

АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: ВСЕ ЛИ МЫ ЗНАЕМ ОБ ИХ ВОЗМОЖНОСТЯХ?

Д.В. Небиеридзе*, Т.В. Камышова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Агонисты имидазолиновых рецепторов: все ли мы знаем об их возможностях?

Д.В. Небиеридзе*, Т.В. Камышова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Освещается роль селективных агонистов I₁ имидазолиновых рецепторов, в частности моxonидина, в современной антигипертензивной терапии. Рассматриваются преимущества моxonидина, а именно – его положительное влияние на инсулинорезистентность, эндотелиальную дисфункцию, липидный спектр, фибринолитическую активность плазмы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, агонисты имидазолиновых рецепторов, моxonидин.

РФК 2012;8(2):233–236

Imidazoline receptor agonists: do we know everything about their capabilities?

D.V. Nebieridze*, T.V. Kamysheva

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia.

The role of selective I₁ imidazoline receptor agonists and moxonidine in particular, in modern antihypertensive therapy is discussed. Moxonidine advantages, namely positive effects on insulin resistance, endothelial dysfunction, lipid profile, and plasma fibrinolytic activity are considered.

Key words: arterial hypertension, imidazoline receptor agonists, moxonidine.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):233–236

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): e-mail dneberidze@gnicpm.ru

Введение

Появление селективных агонистов I₁ имидазолиновых рецепторов привело ко «второму рождению» класса антигипертензивных препаратов центрального действия (или симпатолитиков) в лечении артериальной гипертензии (АГ). При этом официально зафиксирован факт возврата симпатолитиков в кардиологическую практику после долгого перерыва. Препараты этой группы были одними из первых антигипертензивных препаратов, которые начали применяться в клинической практике около 40 лет назад, поскольку в патогенезе АГ симпатической нервной системе придавалось важное значение еще со времен нейрогенной теории Г.Ф. Ланга. Однако, когда выяснилось, что симпатолитики старого поколения (клофелин, метилдопа, резерпин) часто вызывают такие серьезные побочные эффекты как сонливость, депрессию, сексуальные расстройства и феномен рикошета, они перестали широко использоваться в качестве лекарственных средств для долговременной антигипертензивной терапии. Их применяли либо при гипертонических кризах, либо по экономическим соображениям из-за относительно низкой стоимости. Вместе с тем понимание значимости симпатической нервной системы в генезе АГ настолько укоренилось в сознании медицинской общественности, что

попытки создания новых эффективных и безопасных симпатолитиков не прекращались.

Роль имидазолиновых рецепторов

Актуальность создания таких препаратов еще более возросла, когда выяснилось, что активация симпатической нервной системы приводит к повышению артериального давления (АД) и играет роль в возникновении ряда других негативных эффектов, в том числе метаболических нарушений, которые значительно увеличивают риск развития осложнений у лиц с АГ [1]. Среди этих эффектов достаточно назвать гипертрофию миокарда, дисфункцию эндотелия, активацию тромбоцитов, инсулинорезистентность и дислипидемию (рис. 1).

Таким образом, одними из важнейших направлений фармакотерапии АГ являются одновременное снижение активности симпатoadренальной системы, коррекция метаболических нарушений и органопroteкция.

С открытием имидазолиновых рецепторов и созданием его селективных агонистов появление новых эффективных и безопасных симпатолитиков стало реальностью.

Французскими учеными было установлено, что имидазолиновые рецепторы находятся в двух важнейших органах регуляции АД – головном мозге и почках [2, 3]. Они расположены в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга и в проксимальных канальцах почек. Оказалось, что указанные структуры не реагируют на катехоламины, а реагируют на химические соединения, сходные с имидазолином. Именно поэтому эти рецепторы были названы имида-

Сведения об авторах:

Небиеридзе Давид Васильевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений ГНИЦ ПМ

Камышова Татьяна Викторовна – к.м.н., с.н.с. того же отдела



Рисунок 1. Причины и последствия активации симпатической нервной системы [по 1]

золиновыми. Активация этих рецепторов на уровне головного мозга вызывает модуляцию симпатических импульсов и снижение АД, а в почках – уменьшение активности H^+/Na^+ насоса и замедление реабсорбции соли и воды.

