

Роль снижения гиперсимпатикотонии

Одним из механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) является повышенная активация симпатической нервной системы (СНС). Преобладание этого механизма в патогенезе АГ нередко становится причиной развития резистентности к антигипертензивной терапии (АГТ). В таких ситуациях особое значение приобретает включение в комплексную АГТ препаратов центрального действия с целью снижения активности СНС и обеспечения дополнительного антигипертензивного эффекта.

О взаимосвязи симпатической гиперактивности и АГ, о том, в каких ситуациях в схему АГТ следует включать препараты центрального действия и как правильно сделать выбор среди представителей этой группы, рассказывают ведущие украинские ученые-кардиологи.

Профессор кафедры госпитальной терапии № 2 ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия», доктор медицинских наук Елена Акиндиновна Коваль:



— Несмотря на признание в конце 80-х гг. прошлого столетия нейрогуморальной теории развития АГ с доминированием изменений ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), представления об АГ как неврозе высших сосудодвигательных центров, ведущем к возрастанию симпатической активности и изменению (гипертрофии и склерозу) меди сосудистой стенки, не потеряли своего значения.

Согласно современным представлениям основными патогенетическими механизмами активации СНС при АГ являются гипертрофия гладкомышечных клеток и медиального слоя стенки сосудов мышечного и мышечно-эластического типа; изменение содержания эластина и коллагена в сосудистой стенке; изменение функций эндотелия и базальной мембраны сосудов.

Известно также, что изменения в медиальном слое сосудистой стенки на фоне АГ возникают несколько раньше, чем таковые в комплексе интима-медиа (КИМ). Таким образом, одним из патогенетических подходов, способствующих уменьшению гиперсимпатикотонии при АГ, является влияние на процесс ремоделирования артерий, а именно на медиальный слой сосудистой стенки на ранних этапах развития АГ. Соответственно, способность препятствовать ремоделированию меди является одним из критериев при выборе препарата центрального действия для проведения медикаментозной терапии у больных АГ с повышенной активностью СНС.

Другими важными критериями выбора являются наличие выраженного антигипертензивного эффекта и высокая безопасность. Кроме того, ввиду частой встречаемости компонентов МС (абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, нарушений углеводного и липидного обмена) у пациентов с АГ и гиперактивностью СНС препарат должен обладать как минимум метаболической нейтральностью.

В свое время появление селективных агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов, обладающих благоприятным профилем переносимости, привело к настоящему ренессансу антигипертензивных препаратов центрального действия после периода

забвения, которое было связано с высокой частотой побочных эффектов, характерной для представителей первого поколения клонидина и резерпина. Селективный агонист I₁-имидазолиновых рецепторов моксонидин (Физиотенс) хорошо изучен в клинических исследованиях. Особенно ценным в его действии является параллельное и сбалансированное снижение периферического сосудистого сопротивления, уровня систолического и диастолического артериального давления — АД (В.В. Materson, 2011).

Накопленные данные литературы свидетельствуют о низкой частоте побочных эффектов на фоне терапии моксонидином и его хорошей переносимости при длительном применении. Моксонидин обладает низким сродством к α₂-адренорецепторам (в отличие от клонидина и метилдопы), благодаря чему сухость во рту возникает гораздо реже. Кроме того, его применение не сопряжено с синдромом отмены.

В силу множества клинических преимуществ именно моксонидин (Физиотенс) был выбран нами для того, чтобы изучить возможности влияния на активность СНС в лечении АГ в собственном исследовании. В одноцентровом испытании, проведенном в г. Днепропетровске, с участием женщин с недлительно существующей (но не менее 2 лет) АГ 1-2 степени без признаков сосудистого атеросклероза, изучали влияние моксонидина на процесс ремоделирования сосудов, сердца. Как и ожидалось, исходно у всех пациенток с АГ было изменено соотношение компонентов КИМ в сонных артериях (по результатам ультразвукового исследования): отмечалось изменение медиального слоя сосудистой стенки при сохранении нормальной толщины КИМ.

