

Место агонистов имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии

Небиеридзе Д. В. *, Сафарян А. С., Иванова Е. И., Поддубская Е. А.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Обзор посвящен одному из самых дискуссионных вопросов современной антигипертензивной терапии – роли симпатолитиков нового поколения – селективных агонистов I1-имидазолиновых рецепторов (АИР). В современных европейских рекомендациях АИР (моксонидин и рилменидин) наряду с другими препаратами центрального действия (резерпин, альфа-метилдопа, клонидин), в основном предназначены для дополнительной терапии в редких случаях резистентной гипертензии, когда другие варианты лечения оказались неэффективными. Тем не менее, АИР неизменно находят свое место в российских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (АГ). Этот класс препаратов рекомендуется пациентам с АГ в сочетании с метаболическим синдромом (МС) и ожирением. Отмечается, что важное свойство АИР заключается в положительном влиянии на углеводный и липидный обмен. Эта информация основана на анализе российских и зарубежных исследований, которые убедительно свидетельствуют о том, что этот класс препаратов не только обеспечивает адекватный и долгосрочный контроль артериального давления, но и обладает указанными выше положительными плейотропными (метаболическими) эффектами. При этом АИР значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для препаратов центрального действия старого поколения. Таким образом, АИР прочно вошли в клиническую практику в России для лечения пациентов с АГ в определенных клинических ситуациях.

Ключевые слова: агонисты имидазолиновых рецепторов, антигипертензивная терапия, метаболические эффекты.



Для цитирования: Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С., Иванова Е. И., Поддубская Е. А. Место агонистов имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):603-606. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2943. EDN KJSUTF

Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of arterial hypertension

Nebieridze D. V. *, Safaryan A. S., Ivanova E. I., Poddubskaya E. A.

National medical research center for therapy and preventive medicine, Moscow, Russia

The review is devoted to one of the most controversial issues of modern antihypertensive therapy – the role of new generation sympatholytics – selective I1-imidazoline receptor agonists (AIRs). In modern European recommendations, AIR (moxonidine rilmenidine), along with other centrally acting drugs (reserpine, alpha-methyldopa, clonidine), are mainly intended for additional therapy in rare cases of resistant hypertension, when other treatment options have been ineffective. Nevertheless, AIR invariably finds its place in Russian recommendations for the treatment of arterial hypertension (AH). This class of drugs is recommended for patients with AH in combination with metabolic syndrome and obesity. It is noted that an important property of AIR is its positive effect on carbohydrate and lipid metabolism. This information is based on an analysis of Russian and foreign studies, which convincingly indicate that this class of drugs not only provides adequate and long-term blood pressure control, but also has the above-mentioned positive metabolic effects. At the same time, AIRs are much less likely to cause side effects characteristic of older generation centrally acting drugs. Thus, AIRs have become firmly established in clinical practice in Russia for the treatment of patients with AH in certain clinical situations.

Keywords: imidazoline receptor agonists, antihypertensive therapy, metabolic effects.

For citation: Nebieridze D. V., Safaryan A. S., Ivanova E. I., Poddubskaya E. A. Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):603-606. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2943. EDN KJSUTF

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dneberidze@gnicpm.ru

Received/Поступила: 14.08.2023

Review received/Рецензия получена: 16.09.2023

Accepted/Принята в печать: 22.12.2023

Введение

Препараты центрального действия были одними из первых классов антигипертензивных препаратов, применявшихся в клинической практике. Это было вполне естественно, поскольку согласно нейрогенной

теории Г. Ф. Ланга симпатической нервной системе (СНС) придавалось большое значение в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) [1]. Однако, использование симпатолитиков первого поколения (клофелин, метилдопа, резерпин) для антигипертензивной терапии не оправдало себя, поскольку они часто вы-

зывали серьезные побочные эффекты, такие как сонливость, депрессия, сексуальные расстройства и феномен рикошета. Поэтому, их в основном применяют либо при гипертонических кризах, либо по экономическим соображениям из-за относительно низкой стоимости.

