

Антигипертензивные препараты симпатолитического действия. Современный взгляд

Е.И. Баранова, О.О. Большакова. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра факультетской терапии имени Г.Ф. Ланга.

Резюме

Статья посвящена краткому обзору сведений, касающихся сравнительной эффективности и показаний к применению основных препаратов центрального действия у больных артериальной гипертензией. Приводятся также собственные данные, полученные при изучении эффективности моксонидина у женщин в постменопаузе с гипертонической болезнью и ожирением.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, метаболический синдром, антигипертензивные препараты центрального действия.

Centrally acting antihypertensive drugs

E.I. Baranova, O.O. Bolshakova.

Pavlov State Medical University, St.Petersburg

Resume

The article deals with the overview of different classes of antihypertensive centrally acting drugs. Author's own experience concerning the use of moxonidine in postmenopausal hypertensive obese women is also provided.

Key words: essential hypertension, metabolic syndrome, centrally acting antihypertensive drugs.

Антигипертензивные препараты центрального действия применяются в клинической практике более 40 лет. Это вполне закономерно, так как нарушения в центральной нервной системе играют ключевую роль в патогенезе гипертонической болезни (ГБ). Одним из ведущих механизмов повышения артериального давления (АД) и прогностически неблагоприятным признаком при артериальной гипертензии (АГ) является гиперактивность симпатической нервной системы. Гиперсимпатикотония вызывает тахикардию (предиктор снижения продолжительности жизни), увеличение сердечного выброса, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, констрикцию артерий, в том числе почечных, задержку натрия и жидкости, гипертрофию миокарда, дисфункцию эндотелия, инсулинорезистентность и активацию тромбоцитов [13].

Попытки уменьшить гиперактивацию симпатической нервной системы у больных с АГ предпринимались давно. Одними из первых препаратов, использовавшихся с этой целью, были алкалоиды раувольфии, блокирующие механизм захвата и депонирования катехоламинов в пресинаптических терминалях нейронов. Однако в настоящее время эти препараты не рекомендуются использовать для длительного применения из-за большого количества нежелательных реакций и плохой переносимости. В месте с тем, в клинической практике еще необоснованно часто используются комбинированные препараты, в состав которых входит алкалоид раувольфии – резерпин (адельфан, трирезид К и др.).

В настоящее время используются три основных типа антигипертензивных препаратов центрального действия: селективные агонисты α_2 -адренергических рецеп-

торов (метилдопа, гуанфацин), агонисты α_2 -адренергических и I_1 -имидазолиновых рецепторов (клонидин), а также агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин) (рис.1).

В вазомоторных центрах продолговатого мозга выявлены два типа рецепторов, опосредующих регуляцию

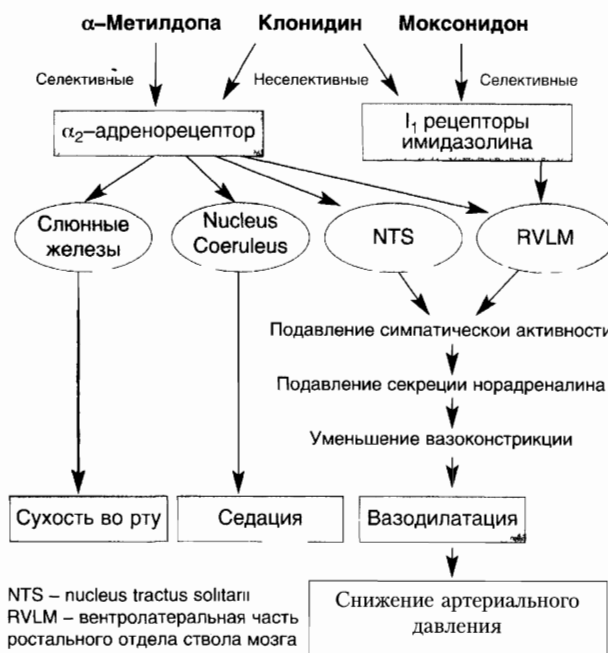


Рис. 1. Влияние симпатолитических препаратов центрального действия на α_2 -адренергические рецепторы и I_1 -имидазолиновые рецепторы (van Zwieten P.A., 1997).