В этом исследовании добавление моксонидина к стандартной АГТ приводило не только к дополнительному снижению уровня АД и в некоторой степени ЧСС, но и к уменьшению толщины меди, а также массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) через 12 мес лечения. В группе стандартной терапии, несмотря на снижение АД, не было отмечено влияния на вышеперечисленные показатели, более того, у этих пациенток наблюдалась тенденция к увеличению ММЛЖ и толщины КИМ (рис. 1) к концу срока наблюдения. Анализ динамики показателей жесткости и эластичности стенки сонных артерий продемонстрировал, что терапия моксонидином способствовала также некоторому снижению жесткости и существенному увеличению растяжимости сосудистой стенки (рис. 2). Через 12 мес лечения отмечена нормализация диаметра сонных артерий. В группе контроля изменение этих показателей, особенно растяжимости сосудистой стенки, было менее выражено.

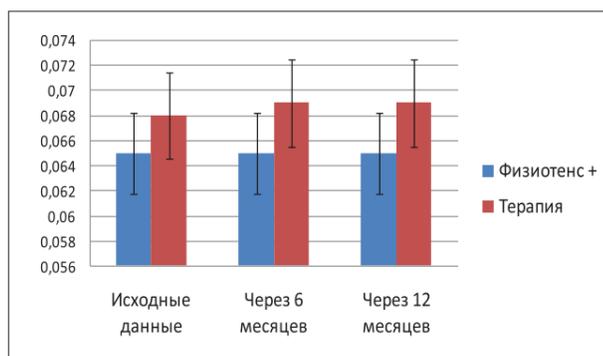


Рис. 1. Изменение комплекса интима-медиа за периоды наблюдения

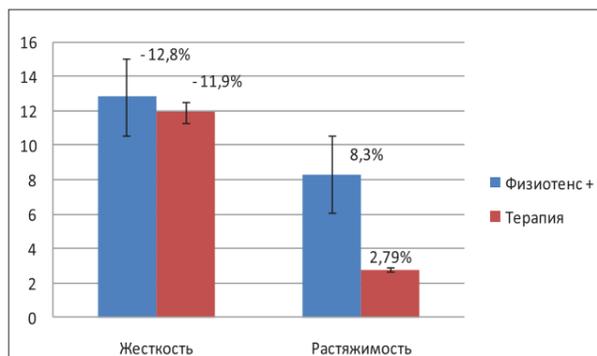


Рис. 2. Динамика показателей жесткости и растяжимости сонных артерий

Качество жизни пациенток до и после лечения оценивали с помощью шкалы EQ-5D, которая позволяет определить возможность выполнения обычной повседневной деятельности и сохранения социальной активности, наличие боли или дискомфорта и отдельных психологических проблем. Для оценки эмоционального состояния использовали шкалу тревоги Гамильтона. Согласно полученным данным показатели качества жизни на фоне применения моксонидина улучшались уже через 6 мес приема препарата; через 12 мес у пациенток в группе моксонидина были достигнуты лучшие результаты по сравнению с группой стандартной терапии. Снижение уровня тревоги через 12 мес также было более выраженным в группе моксонидина.

Полученные данные позволили сделать вывод, что терапия моксонидином (независимо от уровня снижения АД) дозозависимо уменьшает ремоделирование сосудистой стенки за счет влияния на ее медиальный слой, увеличивает эластичность сосудов, положительно воздействует на процесс ремоделирования сердца.

Моксонидин продемонстрировал хорошую переносимость и благоприятное влияние на качество жизни и эмоциональный фон больных с АГ.

На основании этого можно рекомендовать ранее включение моксонидина (Физиотенса) в комплексное лечение АГ у пациентов с гиперактивностью симпатoadrenalной системы для торможения процессов ремоделирования сосудистой стенки.

Известно, что состояние инсулинорезистентности является главным патогенетическим механизмом развития АГ в составе МС и этот механизм контролируется имидазолиновыми рецепторами. Таким образом, назначение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина является патогенетически обоснованным подходом в лечении пациентов с резистентной АГ и неблагоприятным метаболическим профилем, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом.