Тем не менее, попытки создания новых, эффективных и безопасных симпатолитиков не прекращались. Тем более, когда выяснилось, что активация СНС приводит не только к повышению артериального давления (АД), но и к ряду других негативных эффектов: гипертрофии миокарда, дисфункции эндотелия, активации тромбоцитов, инсулинорезистентности и дислипидемии, которые значительно увеличивают риск развития осложнений у лиц с АГ [2, 3]. Таким образом, создание новых, эффективных и безопасных препаратов центрального действия имело значение не только с точки зрения адекватного контроля АД, но и эффективного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

С открытием имидазолиновых рецепторов и созданием их селективных агонистов появилась перспектива применения новых, эффективных и безопасных симпатолитиков. Было установлено, что I1-имидазолиновые рецепторы находятся в двух важнейших органах регуляции АД — в головном мозге и почках [4]. Они расположены в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга и в проксимальных канальцах почек. Эти рецепторы реагируют не на катехоламины, а на химические соединения, сходные с имидазолином. В связи с этим они получили название имидазолиновых рецепторов. Активация этих рецепторов на уровне головного мозга приводит к модуляции симпатических импульсов и снижению АД, а в почках — замедлению реабсорбции натрия и воды.

Имея схожее с имидазолином строение, антагонисты I1-имидазолиновых рецепторов (АИР) связываются с указанными рецепторами. Связываясь с рецепторами в головном мозге, они уменьшают симпатическую активность, приводя к снижению периферического сопротивления сосудов, активности ренин-ангиотензиновой системы и реабсорбции натрия и воды. 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, чем другие препараты центрального действия, вызывают побочные эффекты [5-7]. Как известно, именно со стимуляцией α_2 -адренорецепторов связано появление побочных эффектов как селективных (метилдопа), так и неселективных (клонидин) агонистов α_2 -адренорецепторов.

Антигипертензивные эффекты АИР

Появление селективных АИР стало значительным событием в антигипертензивной терапии, и после

долгого перерыва симпатолитики вновь вошли в кардиологическую практику [8]. Результаты российских и зарубежных исследований продемонстрировали антигипертензивную эффективность АИР, сопоставимую с основными классами антигипертензивных препаратов. Эффективность АИР была сопоставима как с симпатолитиками старого поколения (клонидин), так и с диуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами, антагонистами кальция, блокаторами ренин-ангиотензиальдостероновой системы [9].

Более того, в российском исследовании с применением суточного мониторирования АД моксонидин продемонстрировал сопоставимый с эналаприлом антигипертензивный эффект [10]. У больных АГ с метаболическим синдромом (МС) применение моксонидина и эналаприла показало сопоставимый эффект по изменению офисного, среднесуточного, средненежного и средненочного АД с одинаковой частотой достижения целевого АД. Вместе с тем, только моксонидин продемонстрировал дополнительное положительное влияние на повышенную вариабельность АД, способствовал нормализации суточного профиля АД, снижению утреннего подъема АД [10]. Тем не менее, в европейских рекомендациях по лечению АГ АИР не входят в список основных классов антигипертензивных препаратов [11]. В только что вышедших европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ представители АИР (моксонидин, рилменидин) наряду с другими представителями препаратов центрального действия (резерпин, альфа-метилдопа, клонидин), в основном предназначены для дополнительной терапии в редких случаях резистентной гипертензии, когда другие варианты лечения оказались неэффективными. Исключение составляет специфическая ситуация, как например использование метилдопа при беременности [12]. Такое место АИР в европейских рекомендациях объясняется тем, что для них в отличие от основных классов антигипертензивных препаратов не проводились исследования с использованием жестких конечных точек. Комментируя европейские рекомендации, российские эксперты придерживаются точки зрения о необходимости применения АИР при МС и инсулинорезистентности [13]. Более того, в российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ подчеркивается необходимость применения АИР при АГ с метаболическим синдромом или ожирением в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина, антагонистами кальция и диуретиками при недостаточной эффективности классических комбинаций [14-15]. МС и связанная с ним инсулинорезистентность представляют определенную проблему для антигипертензивной терапии. Известно, что инсулинорезистентность через активацию СНС приводит к повышенному АД, и достижение адекватного контроля АД невозможно без снижения инсулинорезистентности [12]. Именно таким эффектом обладают АИР.