тонуса симпатической нервной системы – α_2 -адренергические рецепторы и I_1 -имидазолиновые рецепторы, открытые в 1984 году P. Bousquet с соавторами. Установлено, что α_2 -адренорецепторы располагаются преимущественно на мембранах нейронов в ядрах одиночного тракта (nucleus tractus solitarius). Эти ядра по афферентным волокнам получают импульсы от баро- и хеморецепторов крупных артерий. Стимуляция α_2 -адренорецепторов ядер одиночного тракта с помощью специфических агонистов сопровождается снижением АД и уменьшением частоты сердечных сокращений.

Имидазолиновые рецепторы находятся в вентролатеральной части рострального отдела ствола головного мозга и в проксимальных канальцах почек, а именно эти два органа имеют ведущее значение в регуляции АД [7; 21]. Активация I_1 -имидазолиновых рецепторов на уровне головного мозга вызывает снижение симпатического тонуса, а в почках приводит к уменьшению реабсорбции натрия и воды, что сопровождается уменьшением АД и частоты сердечных сокращений.

Центральные симпатолитики первого поколения, к которым относится метилдопа, а также синтезированные значительно позднее гуанабенз и гуанфацин, стимулируют α_2 -рецепторы нейронов сосудодвигательного центра продолговатого мозга, ответственные за поддержание симпатического тонуса. Препарат второго поколения клонидин воздействует на оба типа рецепторов, при этом селективность воздействия на α_2 - и I_1 -имидазолиновые рецепторы составляет 1:4 [12]. Моксонидин и рилменидин относятся к препаратам, влияющим преимущественно на I_1 -имидазолиновые рецепторы. Аффинность этих лекарственных средств к I_1 -имидазолиновым рецепторам в 30 раз выше, чем к α_2 -адренорецепторам.

Агонисты α_2 -адренергических рецепторов и агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, действуя на разные участки продолговатого мозга, вызывают сходные сердечно-сосудистые эффекты, связанные с ослаблением гиперактивности симпатической нервной системы и повышением тонуса блуждающего нерва:

- снижение АД;
- уменьшение частоты сердечных сокращений;
- уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления и сердечного выброса;
- снижение активности ренина плазмы крови.

Метилдопа (допегит) – препарат первого ряда в лечении беременных с АГ. Это единственное лекарственное средство, которое может быть использовано в первом и втором триместрах беременности, так как он безопасен для матери и плода. Препарат практически не ухудшает маточно-плацентарный кровоток, и длительное наблюдение за детьми, родившимися у женщин, использовавших этот препарат, не выявило нежелательных последствий этой терапии [2]. Однако антигипертензивная активность метилдопы сравнительно невелика, в связи с этим в настоящее время Европейское руководство по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных (2003) рекомендует использование высоких доз этого препарата (до 4000 мг в сутки за 3-4 приема). У других пациентов метилдопа практически не применяется из-за того, что неудобен в применении, так как длительность его действия составляет 6-8 часов, и

для поддержания стабильного антигипертензивного эффекта этот препарат необходимо принимать 3-4 раза в день, что существенно снижает приверженность больных к лечению. Кроме того, метилдопа может вызывать целый ряд нежелательных эффектов. Наряду с общими для данного подкласса побочными эффектами (седация, головная боль), на фоне применения метилдопы возникают специфические нежелательные явления – гемолитическая анемия, поражение печени (гепатит) [19]. Активные заболевания печени служат противопоказанием для назначения метилдопы [1].

Несмотря на достаточно высокую антигипертензивную эффективность, сфера применения клонидина, гуанабенза и гуанфацина в настоящее время ограничена. В прошлом среди агонистов центральных α_2 -адренергических рецепторов наибольшей популярностью пользовался клонидин. В отличие от метилдопы, клонидин и гуанфацин не обладают гепатотоксичностью и не вызывают гематологических расстройств. Вместе с тем, в настоящее время клонидин используется в основном для лечения гипертонических кризов, так как действие препарата начинается быстро – через 30-60 минут [19]. Кроме того, у небольшой части больных клонидин применяется по экономическим соображениям из-за относительно низкой стоимости препарата.

