглицериды	> 150 мг/дл (> 1,69 ммоль/л)
ХС ЛПВП	Мужчины < 40 мг/дл (< 1,04 ммоль/л) Женщины < 50 мг/дл (< 1,29 ммоль /л)
АД	> 130/85 мм рт.ст.
Уровень глюкозы натощак	> 100 мг/дл (> 6,1 ммоль/л)

Статины обеспечивают гипохолестеринемическое действие за счет усиления элиминации ЛПНП и уменьшения синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Эти препараты лишь умеренно вызывают снижение уровня триглицеридов и повышение уровня ЛПВП. Секвестранты желчных кислот связывают жирные кислоты в просвете кишечника с предотвращением их реабсорбции, что сопровождается усилением утилизации холестерина в печени. Фибраты и никотиновая кислота вызывают снижение уровня триглицеридов и повышение уровня ХС ЛПВП. Фибраты усиливают действие липопротеиновой липазы, катаболизм ЛПОНП и ускоряют переход холестерина в ЛПВП. Эти препараты усиливают также выделение холестерина с желчью [3, 7].

С учетом того, что одним из важнейших клинических проявлений МС, требующих терапевтической коррекции, является АГ, огромное внимание уделяется выбору рациональной антигипертензивной терапии у пациента с МС. При этом большое значение придается влиянию антигипертензивных препаратов на состояние углеводного и липидного обмена у пациентов с МС. С целью коррекции АГ используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II,  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальция (дигидропиридиновые, недигидропиридиновые), а также агонисты имидазолиновых рецепторов, относящиеся к III поколению симпатолитиков.

В настоящее время в лечении АГ при МС все большее место занимают агонисты имидазолиновых рецепторов — препараты центрального механизма действия. Наиболее известным представителем этой группы лекарственных препаратов является моксонидин — Моксогамма® («Верваг Фарма», Германия). Данный препарат обладает оптимальным профилем эффективности и безопасности. Моксогамма® (моксонидин) является единственным антигипертензивным препаратом, в инструкции по применению которого указана его способность повышать чувствительность к инсулину и улучшать показатели углеводного и липидного обмена.

В настоящее время установлено, что существует 3 типа имидазолиновых рецепторов:

— I1-рецепторы отвечают за снижение гиперактивности симпатической нервной системы и контроль АД;

— I2-рецепторы — за регуляцию высвобождения норадреналина и адреналина;

— I3-рецепторы регулируют секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы.

Механизм положительного влияния Моксогаммы на углеводный обмен определяется также тем, что препарат увеличивает экспрессию  $\beta$ -субъединиц рецептора инсулина и белка IRS-1 в тканях экспериментальных моделей, что со-

провождается активированием сигнальных путей инсулина в скелетных мышцах и печени. Моксогамма® модулирует все 3 типа имидазолиновых рецепторов, оказывая, таким образом, комплексное действие на уровень АД и метаболический профиль.

## Клиническая фармакокинетика и фармакодинамика

Моксогамма® селективно связывает центральные имидазолиновые рецепторы (I1), отвечающие за тонический и рефлекторный контроль над симпатической нервной системой (локализованы в вентролатеральном отделе продолговатого мозга). Является агонистом пре- и постсинаптических  $\alpha$ 2-адренорецепторов.

Быстро и практически полностью абсорбируется в ЖКТ. Абсолютная биодоступность — 88 %.  $C_{max}$  (1,3–2,0 мг/л) достигается в течение 1 ч. Связывание с белками плазмы — 5,8–7,9 %, средний объем распределения — 1,4–3 л/кг. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Около 10 % превращается в 2 метаболита с низкой специфической активностью. Среднее  $T_{1/2}$  плазмы — 2–3 ч. Общий Cl составляет 0,77 л/кг, почечный — 67 %. Почками выводится на 90 % (70 % — в неизменном виде, 20 % — в виде метаболитов). Интервал между достижением  $C_{max}$  и выраженным снижением АД составляет 2–4 ч. Однократный прием внутрь приводит к падению АД в покое в среднем на 10 %, при нагрузке — на 7,7 %. Продолжительность действия — более 12 ч (медленно выводится из ЦНС и на длительное время уменьшает концентрацию адреналина в плазме). При курсовом приеме в дозе 0,2 мг 1–2 р/сут снижает систолическое АД (САД) на 27–29 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) — на 15–19 мм рт.ст. Уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка, нивелирует признаки миокардиального фиброза, микроартериопатии, нормализует капиллярное кровоснабжение миокарда. Снижает ОПСС, легочное сосудистое сопротивление, содержание в крови ренина и ангиотензина II, адреналина и норадреналина в покое и при нагрузке, предсердного натрийуретического фактора (при нагрузке), альдостерона. Уменьшает резистентность тканей к инсулину, стимулирует высвобождение гормона роста [3].

