

Агонисты имидазолиновых рецепторов и гипертрофия миокарда левого желудочка

А.А. Кириченко, К.О. Колесникова, А.П. Шарандак, О.С. Цека, А.П. Королев

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Imidazoline receptor agonists and left ventricular hypertrophy

LL. Kirichenko, K.O. Kolesnikova, A.P. Sharandak, O.S. Tseka, A.P. Korolev

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Рассмотрена роль симпатического отдела вегетативной нервной системы в патогенезе артериальной гипертонии (АГ). Подчеркивается прогностическое значение гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждаются результаты исследований, в которых изучалось влияние агонистов имидазолиновых рецепторов на ГЛЖ в терапии АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертрофия миокарда левого желудочка, агонисты имидазолиновых рецепторов, моксонидин.

The role of sympathetic autonomous system in arterial hypertension (AH) pathogenesis is described. Predictive value of left ventricular hypertrophy (LVH) in cardiovascular event prognosis is emphasized. The results of clinical trials assessing imidazoline receptor agonists' influence on LVH during AH management are discussed.

Key words: Arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, imidazoline receptor agonists, moxonidine.

В недавно опубликованных сообщениях о влиянии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) на прогноз было показано, что у больных артериальной гипертонией (АГ) с ГЛЖ частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 1,5-2 раза выше, а общая летальность в 1,5-8 раз выше, чем у пациентов без ГЛЖ [15,17]. Неблагоприятное влияние ГЛЖ на прогноз связывают с комплексом патофизиологических механизмов, лежащих в основе ее развития. К ним относятся нарушение диастолической и систолической функций (ДФ и СФ) левого желудочка (ЛЖ), вегетативный дисбаланс, предрасположенность к нарушениям ритма, нарушение коронарного кровотока, ремоделирование стенок сосудов. Поэтому достижение регресса ГЛЖ является одной из главных целей современной антигипертензивной терапии.

В последние годы вырос интерес к симпатолитикам, и, в первую очередь, к группе агонистов имидазолиновых рецепторов. Вероятно, это связано с переосмыслением роли вегетативной нервной системы (ВНС) в патогенезе АГ [1]. Известно, что при активации симпатического отдела ВНС происходит увеличение выработки катехоламинов, длительная продукция которых повышает сердечный выброс и вазоконстрикцию периферических сосу-

дов, что в свою очередь активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [3]. В результате гиперактивации РААС и симпатoadреналовой системы (САС) возникает дисбаланс между прессорными — ангиотензин-II, эндотелин-I, катехоламины и др., и депрессорными агентами — брадикинин, оксид азота, эндотелиальный фактор релаксации и др., что способствует развитию гиперлипидемии, инсулинорезистентности (ИР), эндотелиальной дисфункции, повышению агрегации тромбоцитов, поражению органов-мишеней (ПОМ), в т.ч. и развитию ГЛЖ.

Впервые препараты центрального действия были применены около 40 лет тому назад. К первому поколению симпатолитиков относятся резерпин и метилдофа, ко второму поколению — клонидин, являющийся агонистом α_2 -адренорецепторов центрального действия и снижающий активность САС на уровне вентролатеральной зоны продолговатого мозга, тем самым приводя к уменьшению периферического сопротивления сосудов и сердечного выброса. В настоящее время его использование ограничено из-за выраженности побочных эффектов (синдром отмены, сухость во рту, седативное действие, ортостатические реакции, депрессии и др.), поэтому клонидин сейчас назначается пре-

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 443-69-09

Тел./факс: (095) 324-45-86

e-mail: kafter85@mail.ru

имущественно для купирования гипертонических кризов, а метилдопа остается средством лечения АГ у беременных. Влияние первых поколений симпатолитиков на ГЛЖ изучено недостаточно. В американском «Исследовании ветеранов» продолжительностью 2 года при сравнении эффективности шести антигипертензивных препаратов различных групп у 452 мужчин отмечено достоверное уменьшение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на фоне терапии клонидином [22]. Это же исследование продемонстрировало, что короткие курсы лечения (до 8 недель) любыми препаратами не влияют на ГЛЖ. Третье поколение симпатолитиков — агонисты имидазолиновых рецепторов первого типа: моксонидин (Физитенз®, Солвей Фарма, Германия) и рилменидин (Альбарел®, Эгис АО Венгрия).