Клонидин нецелесообразно использовать для длительной антигипертензивной терапии, учитывая целый ряд обстоятельств. Так же, как и у метилдопы, длительность действия этого препарата невелика, его необходимо принимать 2-3 раза в день, что неудобно для больных. Во-вторых, клонидин часто вызывает такие побочные эффекты как сонливость и сухость во рту (40%). Эти побочные эффекты обусловлены стимуляцией α_2 -адренорецепторов других органов и тканей. Снижение продукции слюны может способствовать развитию кариеса и заболеваний пародонта [19]. В ряде случаев клонидин может вызывать снижение потенции у мужчин. В-третьих, в случае отмены препарата, возникает «рикошетная» АГ [4]. Следует учитывать также тот факт, что клонидин уменьшает почечный и мозговой кровоток, что может приводить к нежелательным последствиям у больных с почечной и цереброваскулярной недостаточностью [1].

Позднее были синтезированы более селективные агонисты α_2 -адренорецепторов – гуанабенз и гуанфацин. При исследовании рецепторного взаимодействия их аффинитет по отношению к α_2 -адренергическим рецепторам оказался в 3-10 раз выше, чем у клонидина. Тем не менее, по сравнению с клонидином, они оказались значительно менее эффективными как антигипертензивные препараты и показали сходный с клонидином профиль побочных эффектов. Более высокий антигипертензивный эффект клонидина объясняется в настоящее время тем, что этот препарат одновременно стимулирует как α_2 -адренергические, так и имидазолиновые рецепторы. Следовательно, в отличие от высокоселективных агонистов α_2 -адренергических рецепторов гуанабенза и гуанфацина, клонидин является двойным (смешанным) агонистом. Гуанфацин действует в течение 24 часов, поэтому может использоваться однократно в течение суток. Этот препарат целесообразно принимать перед сном, так как при приеме в утренние часы он вызывает сонливость.

Эффективность гуанфацина, как и других агонистов центральных α_2 -адренергических рецепторов, значительно повышается при использовании в комбинации с диуретиками, так как диуретики устраняют некоторую задержку жидкости, обусловленную применением этих препаратов. Симпатолитики, в свою очередь, устраняют гиперсимпатикотонию, возникающую при использовании диуретиков [19].

Агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин) снижают повышенный тонус симпатической нервной системы, воздействуя на I_1 -рецепторы в ростровентролатеральной области продолговатого мозга. Это приводит к вазодилатации, снижению периферического сосудистого сопротивления, и нормализации АД. Другой антигипертензивный механизм этих препаратов связан со стимуляцией имидазолиновых рецепторов почек, в результате чего снижается активность ренина плазмы крови, уровень ангиотензина II и альдостерона, что в итоге приводит к снижению АД [9; 23].

Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов моксонидин и рилменидин практически не связываются с другими адренергическими рецепторами, в частности с α_2 -рецепторами. Именно поэтому эти препараты значительно реже, чем агонисты α_2 -адренергических рецепторов, вызывают сухость во рту, головную боль, слабость. Частота других побочных эффектов (сонливости, слабости, головокружения) на фоне приема моксонидина не превышает 1%. Противопоказаниями к назначению моксонидина являются: атриовентрикулярная блокада II-III степени, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, тяжелые заболевания печени, выраженная почечная недостаточность, выраженная психическая депрессия [1]. В отличие от клонидина, внезапная отмена моксонидина не сопровождается развитием гипертонического криза. Важно подчеркнуть, что моксонидин не оказывает значительного влияния на психические функции и не нарушает внимание, что особенно важно для работающих пациентов и управляющих транспортом. Препарат, в отличие от агонистов α_2 -адренергических рецепторов, практически не вызывает импотенцию (табл.1).

Таблица 1

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ
ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ**

Показатель	Агонисты α_2 -адренергических рецепторов	Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов
Антигипертензивная активность	+++	+++
Длительное действие	-	+++
«Рикошетная» гипертензия	+++	-
Брадикардия	+++	-
Седативный эффект	+++	+
Сухость во рту	+++	+
Импотенция	++	-
Экскреция натрия и воды	-	+
Секреция инсулина	-	++
Чувствительность к инсулину	-	+++
Активация липолиза	-	++

Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2004) утверждают, что основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до нормального уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска и лечение сопутствующих заболеваний, в том числе сахарного диабета. Для достижения этой цели необходимо использовать препараты не только эффективные, но и, как минимум, метаболически нейтральные, то есть не ухудшающие обмен глюкозы и липидов. От того, как антигипертензивный препарат будет воздействовать на метаболические нарушения (корректировать, усугублять или оставаться нейтральным), во многом будет зависеть прогноз больного. Доказано, что некоторые классы антигипертензивных препаратов (тиазидовые диуретики, β -адреноблокаторы) могут ухудшать липидный профиль и оказывать негативное влияние на обмен глюкозы. Итоги этих исследований нашли отражение в Рекомендациях по АГ, опубликованных в Великобритании в 2004 году. В руководстве рекомендовано избегать сочетанного применения тиазидовых диуретиков и β -адреноблокаторов у пациентов с высоким риском развития сахарного диабета (пациентам с семейным анамнезом сахарного диабета, ожирением, нарушением толерантности к глюкозе) [20].

В рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов 2003 года указывается, что препараты центрального действия могут использоваться в составе комбинированной антигипертензивной терапии, однако эти лекарственные средства не входят в перечень основных классов антигипертензивных препаратов. В Российских рекомендациях Комитета экспертов ВНОК «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии» 2004 года агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов входят в число семи классов антигипертензивных препаратов, рекомендованных к применению в качестве монотерапии и в комбинации с диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, кальциевыми антагонистами дигидропиридинового ряда и блокаторами рецепторов к ангиотензину II. Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ (2004) содержат информацию о том, что наличие метаболического сердечно-сосудистого синдрома и сахарного диабета – клинические ситуации в пользу применения агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов.

Метаболический синдром в настоящее время диагностируется по наличию у больного любых 3 из 5 критериев, предложенных Американской Ассоциацией Сердца, Национальным институтом сердца, легких и крови в 2005 году (табл. 2).

Ключевое звено метаболического синдрома – абдоминальное ожирение и резистентность периферических тканей к инсулину. Имеется положительная корреляционная связь между индексом массы тела, распределением жировой ткани в организме и экскрецией норадrenalина с мочой [16]. Этот факт свидетельствует о по-

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
(АМЕРИКАНСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СЕРДЦА,
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ СЕРДЦА,
ЛЕГКИХ И КРОВИ, 2005)**

Таблица 2

Параметр	Критерий
Увеличение окружности талии *	≥102 см у мужчин ≥88 см у женщин
Увеличение уровня триглицеридов	≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или медикаментозная терапия по поводу гипертриглицеридемии **
Низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности	≤40 мг/дл (0,9 ммоль/л) у мужчин ≤50 мг/дл (1,1 ммоль/л) у женщин или медикаментозная терапия по поводу низкого уровня ЛПВП **
Высокое артериальное давление	Систолическое АД ≥130 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥85 мм рт. ст. или медикаментозная терапия по поводу артериальной гипертензии
Высокий уровень глюкозы крови натощак	≥100 мг/дл или медикаментозная терапия по поводу высокого уровня глюкозы крови

Примечание: * – При пограничных значениях окружности талии (например, 94–101 см у мужчин и 80–87 см у женщин) следует предполагать наличие генетической предрасположенности к инсулинорезистентности. У таких пациентов можно ожидать хороший эффект при изменении образа жизни.

** – С целью коррекции гипертриглицеридемии и низкого уровня ЛПВП наиболее часто назначаются фибраты и никотиновая кислота. В том случае, если пациент получает какой-либо из этих препаратов, следует предполагать наличие у него высокого уровня триглицеридов и низкого содержания ЛПВП.

вышенной активности симпатической нервной системы при ожирении. При уменьшении массы тела у больных с АГ и ожирением отмечено снижение уровня норадреналина в плазме до уровня, свойственного лицам с нормальной массой тела [25]. Механизмы формирования инсулинорезистентности при гиперсимпатикотонии, по видимому, многочисленны, но один из них – негативное влияние на скелетные мышцы и их сосуды. При высокой активности симпатической нервной системы снижается перфузия мышц, повышается доля «быстрых» волокон в скелетных мышцах и уменьшается плотность капилляров [17; 18].