## Доказанная эффективность

Способность моксонидина повышать чувствительность к инсулину была показана как в экспериментальных работах [8, 9], так и в ряде клинических исследований, например в исследовании А. Haenni и Н. Lithell [10]. В него были включены 77 пациентов с «мягкой» АГ и ИМТ более 27 кг/м<sup>2</sup>. Период назначения плацебо в течение 1–3 нед. предшествовал периоду активного лечения — 8–9 нед. Пациенты двойным слепым методом получали либо плацебо, либо моксонидин (0,2 мг

2 р/сут). Обследования проводили перед началом исследования и после 8 нед. терапии моксонидином/плацебо. Исследование завершили 72 пациента. Серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. Уровень инфузии глюкозы (ИГ) и индекс чувствительности к инсулину (ИЧИ) повысились у пациентов, получавших моксонидин, на 10 и 11 % соответственно. В группе плацебо они оставались неизменными. В подгруппе пациентов с инсулинорезистентностью (при ИЧИ менее 3,6) уровни ИГ и ИЧИ на фоне назначения моксонидина возросли на 21 %. В группе моксонидина среднее САД, по данным суточного мониторинга, снизилось со 148,7 до 144,3 мм рт.ст., ДАД — с 89,0 до 85,5 мм рт.ст. В группе плацебо уровень САД исходно составлял 148,2 мм рт.ст. и оставался неизменным в течение всего периода наблюдения, а уровень ДАД даже повысился — с 87,2 до 88,4 мм рт.ст.

Результаты исследования ALMAZ [11] показали, что САД и ДАД снижались на фоне назначения и моксонидина, и метформина. В группе моксонидина САД достигло  $137,0 \pm 14,8$  мм рт.ст. (при исходном  $143,0 \pm 7,9$  мм рт.ст.), ДАД —  $83,0 \pm 8,6$  мм рт.ст. (при исходном  $86,0 \pm 7,3$  мм рт.ст.); на фоне приема метформина —  $136,0 \pm 14,9$  мм рт.ст. (при исходном  $141,0 \pm 7,9$  мм рт.ст.) и  $82,0 \pm 9,6$  мм рт.ст. (при исходном  $85,0 \pm 6,7$  мм рт.ст.) соответственно. Разницы между двумя лекарственными режимами по влиянию на АД не было. ИМТ достоверно снижался как при назначении моксонидина (с  $33,6 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup> до  $33,0 \pm 4,42$  кг/м<sup>2</sup>), так и на фоне лечения метформином (с  $34,30 \pm 6,24$  кг/м<sup>2</sup> до  $33,3 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup>). При этом более выраженное снижение данного показателя отмечено при назначении последнего.

Доказана антигипертензивная эффективность моксонидина у пациентов с ожирением и неконтролируемой АГ [12] (в исследовании приняли участие 25 центров первичной медицинской помощи). Через 6 мес. лечения моксонидином САД и ДАД в среднем снизились на 23,0 и 12,9 мм рт.ст. соответственно. Исходные САД и ДАД составляли  $158,5 \pm 10,6$  мм рт.ст. и  $95,1 \pm 9$  мм рт.ст. соответственно, а в конце исследования —  $135,5 \pm 11,6$  мм рт.ст. и  $82,2 \pm 5,8$  мм рт.ст. У пациентов с ожирением и исходной гиперfiltrацией отмечено достоверное снижение клиренса креатинина ( $143,6 \pm 31,0$  по сравнению с  $128,2 \pm 27,9$ ;  $p < 0,0001$ ), в то время как у пациентов с нормальным функциональным состоянием почек или небольшой гипоfiltrацией какие-либо достоверные отличия отсутствовали ( $81,9 \pm 18,9$  по сравнению с  $80,9 \pm 17,5$ ). На протяжении всего исследования было зарегистрировано всего 8 легких побочных эффектов у 7 пациентов.