Руководитель отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко:



— Словосочетание «кардио-метаболический риск», которое означает совокупность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, используется почти так же часто, как и привычный нам термин «сердечно-сосудистый риск». Это связано с широкой распространенностью компонентов МС (нарушений липидного, углеводного обмена, абдоминального ожирения, инсулинорезистентности) в популяции кардиологических пациентов. Сочетание метаболических нарушений и факторов сердечно-сосудистого риска и обуславливает высокий кардиометаболический риск. Например, наличие МС у больных с АГ ассоциируется с увеличением риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также смерти от всех причин. Наши данные свидетельствуют о том, что у пациентов с гиперхолестеринемией и МС даже без клинической манифестации ИБС сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE превышает 10%.

Достаточно давно было показано, что активация СНС так или иначе связана с развитием МС. Гиперсимпатикотония неизменно сопутствует ожирению, и это связано с тем, что основные

В лечении артериальной гипертензии

факторы, продуцируемые жировой тканью (лептин, инсулин, свободные жирные кислоты), способствуют активации СНС. Инсулинорезистентность, ассоциирующаяся с ожирением, усугубляет реакции, вызванные активацией СНС. В то же время активация СНС является патогенетическим звеном развития инсулинорезистентности.

Таким образом, при назначении АГТ пациентам с высоким кардиометаболическим риском следует помнить о важности воздействия на все факторы, включая гиперактивацию СНС. Безусловно, лечение АГ необходимо начинать с блокады РААС в соответствии с современными европейскими рекомендациями. Однако существует большое количество пациентов, нуждающихся в дополнительном назначении препаратов центрального действия для снижения активности симпатoadренальной системы. На возможность применения лекарственных средств этой группы в терапии АГ указывается в последней версии рекомендаций Европейского общества кардиологов/Европейского общества гипертензии (ESC/ESH, 2013).

К числу лиц, у которых применение препаратов центрального действия может принести дополнительную пользу, относятся женщины с АГ в пери- и постменопаузальном возрасте, поскольку дефицит эстрогенов тесно связан с повышением симпатического тонуса. Напомню также, что у пациенток в пери- и постменопаузе увеличивается распространенность компонентов МС, в частности абдоминального ожирения, что также является аргументом в пользу назначения моксонидина в качестве дополнительного средства к стандартной АГТ.

Эффективность данного лекарственного препарата у пациентов с неконтролируемой АГ и ожирением продемонстрирована в обсервационном проспективном исследовании (Abellan et al., 2005), результаты которого показали, что добавление моксонидина в дозе 0,4 мг/сут к стандартной АГТ на протяжении 6 мес приводило к снижению систолического и диастолического АД в среднем на 23 и 12,9 мм рт. ст. соответственно и уменьшению индекса массы тела.

Моксонидин можно назначать в комбинации с антигипертензивными препаратами других групп, при этом переносимость терапии не ухудшается. Это показано, в частности, в исследовании TOPIC (Великобритания), в котором изучалась эффективность моксонидина в виде монотерапии и в комбинации с ингибитором АПФ эналаприлом, антагонистом кальция амлодипином и диуретиком гидрохлортиазидом. В исследовании продемонстрирована хорошая клиническая эффективность моксонидина как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами; максимальный гипотензивный эффект достигался при приеме в комбинации с антагонистом кальция амлодипином. В ходе наблюдения отмечена низкая частота побочных эффектов на фоне использования моксонидина.

В рамках собственного исследования мы изучали влияние моксонидина на инсулинорезистентность у женщин в перименопаузальном возрасте. Как показали его результаты, у пациенток, принимавших моксонидин на протяжении 3 мес наблюдения, снижались значения индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и уровень глюкозы крови. В то же время в группе сравнения, участницы которой получали бета-блокатор атенолол, эти показатели повысились. В конце срока наблюдения у значительной части больных в группе терапии моксонидином отмечено восстановление чувствительности к инсулину, тогда как в группе атенолола увеличилось количество пациенток с инсулинорезистентностью. Замена по истечении 3 мес атенолола на моксонидин сопровождалась нормализацией индекса НОМА-IR

и исчезновением признаков инсулинорезистентности на фоне сохранения нормальных уровней АД.

И наши данные, и итоги зарубежных исследований позволяют сделать вывод, что снижение выраженности гиперинсулинемии на фоне терапии моксонидином происходит за счет уменьшения симпатической активации и иллюстрируют значимость этого механизма. Способность моксонидина снижать инсулинорезистентность способствует реализации органопротекторных эффектов АГТ и уменьшению сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и МС.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

• Активация симпатoadренальной системы играет важную роль в патогенезе АГ. Ее снижение — патогенетический подход в комплексном лечении пациентов с АГ.