Многие авторы считают, что моксонидин может оказывать благоприятное влияние на чувствительность периферических тканей к инсулину у больных АГ, особенно с избыточной массой тела. Впервые гипотезу о том, что агонист I_1 -имидазолиновых рецепторов моксонидин оказывает влияние на метаболический профиль высказал Е.С.Каан с соавторами в 1995 году [14]. В ряде экспериментальных исследований показано, что моксонидин частично восстанавливает толерантность к глюкозе при нагрузочном тесте с глюкозой и нормализует уровень инсулина [22]. На крысах линии SHROB получены доказательства того, что повышенный тонус симпатической нервной системы выявляется не только при артериальной гипертензии, но и при резистентности к инсулину, а моксонидин, обладаю-

щий симпатолитической активностью, снижает АД и улучшает гликемический контроль [8].

В инсулинозависимых тканях, прежде всего в мышцах, моксонидин способен снижать симпатическую активность, что, в свою очередь, ведет к сокращению доли инсулинорезистентных (тип II В) волокон в скелетных мышцах, увеличению транспорта и метаболизма глюкозы. Кроме того, моксонидин улучшает транспорт глюкозы в мышцах путем повышения чувствительности рецепторов к инсулину, тем самым, оказывая прямое действие на эффекты инсулина на клеточном уровне. Предполагают также, что моксонидин, взаимодействуя с β -клетками поджелудочной железы, увеличивает секрецию инсулина, что приводит к повышению утилизации глюкозы тканями после нагрузки глюкозой [15].

Убедительные доказательства положительного влияния моксонидина на метаболизм глюкозы и инсулина в клиническом исследовании впервые получены В.А.Алмазовым с соавторами в 2000 году. В работе установлено, что у больных артериальной гипертензией на фоне лечения моксонидином снизился уровень инсулина через два часа после пероральной нагрузки глюкозой, а также уменьшилась площадь под кривой инсулина. Реципрокные отношения между уровнем АД и чувствительностью к инсулину подтверждаются данными о том, что метформин, назначаемый больным с нарушением толерантности к глюкозе и имеющим АГ, снижает АД пропорционально его влиянию на гликемический статус [6].

Развивая идею В.А.Алмазова, группа клиницистов под руководством И.Е.Чазовой провела в России многоцентровое исследование АЛМАЗ, в котором сравнила влияние центрального симпатолитика моксонидина и метформина – препарата, относящегося к классу бигуанидов, – на площадь под кривой инсулина в ответ на стандартный глюкозо-толерантный тест, на уровень глюкозы и инсулина в плазме крови натощак, уровень гликозилированного гемоглобина, АД и массу тела. В исследовании было показано, что моксонидин достоверно снизил массу тела пациентов, не уступив препарату метформин. Вместе с тем, только моксонидин улучшил чувствительность к инсулину у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и избыточной массой тела на фоне гиперактивности симпатической нервной системы, что выражалось в склонности пациентов к тахикардии (частота сердечных сокращений была более 80 ударов в минуту). Это еще раз доказывает важную роль гиперактивности симпатической нервной системы в формировании инсулинорезистентности.

В настоящее время существует точка зрения, что антигипертензивные препараты вызывают повышение чувствительности к инсулину вторично по отношению к снижению АД. Однако этот феномен подтвержден в отношении только некоторых классов антигипертензивных препаратов. В частности, установлено, что благоприятное влияние на инсулинорезистентность свойственно не всем симпатолитикам, а лишь препаратам центрального действия – агонистам I_1 -имидазолиновых рецепторов. Сравнение агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов с β -адреноблокаторами показало, что последние действуют на уровне периферических рецепторов, вызывают некоторое повышение тонуса периферичес-

ких сосудов, в результате чего подавляется стимулируемый инсулином транспорт глюкозы в скелетные мышцы. Следовательно, β -адреноблокаторы нарушают чувствительность к инсулину. Центральные действующие агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов уменьшают симпатическую активность и оказывают положительное влияние на чувствительность периферических тканей к инсулину.