Агонисты имидазолиновых рецепторов

Агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР), обладающая схожей с имидазолином структурой, связываются с указанными рецепторами в головном мозге и почках. Воздействуя на имидазолиновые рецепторы головного мозга, они уменьшают симпатическую активность, в результате чего снижается периферическое сопротивление, активность ренин-ангиотензиновой системы и обратное всасывание соли и воды. С другой стороны, благодаря высокому сродству к имидазолиновым рецепторам, АИР практически не связываются с другими адренергическими рецепторами – например, с α_2 , вследствие чего в терапевтических дозах значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для других препаратов центрального действия (рис. 2). Как известно, появление указанных побочных эффектов связано со стимуляцией α_2 -адренорецепторов, через которые осуществляют свой антигипертензивный эффект как селективные (α -метилдопа), так и неселективные (клонидин) агонисты α_2 -адренорецепторов [3].

Данные как российских, так и зарубежных исследований свидетельствуют об антигипертензивной эффективности агонистов I_1 имидазолиновых рецепторов,

сопоставимой с эффективностью наиболее известных и широко используемых представителей основных классов антигипертензивных препаратов. У них отсутствует эффект «ускользания» или развития толерантности к лечению. С другой стороны АИР хорошо переносятся в связи с тем, как уже было сказано выше, что в терапевтических дозах они не связываются с другими типами адренергических рецепторов [5–7].

Метаболические эффекты

Особый интерес представляет анализ данных о метаболических эффектах АИР. Наиболее убедительные результаты получены в исследованиях Haenni A. et al. с применением метода эугликемического клэмп-теста. Было установлено, что моксонидин снижает инсулинорезистентность [8]. В российском исследовании, проведенном на базе ГНИЦ ПМ, в которое были включены пациенты с мягкой и умеренной АГ и компенсированным СД 2, также было установлено положительное влияние моксонидина на инсулинорезистентность [5]. После 3-х месячного лечения моксонидином произошло достоверное снижение уровней инсулина и глюкозы в крови, определенных через 2 ч после стандартного завтрака (эквивалент теста толерантности к глюкозе). Эти результаты свидетельствуют об улучшении чувствительности тканей к инсулину, поскольку для поддержания более низкого, чем до лечения, уровня глюкозы, после лечения моксонидином требуется меньшее количество инсулина. В сравнительном рандомизированном исследовании АЛМАЗ, в котором