Антигипертензивная эффективность моксонидина и комбинации моксонидина с ирбесартаном доказана в исследовании, проведенном G. Derosa

et al. [13]. В 1-ю группу были включены 49 пациентов, которые получали моксонидин 0,2 мг 2 р/сут (М 0,4). Во 2-ю группу вошли 48 пациентов, которые получали комбинацию моксонидина 0,2 мг и ирбесартана 150 мг. Исходные характеристики обеих исследуемых групп не различались. По немедицинским причинам во 2-й фазе исследования выбыло 5 пациентов. Приверженность к терапии оставшихся пациентов составила 95 %. Терапия М 0,4 ассоциировалась с достоверным снижением АД относительно исходного уровня, других достоверных изменений в этой группе не отмечено. Через 6 мес. в группе М 0,4 отмечено достоверное снижение уровня глюкозы и инсулина в плазме натощак (FPG и FPI), HbA1c, HOMA-S и TG, при этом уровень ХС ЛПВП достоверно повышался. Во 2-й группе М 0,2 + I не отмечено достоверных изменений этих параметров. Изменения уровня инсулина в плазме натощак и чувствительность к инсулину в группе М 0,4 были существенно более выраженными, чем в группе комбинированной терапии.

Одним из важнейших клинических исследований, оценивших эффективность и место агонистов имидазолиновых рецепторов (моксонидина) в составе комбинированной терапии АГ и МС, явилось MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population) — крупнейшее многоцентровое международное исследование, в котором принимали участие Австралия, Бахрейн/Катар, Чешская Республика, Гонконг, Венгрия, Кувейт, Ливан, Малайзия, Россия, Саудовская Аравия, Объединенные Арабские Эмираты. Общее число пациентов, включенных в исследование, составило 5864, со стороны России — 272 из таких городов, как Москва (РКНПК, ЭНЦ), Пермь, Краснодар, Челябинск, Воронеж, Нижний Новгород, Ростов-на-Дону, Казань. Также в исследовании участвовали пациенты из Минска (Республика Беларусь). При оценке результатов MERSY в России установлено, что моксонидин продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у больных с АГ и МС. Лечение моксонидином в виде моно- и комбинированной терапии позволило достичь целевого уровня АД у 49 % больных. За 6 мес. терапии моксонидином улучшились показатели липидного и углеводного обмена. За время наблюдения в целом по группе масса тела уменьшилась на 3,6 кг, окружность талии — на 3,4 см. В биохимическом анализе крови достоверно снизились величина глюкозы натощак — с 6,8 до 5,7 ммоль/л, общий ХС — с 6,2 до 5,1 ммоль/л, а уровень ХС ЛПВП повысился с 1,15 до 1,31 ммоль/л. Изменения ХС ЛПНП с 4,0 до 3,2 ммоль/л, триглицеридов — с 2,3 до 1,7 ммоль/л и креатинина не достигли достоверности. Улучшение показателей углеводного и липидного обмена в исследовании MERSY может быть связано как с немедикаментозными методами лечения, так и

с применением моксонидина, который способен снижать инсулинорезистентность [14]. Лечение моксонидином в виде моно- и комбинированной терапии характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой развития побочных реакций вследствие приема препарата.