Нами проведено открытое исследование, в котором монотерапию моксонидином (физиотенз, «Солвей Фарма», Германия) получали 30 женщин с метаболическим синдромом. Наряду с гипертонической болезнью (I и II стадии, артериальной гипертензией 1-й и 2-й степени) все больные страдали абдоминальным ожирением 1-й степени и первичной дислипидемией. Индекс массы тела (ИМТ) варьировался от 30,0 до 34,9 кг/м² и в среднем составил 32,2±0,7 кг/м². Окружность талии у больных была не менее 88 см и составила в среднем 95±5 см. Средний возраст пациенток - 56,3±0,6 лет. Больные принимали моксонидин в дозе 0,4 мг однократно в сутки. Терапия проводилась в течение 24 недель, антигипертензивный эффект оценивался через 4 и 26 недель.

Следует отметить хорошую переносимость моксонидина. Лишь 4 пациентки отметили появление сухости во рту, исчезнувшей через 7-14 дней терапии. Других побочных явлений у обследованных нами больных не было.

Через 24 недели регулярной терапии АД снизилось со 150,8±1,7/96,9±1,9 до 137,5±1,3/82,5±1,8 мм рт. ст. ($p<0,001$). При этом целевой уровень артериального давления был достигнут у 5 из 30 женщин (17%). У 13 пациенток (43%) АД снизилось более чем на 10% от исходного уровня, но не достигло целевых значений; у 12 больных (40%) снижение артериального давления по сравнению с исходным уровнем было менее 10%.

Результаты суточного мониторингирования артериального давления представлены в таблице 3.

Таблица 3
ПОКАЗАТЕЛИ ЗНАЧЕНИЙ СУТОЧНОГО
МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОКСОНИДИНА (N=20)

Показатели	Исходно	24 недели
САДс, мм рт. ст.	128,1±1,6	122,0±1,3*
ДАДс, мм рт. ст.	82,4±1,2	76,5±1,3*
САДд, мм рт. ст.	131,7±2,2	124,7±1,6*
ДАДд, мм рт. ст.	85,7±1,3	79,1±1,4*
САДн, мм рт. ст.	123,7±1,6	118,5±0,9*
ДАДн, мм рт. ст.	79,1±1,3	73,2±1,0*
ИИ САДс, %	45,1±5,6	26,2±4,8*
ИИ ДАДс, %	35,2±4,2	20,5±3,5*
ИИ САДд, %	41,5±6,0	24,7±4,4*
ИИ ДАДд, %	37,7±5,3	22,4±4,0*
ИИ САДн, %	52,5±7,2	27,5±6,0*
ИИ ДАДн, %	38,5±5,6	19,4±4,0*

Примечание: ДАДд – дневное диастолическое АД, ДАДн – ночное диастолическое АД, ДАДс – среднесуточное диастолическое АД, САДд – дневное систолическое АД, САДн – ночное систолическое АД, САДс – среднесуточное систолическое АД, ИИ – индекс изменений; * – $p<0,001$ по сравнению с исходными данными

Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне монотерапии моксонидином произошло достовер-

ное снижение всех показателей, характеризующих среднесуточные значения АД, систолическое и диастолическое артериальное давление в дневные и ночные часы, а также показатели нагрузки давлением. Оценка в динамике антропометрических показателей выявила некоторое снижение индекса массы тела – этот показатель уменьшился на фоне лечения с 32,2±0,7 кг/м² до 30,1±0,9 кг/м² ($p<0,05$). Отметилась тенденция к уменьшению окружности талии – этот показатель до лечения был равен 95±5 см, а на фоне лечения составил 90±4 см ($p>0,05$).

Анализ липидограммы продемонстрировал увеличение уровня липопротеинов высокой плотности, а также снижение коэффициента атерогенности у больных, получавших моксонидин (табл. 4). Концентрация глюкозы, калия, натрия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне применения моксонидина не изменилась.

Таблица 4
БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ МОКСОНИДИНОМ (N=30)

Показатель	Исходно	На фоне терапии	P
Общий холестерин, ммоль/л	5,64±0,24	5,67±0,23	Н.д.
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,08	1,46±0,07*	<0,05
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,82±0,12	0,94±0,14	Н.д.
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,63±0,22	3,49±0,26	Н.д.
Триглицериды, ммоль/л	1,71±0,25	1,97±0,32	Н.д.
Коэффициент атерогенности	3,91±0,42	3,06±0,25*	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,16	4,98±0,14	Н.д.
Креатинин, ммоль/л	0,078±0,002	0,077±0,001	Н.д.
Калий, ммоль/л	4,28±0,09	4,24±0,06	Н.д.
Натрий, ммоль/л	141,59±0,43	140,22±0,30	Н.д.
Мочевая кислота, моль/л	0,238±0,019	0,219±0,144	Н.д.