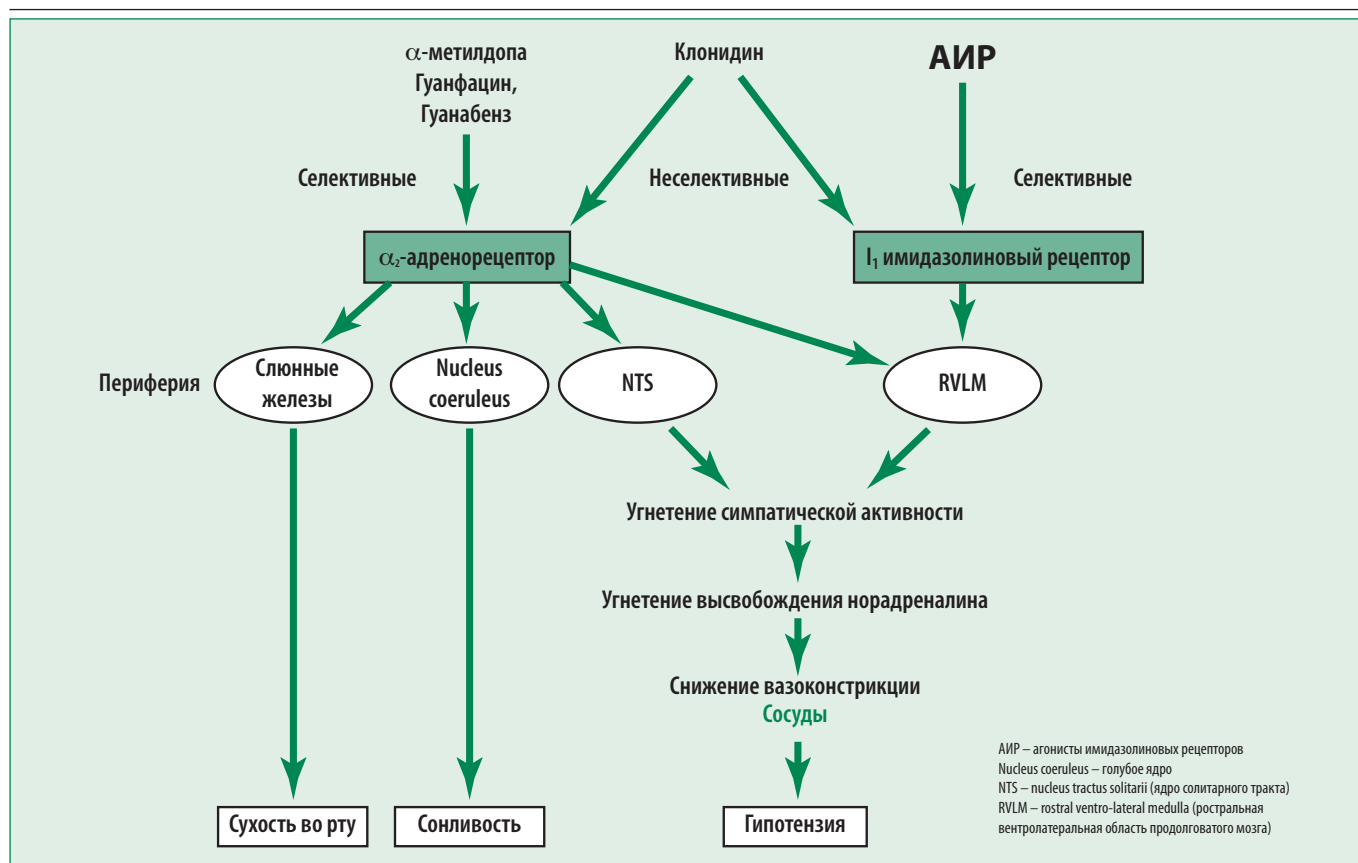


Рисунок 2. Нежелательные эффекты агонистов имидазолиновых рецепторов [по 4]

участвовало 202 пациента с инсулинорезистентностью, было изучено влияние моксонидина и метформина на метаболизм глюкозы у больных АГ, ассоциированной с ожирением [6]. Исследование показало, что моксонидин снижал уровень глюкозы натощак, инсулинорезистентность, вес пациентов, а также повышал скорость утилизации глюкозы. Была также проведена оценка влияния данных препаратов на гликемический профиль у пациентов с избыточным весом, мягкой АГ, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе. На фоне применения моксонидина уровень глюкозы натощак снижался менее выраженно, чем на фоне метформина, но значительно снижался уровень инсулина, при этом снижение индекса массы тела было сопоставимо на фоне применения обоих препаратов.

Интересные данные получены в российском исследовании одновременного влияния агонистов имидазолиновых рецепторов на симпатическую активность и метаболические показатели. В исследование, в котором изучалась эффективность моксонидина (Моксогамма®; Worwag Pharma, Германия), был включен 41 пациент с АГ 1–3 степени (III степень риска). С целью оценки активности всем больным до и после лечения симпатoadреналовой системы дополнительно к стандартному исследованию биохимических показателей крови (уровень гликемии, HbA1c, липидный спектр крови) про-

водили двойной динамический тест (ДДТ) на катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин). Также у всех больных исследовали уровень лептина. После 8-недельного лечения моксонидином достижение целевого уровня АД сопровождалось достоверным снижением уровня гормонов стресса, индекса массы тела, инсулинорезистентности и концентрации лептина. Следует отметить, что на фоне лечения было зафиксировано смещение липидного спектра крови в сторону антиатерогенности – достоверное снижение триглицеридов и увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [9, 10]. Таким образом, препарат Моксогамма® воспроизводит не только антигипертензивный, но и благоприятные метаболические эффекты оригинального препарата, что, безусловно, позиционирует его как современный качественный дженерический препарат.