Метаболические эффекты АИР

Благоприятное влияние АИР на углеводный обмен связано с тем, что имидазолиновые рецепторы регулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы [16]. Это было убедительно продемонстрировано в классическом исследовании с применением эугликемического клэмп-теста, в котором было показано снижение инсулинорезистентности моксонидином [17]. Снижение инсулинорезистентности — важная особенность действия АИР помимо антигипертензивного эффекта. В известном российском рандомизированном исследовании АЛМАЗ с участием 202 пациентов с инсулинорезистентностью сравнивалось влияние моксонидина и метформина на метаболизм глюкозы. Прием моксонидина способствовал снижению уровня глюкозы натощак, инсулинорезистентности, веса пациентов, а также повышению скорости утилизации глюкозы [6]. На фоне применения моксонидина уровень глюкозы натощак снижался менее выражено, чем на фоне метформина, но значительно снижался уровень инсулина. При этом отмечалось сопоставимое снижение индекса массы тела на фоне применения обоих препаратов. Указанные эффекты селективных АИР подтверждены и в ряде международных исследований. В крупном многоцентровом наблюдательном международном исследовании MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic Syndrome population), в которое были включены мужчины и женщины с признаками абдоминального ожирения и АГ I–III степени, оценивалась долгосрочная безопасность и эффективность моксонидина у пациентов с АГ и МС [18]. Моксонидин назначали в дозе 0,2–0,4 мг ежедневно в монотерапии (20%) или в комбинации (80%), когда предшествовавшая антигипертензивная терапия была недостаточной для достижения целевых значений АД в течение 6 мес. Систолическое и диастолическое АД снижалось в среднем на $24,5 \pm 14,3$ и $12,6 \pm 9,1$ мм рт.ст., соответственно. Отмечено также снижение массы тела, уровня глюкозы в плазме натощак, триглицеридов. В другом исследовании оценивалась эффективность моксонидина у пациентов с ожирением и АГ, плохо контролируемой при стандартной антигипертензивной терапии [19]. В результате исследования отмечено выраженное снижение как систолического, так и диастолического АД — после добавления моксонидина в дозе 0,4 мг к проводимой ранее терапии у 112 пациентов с ожирением. С другой стороны, была показана хорошая переносимость моксонидина. Данное исследование еще раз показало эффективность и безопасность моксонидина у пациентов с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями. В собственном исследовании оценивалось влияние моксонидина на инсулинорезистентность у пациентов с мягкой и умеренной АГ и компенсированным сахарным диабетом 2 типа [5]. Спустя 3 месяца лечения моксонидином уровни инсу-

лина и глюкозы в крови, определяемые через 2 ч после стандартного завтрака (эквивалент теста на толерантность к глюкозе), статистически значимо снижались. Эти результаты свидетельствуют об улучшении чувствительности тканей к инсулину, поскольку для поддержания более низкого уровня глюкозы при лечении моксонидином требуется меньшее количество инсулина.

Представленные выше данные свидетельствуют о важных положительных метаболических эффектах АИР и характеризуют их как одних из предпочтительных классов антигипертензивных препаратов при МС. Не случайно, еще в 2007 г. в европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ АИР были отнесены к лучшему классу антигипертензивных препаратов в плане благоприятного влияния на чувствительность тканей к инсулину [20]. Тем не менее, как указывалось выше, в последних европейских рекомендациях (2018 и 2023 гг.) по лечению АГ АИР занимают скромное место и их использование рекомендуется в качестве дополнительной антигипертензивной терапии в редких случаях резистентной гипертензии когда другие варианты лечения оказались неэффективными.