Следует отметить, что всем больным были даны рекомендации по немедикаментозному лечению АГ, в том числе советы по соблюдению низкокалорийной и гиполлипидемической диеты. В какой-то степени, выявленные благоприятные изменения индекса массы тела и показателей липидограммы можно объяснить именно этим. В то же время, благоприятное влияние центрального симпатолитика моксонидина на инсулинорезистентность также могло сказаться на положительных изменениях липидного спектра.

Центральные симпатолитики – агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов относятся к антигипертензивным препаратам выбора для лечения больных с мета-

болическим синдромом, так как эти лекарственные средства не только эффективно снижают повышенное артериальное давление, но и корректируют инсулино-резистентность.

Литература

1. Избранные лекции по клинической фармакологии: учеб. Пособие. Под ред. Ю.Д.Игнатова. СПб., 2005.
2. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. СПб.: «издательство Диалог», 2003.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000. М., 2000.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В., и др. Выбор оптимального препарата для длительной терапии артериальной гипертензии // *Consilium Medicum*. – 2005. – Т.3, №2.
5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии (Российские рекомендации (второй пересмотр) М. – 2004. – 19 с.
6. Almazov V.A., Shlyakhto E.V., Blagosklonnaya Y.V. et al. Insulin resistance and arterial hypertension – the influence of moxonidine and methformine therapy *J Hypertens* 2000; 18: S12.
7. Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984; 230 (1): 232-6.
8. Emsberger P, Freidman JE, Koletsky RJ. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat (SHROB). *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 139-47.
9. Emsberger P, Haxhiu MA, Graff LM. A novel mechanism of action for hypertension control: moxonidine as a selective I1-imidazoline agonist «*Cardiovascular drugs and therapy*». Boston 1994; 27-41.
10. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology. 2003 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
11. Gifford RW, August PA, Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy 2000.
12. Hauser W, Gutting J, Nguyen T et al. Influence of imidazolines on catecholamine release in pithed spontaneously hypertensive rats *Ann NY Acad Sci* 1995; Vol.763: 573-79.
13. Julius S, Majahalme S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension. *Ann Med* 2000; 32(5): 365-70
14. Kaan EC, Bricker R, Frohly P et al. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism: and integrated approach towards pathophysiological mechanisms in cardiovascular metabolic disorders *J Cardiac Risk Factors* 1995; Vol.5: 10-27.
15. Krentz AJ, Evans AJ. Selective imidazoline receptors agonists for metabolic syndrome. *Lancet* 1998; 351 (9097): 152-3.
16. Landsberg L. Role of the sympathetic adrenal system in the pathogenesis of the insulin resistance syndrome *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 18 (892): 84-90.
17. Lillioja S, Young AA, Culter CL et al. Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1987; 80 (2): 415-24.
18. Lind L, Lithell H. Decreased peripheral blood flow in the pathogenesis of the metabolic syndrome comprising hypertension, hyperlipidemia, and hyperinsulinemia. *Am Heart J* 1993; 125(5 Pt 2): 1494-7.
19. Materson BJ Central and peripheral sympatholytics. *Hypertension Primer*, American Heart Association 2003: 423-25.
20. National Institute of Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline 18 – management of hypertension in adults in primary care, 2004.
21. Parini A, Coupry I, Graham RM et al. Characterization of an imidazoline/guanidinium receptive site distinct from the alpha 2-adrenergic receptor *J Biol Chem* 1989; 264 (20): 11874-8.
22. Rosen P, Ohly P, Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism *J Hypertens* 1997; 15: S31-38.
23. Rupp H, Jacob R. Excess catecholamines and the metabolic syndrome: should central imidazoline receptors be a therapeutic target? *Med Hypotheses* 1995; 44: 217-25.
24. The Task Force on the Management of cardiovascular Diseases During Pregnancy on European Society of Cardiology. Expert consensus documents on management of cardiovascular diseases during pregnancy *Eur Heart J* 2003; 24: 761-81.
25. Tuck M.L. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension *Hypertension* 1992; 19 (1 Suppl): 167-77.