Роль моксонидина в комбинированной антигипертензивной терапии пациентов с МС доказана также исследованием В.И. Подзолкова, А.Е. Брагиной, Е.А. Гладышевой [15]. В открытое проспективное 24-недельное исследование был включен 51 пациент с МС. Через 10–14 дней приема комбинации индапамида ретард и иАПФ в среднетерапевтических дозировках целевые уровни АД были достигнуты у 25,5 % пациентов: в 1-й группе — у 8 (26,6 %) больных, во 2-й группе — у 5 (23,8 %). В 74,5 % случаев в качестве 3-го препарата к терапии был добавлен моксонидин в дозе 200 мг/сут. К 24-й нед. наблюдения у 90 % пациентов были достигнуты целевые уровни АД. В обеих группах к 24-й нед. была выявлена достоверная положительная динамика параметров СМАД. Через 12 нед. наблюдения на фоне комбинированной терапии, включавшей моксонидин, зафиксировано достоверное снижение большинства параметров СМАД. Отсутствовала достоверная динамика показателя вариабельности ДАД как в дневном, так и в ночном интервале мониторинга. Результаты СМАД, проведенного через 24 нед. лечения, свидетельствуют о стойком антигипертензивном эффекте комбинированной терапии, включающей моксонидин. Аналогичные данные получены в ходе многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования TOPIC [16].

Роль моксонидина в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных СД 2-го типа, ассоциированным с АГ, доказана также в исследованиях, проведенных Т.Ю. Демидовой, А.С. Аметовым, Л.В. Смагиной [17]. Авторами проведено динамическое наблюдение и лечение 30 больных АГ, характеризующейся стойким повышением АД, требующим постоянной гипотензивной терапии и ассоциированным с СД 2-го типа. Пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) составлял  $7,41 \pm 1,25$  %. Исходное среднее по группе САД составило  $159,8 \pm 6,2$  мм рт.ст., ДАД —  $93,40 \pm 5,47$  мм рт.ст. Исследование завершили 28 пациентов. У большинства пациентов (71,45 %) хороший гипотензивный эффект был достигнут при приеме 0,4 мг моксонидина 1 р/сут; 14,38 % пациентов получали моксонидин в суточной дозе 0,2 мг. В 14,38 % случаев в связи с недостаточным гипотензивным эффектом потребовалось увеличение дозы препарата до 0,6 мг/сут. Через 16 нед. терапии моксонидином достоверно снизился уровень гликемии нато-

щак — с  $7,51 \pm 1,52$  ммоль/л до  $6,82 \pm 0,69$  ммоль/л ( $D = -0,69$ ;  $p < 0,05$ ), а также постпрандиальный уровень гликемии — с  $9,60 \pm 1,68$  ммоль/л до  $9,20 \pm 1,38$  ммоль/л ( $D = -0,4$ ;  $p > 0,05$ ). Уровень гликозилированного гемоглобина достоверно снизился на 9,8 % — с  $7,41 \pm 1,25$  % исходно до  $6,68 \pm 0,77$  % к концу терапии ( $DNbA1c = -0,73$ ;  $p < 0,02$ ).

В исследовании AVES (гг. Екатеринбург, Челябинск, Казань, Краснодар, Красноярск, Тюмень, Новосибирск, Волгоград, Ижевск, Ростов-на-Дону, Нижний Новгород, Воронеж, Ленинградская обл.) доказаны антигипертензивная эффективность и безопасность применения моксонидина при лечении неосложненного гипертонического криза [18].

Противопоказаниями к приему моксонидина являются гиперчувствительность, синдром слабости синусового узла, нарушение синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости II–III степени, брадикардия менее 50 уд/мин, тяжелые нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность (III и IV функциональный класс по NYHA), ангионевротический отек в анамнезе, нестабильная стенокардия, выраженные нарушения функции печени и/или почек, нарушения периферического кровообращения, болезнь Паркинсона, депрессивные состояния, эпилепсия, глаукома. Побочные эффекты при приеме моксонидина незначительны: сухость во рту, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, нарушение сна, ортостатическая гипотензия, периферические отеки.

## Взаимодействие

Моксонидин усиливает (взаимно) эффект других гипотензивных препаратов и депримирующих средств (алкоголь, анксиолитики, барбитураты, нейролептики). При необходимости отмены одновременно принимаемых  $\beta$ -адреноблокаторов моксонидин сначала отменяют  $\beta$ -адреноблокаторы и только через несколько дней — моксонидин. Во время лечения исключается употребление алкоголя, т.к. этанол усиливает (взаимно) депримирующий эффект. Не рекомендуется (особенно в начале лечения) работа с механизмами, требующая повышенного внимания и быстроты реакции.