• Моксонидин (Физиотенс) обладает уникальным механизмом действия, направленным на снижение центральной активации регуляции АД.

• Селективность воздействия на I₁ рецепторы определяет многие положительные качества моксонидина, такие как влияние на сопутствующие факторы риска — инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гипертрофию левого желудочка, ремоделирование сосудов.

• Моксонидин может более широко применяться в терапии АГ на ранних этапах ее развития, особенно у пациентов с высокой вероятностью гиперактивности СНС (при постоянном воздействии стрессовых факторов, наличии МС, сахарного диабета, повышенной вариабельности АД).

• Терапевтическая доза моксонидина в большинстве ситуаций составляет 0,2-0,4 мг/сут, в ряде случаев она может быть увеличена до 0,6 мг/сут.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



Физиотенс

Моксонидин

В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АГ ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ И НАДЕЖНО КОНТРОЛИРУЕТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ¹⁻⁵



Краткая информация о препарате ФИЗИОТЕНС

Регистрационное удостоверение: UA/0315/01/01, UA/0315/01/03. Состав: 1 таблетка содержит 0,2 мг или 0,4 мг моксонидина. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: Антигипертензивные лекарственные средства. Агонисты имидазольных рецепторов, Код АТС: C02A C02B. Показания: Артериальная гипертензия. Противопоказания: Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата; синдром слабости синусового узла; брадикардия (в покое менее 50 уд./мин); АВ-блокада II и III степени; сердечная недостаточность. Способ применения и дозы. Стандартная начальная доза моксонидина составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза — 0,4 мг. Максимальная суточная доза — 0,6 мг — принимается в 2 приема. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от реакции пациента. Физиотенс можно принимать независимо от приема пищи, заливая небольшим количеством жидкости. Для пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов на гемодиализе начальная доза — 0,2 мг в сутки. При необходимости и в случае хорошей переносимости препарата дозу можно повысить до 0,4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью и до 0,3 мг в сутки — тяжелой почечной недостаточностью. Побочные реакции. Наиболее частые побочные эффекты включают сухость во рту, головокружение, астению и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются после нескольких недель лечения. Другие побочные реакции смониторить в инструкции по медицинскому применению. Особенности применения. Моксонидин следует применять особенно осторожно у пациентов с АВ-блокадой I-II степени, тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией, с нарушениями функции почек и др. Если Физиотенс применяется в комбинации с β-адреноблокаторами и/или препаратами необходимо отметить, сначала следует отменить β-адреноблокатор, а потом через несколько дней — Физиотенс. Не рекомендуется внезапно прекращать применение терапии моксонидином, дозу следует постепенно уменьшать в течение двух недель. Пациентам с единичными наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат. Моксонидин не следует применять в течение беременности, если нет явной необходимости. Моксонидин не рекомендуется для применения у детей. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия. Одновременное применение препарата с другими антигипертензивными препаратами приводит к аддитивному эффекту. Не рекомендуется одновременное применение Физиотенса с трициклическими антидепрессантами. Моксонидин может усиливать седативный эффект трициклических антидепрессантов, транквилизаторов, алкоголя, седативных и снотворных препаратов, бензодиазепинов при одновременном применении. Категория отпуска. По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация предназначена для специалистов и распространяется на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике, размещении в специализированных медицинских изданиях. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лаборапториз ГмбХ» в Украине по телефону + 380 44 496 60 80 (круглосуточно).

1. Abellan J, et al. Kidney International. 2005; 67 (Suppl. 93): S20-S24. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенс. 3. Fenton C, Keating G. M., Lyseng-Williamson H.A. Drugs 2006; 66 (4): 477-496. 4. Farsang C. J. Clin. Basic. Cardiol. 2001; 4: 197-200. 5. Waters J, et al. J Clin Basic Cardiol 1999; 2: 219-24.

АГ — артериальная гипертензия

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лаборапториз ГмбХ» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.

PR-UA-PHY-01(01/15)

Abbott
A Promise for Life