Заключение

Таким образом, результаты российских и зарубежных исследований показали, что селективные агонисты I1-имидазолиновых рецепторов не только обеспечивают адекватный контроль АД, но и обладают рядом положительных метаболических эффектов. Вместе с тем в современных европейских рекомендациях АИР (моксонидин рилменидин) наряду с другими представителями препаратов центрального действия (резерпин, альфа-метилдопа, клонидин), в основном предназначены для дополнительной терапии в редких случаях резистентной гипертензии, когда другие варианты лечения оказались неэффективными. Тем не менее, российские эксперты придерживаются положительного мнения в плане применения АИР при лечении АГ, особенно в сочетании с МС и ожирением. Несмотря на отсутствие в рекомендациях АИР среди основных классов препаратов (в отличие от других классов препаратов для АИР не проводились исследования с использованием жестких конечных точек), есть все основания для их назначения пациентам в определенных клинических ситуациях. При этом, надо учитывать противопоказания к назначению АИР: синдром слабости синусового узла, брадикардия <50 уд./мин, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, острый коронарный синдром.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Lang GF. Hypertension Monography. Moscow: Medgiz; 1950 (In Russ.) [Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз; 1950].
2. Esler M. Sympathetic nervous system: contribution to human hypertension and related cardiovascular disease. J Cardiovasc Pharmacol. 1995; 26 Suppl 2:S24-28.
3. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. Eur Heart J. 1998;19 Suppl F:F14-8.
4. 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):232-236.
5. Nebieridze DV, Britov AN, Aparina TV, et al. Moxonidine — the modern drug of choice for hypertension and metabolic disorders. Cardiology. 1999;39(1):43-47 (In Russ.) [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].
6. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. Diabetes Obes Metab. 2006;8(4):456-65. DOI:10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x.
7. Julius S, Gudbradson T, Jamerson K, et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. J Hypertension. 1991;9:983-986. DOI:10.1097/00004872-199111000-00001.
8. Nebieridze DV, Safaryan AS. Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3129 (In Russ.) [Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. Место агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3129]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3129.
9. Shetty S, Bhoraskar A, Mohan JC, et al. Selective Imidazoline Receptor Agonists: redefining the role of centrally acting agents in management of hypertension. Int J Adv Med. 2019;6(5):1688-94.
10. Gapon LI, Petelina TI, Zhevagina IA, Alexandrovich EL. Moxonidine in treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. Medical alphabet. 2019;1(3):17-22. (In Russ.) DOI:10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-17-22. [Гапон Л.И., Петелина Т.И., Жевагина И.А., Александрович Е.Л. Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. Медицинский алфавит. 2019;1(3):17-22.] DOI:10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-17-22.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953–2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.
12. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480.
13. Nebieridze DV, Gapon LI, Rotar OP, et al. European recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in 2018: comments of the specialists of the Russian Heart Society. Arterial hypertension. 2018;24(6):602-622 (In Russ.) [Небиеридзе Д.В., Гапон Л.И., Ротарь О.П. и др. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):602-622]. DOI:10.18705/1607-419X-2018-24-6-602-622.
14. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
15. Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
16. Rosen P, Ohly P, Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat. J Hypertens Suppl. 1997;15(1):S31-8. DOI:10.1097/00004872-199715011-00004.
17. Haenni A, Lithell HO. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. J Hypertens Suppl. 1999;17(3):S29-35.
18. Chazova I, Schlaich MP. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. Int J Hypertens. 2013;2013:541689. DOI:10.1155/2013/541689.
19. Abellán J, Leal M, Hernández-Menárguez F, et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. Kidney Int Suppl. 2005;(93):S20-4. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.09305.x.
20. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 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. DOI:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.

Сведения об Авторах/About the Authors

Небиеридзе Давид Васильевич [David V. Nebieridze]
eLibrary SPIN 1834-9295, ORCID 0000-0002-5265-3164
Сафарян Ануш Сергеевна [Anush S. Safaryan]
eLibrary SPIN 4172-6428, ORCID 0000-0002-6104-8388

Иванова Елена Ильинична [Elena I. Ivanova]
eLibrary SPIN 2423-0507, ORCID 0000-0002-1282-6366
Поддубская Елена Александровна [Elena A. Poddubskaya]
eLibrary SPIN 2855-8335, ORCID 0000-0002-9155-9189