Таким образом, один из наиболее качественных препаратов моксонидина — Моксогамма® производства компании «Верваг Фарма», Германия. Моксогамма® — агонист II имидазолиновых рецепторов — является препаратом выбора в терапии АГ, ассоциированной с МС, как препарат, не только снижающий АД, но и обладающий доказанным корригирующим действием в отношении метаболических нарушений. Препарат оптимален также с позиций фармакоэкономического анализа, обладает оптимальным соотношением стоимости и эффективности. Моксогамма® может использоваться как в составе комплексной терапии, так

и в виде монотерапии и в комбинации с другими лекарственными средствами. Все это определяет широкое использование препарата Моксогамма® в кардиологической и терапевтической практике при лечении АГ, ассоциированной с МС.

### Список литературы

1. Reaven G. // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37(12). — P. 1595-607.
2. Крюков Н.Н., Качковский М.А. *Справочник терапевта*. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2011. — 446 с.
3. Косарев В.В., Бабанов С.А. *Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях*. — Самара: Офорт, 2010. — 140 с.
4. Кузьмина О.Ю. *Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями: Автореф. дис... канд. мед. наук*. — Самара, 2009. — 25 с.
5. Вербовой А.Ф. *Метаболический синдром: Научно-практическое пособие*. — Самара: Волга-Бизнес, 2010. — 98 с.
6. Kannel W.B., Dawler T.R., Mac Gee D.L. *Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study* // *Circulation*. — 1985. — Vol. 61. — P. 1179-1182.
7. Косарев В.В., Бабанов С.А. *Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия*. — М.: Вузовский учебник: Инфра-М, 2012. — 252 с.
8. Ernsberger P., Ishizuka T., Liu S. et al. // *J. Pharmac. Exp. Therap.* — 1999. — Vol. 288. — P. 139-147.
9. Freidman J.E., Ishizuka T., Liu S. // *Blood pressure*. — 1998. — Vol. 7(suppl. 3). — P. 32-39.
10. Haenni A., Lithell H. // *J. Hypertension*. — 1999. — Vol. 17(suppl. 3). — P. 29-39.
11. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ)* // *Системные гипертензии*. — 2006. — № 2.
12. Abell J., Leal M. et al. *Антигипертензивная эффективность моксонидина у пациентов с ожирением и неконтролируемой артериальной гипертензией* // *Системные гипертензии*. — 2008. — № 2.
13. Derosa G., Arrigo F.G. et al. *Метаболические и антигипертензивные эффекты моксонидина и комбинации моксонидина с*

ирбесартаном у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и умеренной гипертензией: последовательное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование // *Системные гипертензии*. — 2009. — № 1.

14. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Ратова Л.Г. и др. *Место агонистов имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии: результаты исследования MERSY в России* // *Системные гипертензии*. — 2009. — № 3.

15. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Гладышева Е.А. *Роль моксонидина в комбинированной антигипертензивной терапии пациентов с метаболическим синдромом* // *Системные гипертензии*. — 2008. — № 4.

16. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. *Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе* // *Кардиология*. — 2002. — № 11. — С. 32-35.

17. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Смагина Л.В. *Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с артериальной гипертензией* // *Артериальная гипертензия*. — 2004. — № 2.

18. Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. *от участников исследования AVES. Оценка антигипертензивной эффективности и безопасности моксонидина при лечении неосложненного гипертонического криза* // *Системные гипертензии*. — 2011. — № 4.

19. Кузьмина О.Ю., Лотков В. С. *Эпидемиология метаболического синдрома в клинике профессиональных болезней* // *Известия Самарского научного центра РАН*. — Самара, 2008. — Т. 2. — С. 75-79.

20. *Клиническая фармакология* / Под ред. В.Г. Кукеса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1056 с.

21. Оковитый С.В., Гайворонская В.В., Куликов А.Н., Шулепин С.Н. *Клиническая фармакология. Избранные лекции*. — М.: ГЭОТАР, 2009.

Впервые опубликовано  
в «Русском медицинском журнале», № 33, 2012  
Получено 20.05.13 □