Влияние на функцию эндотелия

Клиническое значение имеет и способность данной группы препаратов улучшать эндотелиальную функцию. Дисфункцию эндотелия в настоящее время рассматривают как универсальный механизм реализации атерогенного влияния различных факторов риска. Коррекция дисфункции эндотелия в дополнение к антигипертензивному действию может обеспечить эффективное снижение риска сердечно-сосудистых ослож-

нений при долговременной терапии АГ. Одним из показателей, позволяющих оценить функцию эндотелия, является фибринолитическая активность плазмы крови. Как известно, нормальная фибринолитическая активность обеспечивается балансом между уровнями тканевого активатора плазминогена (tPA) и его ингибитора (PAI-1), которые синтезируются в клетках эндотелия. Увеличение синтеза PAI-1 приводит к снижению фибринолитической активности, повышая риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено достоверное снижение уровня PAI-1 на фоне терапии моксонидином у больных с АГ, одним из возможных механизмов которого является уменьшение инсулинорезистентности и активности симпатoadrenalной системы [11]. Также обнаружено снижение в плазме уровня тромбомодулина — гликопротеина клеточных мембран эндотелиальных клеток, который является рецептором для тромбина и появляется в плазме крови при повреждении эндотелия. Поэтому уменьшение тромбомодулина на фоне терапии моксонидином, вероятно, связано с поддержанием целостности эндотелия сосудов.

Заключение

Таким образом, результаты российских и зарубежных исследований показали, что селективные агонисты I₁ имидазолиновых рецепторов обеспечивают не только адекватный и долговременный контроль АД, но и обладают рядом положительных метаболических эффектов: уменьшение инсулинорезистентности, увеличение уровня холестерина ЛПВП, улучшение функции эндотелия и фибринолитической активности плазмы крови. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ АИР отнесены к лучшему классу препаратов по благоприятному влиянию на чувствительность тканей к инсулину [12]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ ниша АИР обозначена как лечение АГ в сочетании с метаболическим синдромом в комбинации с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II. При этом подчеркивается, что указанные комбинации не только хорошо снижают АД, но и благоприятно влияют на органы-мишени и снижают риск развития сахарного диабета [13]. Таким образом, положительные метаболические эффекты и органопротекция АИР получили официальное признание.

Литература

- Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl F): F14–18.
- Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230:232–236.
- Parini A. Du recepteur alpha-2 adrenergique au recepteur imidazolinique - guanidinique: un concept en evolution. *Lettre du Pharmacol* 1989; 6 (Suppl): 3–5
- van Zwieten PA. Central imidazoline (I1) receptors as targets of centrally acting antihypertensives: moxonidine and rilmenidine. *J Hypertens* 1997; 15(2):117–25.
- Nebieridze D.V., Britov A.N., Aparina T.V. et al. Moxonidine and others - the modern drug of choice for hypertension and metabolic disorders. *Kardiologiya* 1999; 39(1): 43–47. Russian (Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Апарина Т.В. и др. Моксонидин — современный препарат выбора при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях. *Кардиология* 1999; 39(1): 43–47).
- Chazova I.E., Almazov V.A., Shlyakhto E.V. Moxonidine improves glycemic control in patients with arterial hypertension and excess body weight in comparison with metformin: the ALMAZ study. *Obzory Klinicheskoy Kardiologii* 2007; (9): 36–47. Russian (Чазова И.Е., Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформином: исследование АЛМАЗ. *Обзоры Клинической Кардиологии* 2007; (9): 36–47).
- Julius S, Gudbradson T, Jamerson K et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertension*. 1991; 9; 983–986.
- Haenni A, Lithell HO. Moxonidin improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 3): S29–S35
- Shilov A.M., Avshalumov A.Sh., Markovskiy V.B. et al. Pathophysiologic features of hypertension in obesity: diagnosis and treatment guidelines. *Lechashchiy Vrach* 2009; (2): 1–4. Russian (Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б. и др. Патологические особенности артериальной гипертензии при ожирении: диагностика и принципы лечения. *Лечащий врач* 2009; (2): 1–4).
- Shilov A.M., Avshalumov A.Sh., Osiya A., Gryaznov D. Arterial hypertension, abdominal obesity, impaired glucose tolerance. *Vrach* 2010; (9): 61–65. Russian (Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Осия А., Грязнов Д. Артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе. *Врач* 2010; (9): 61–65).
- Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor – 1 levels in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Drugs and Therapy* 1998; 12: 463–467.
- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6):1105–87.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 7(6) suppl 2: 1–36. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2008; 7(6) Приложение 2: 1–36).

Поступила: 26.03.2012

Принята в печать: 28.03.2012