Имидазолиновые рецепторы представлены двумя подтипами: I_1 - и I_2 -, которые подразделяются в соответствии со специфическими лигандами, связывающимися с ними. Имидазолиновые рецепторы I_1 расположены в вентролатеральной области продолговатого мозга. Этот отдел мозга отвечает за тонический и рефлекторный контроль над симпатическим звеном ВНС и является центром физиологической регуляции артериального давления (АД) [21]. Как известно, с усилением симпатической активности связаны различные ССО, в т.ч. и ГЛЖ, которая при АГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По данным Корнельского и Фремингемского исследований, регресс ГЛЖ сопровождается уменьшением частоты указанных осложнений на 50% и более [25]. Следует отметить, что в клинических работах, посвященных изучению агонистов имидазолиновых рецепторов, акцент делается на параметры суточного мониторирования АД, показатели центральной гемодинамики, структурно-функциональное состояние органов-мишеней — сердце, почки, крупные артерии; уделяется внимание микроциркуляторному руслу, которое претерпевает значительные изменения в процессе эволюции АГ и, вероятно, также служит «органом-мишенью». По результатам этих исследований влияние на обратное развитие ГЛЖ этой группы препаратов весьма неоднозначно. В настоящей работе сделана попытка обобщить результаты исследований по влиянию агонистов имидазолиновых рецепторов на ГЛЖ.

У спонтанно гипертензивных крыс в течение 3 месяцев моксонидин достоверно снижал массу сердца и ММЛЖ, а также величину индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) по сравнению с контрольной группой, не получавшей препарат; происходила нормализация микроскопических признаков миокардиального фиброза, микроартериопатии и капиллярного снабжения миокарда [16], что можно расценить как кардиопротективное действие моксонидина. Аналогичный эффект оказывал и рилменидин [18]. Другие исследователи обнаружили подобные изменения

при назначении моксонидина в дозе 60–120 мкг/кг веса спонтанно гипертензивным крысам в течение 4 недель: снижение АД сопровождалось регрессией ГЛЖ [26]. Для оценки эффекта моксонидина на ГЛЖ у людей были использованы методы магнитно-резонансной томографии и эхокардиографии (ЭхоКГ). При обследовании 20 больных АГ, которым назначался моксонидин в дозе 0,2–0,4 мг/сут. в течение 6 месяцев, снижение АД сопровождалось уменьшением толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и значительным увеличением внутреннего диаметра ЛЖ [20,28]. Применение моксонидина в дозе 0,4 мг уже через 4 недели терапии привело к тому, что средняя величина конечно-систолического объема (КСО) достоверно сократилась с 75 до 64 мл без значимого увеличения конечно-диастолического объема (КДО) и фракции выброса (ФВ) [23]. Через 3 месяца лечения моксонидином произошло уменьшение степени выраженности ГЛЖ, а сокращение ММЛЖ зарегистрировано через 6 месяцев приема препарата [27]. В исследовании [29] продемонстрировано, что использование препарата в дозах 0,2–0,6 мг приводит к отчетливому антигипертензивному эффекту, ассоциированному со снижением ММЛЖ, к концу 9 месяца терапии, причем регресс ГЛЖ сопровождался также улучшением ДФ ЛЖ. Длительное, в течение года, лечение АГ рилменидином приводило к достоверному снижению ИММЛЖ на 14%, уменьшению ТМЖП и толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ без изменений конечного систолического (КСР) и конечного диастолического размеров (КДР) ЛЖ [30]. Улучшалась также эластичность стенки плечевой артерии [29].

В самых ранних работах отечественных исследователей [4] влияние моксонидина на ГЛЖ определялось не столь однозначно. При анализе результатов ЭхоКГ через 3 месяца лечения агонистом имидазолиновых рецепторов из 16 пациентов у 2 ММЛЖ уменьшилась более чем на 10 г, у 3 больных она увеличилась более чем на 10 г, у остальных не изменилась. На фоне 6-месячной терапии моксонидином были выявлены достоверное снижение ТЗС на 3,0%, ТМЖП на 4,7%, ММЛЖ на 7,1%, ИММЛЖ на 7,6%, при этом ФВ и ударный объем достоверно не изменились [5]. В исследовании [2] за 6 месяцев наблюдения было обнаружено достоверное снижение только ТМЖП на 4,2%, а ТЗС уменьшилась недостоверно.

Важной особенностью изучаемой группы препаратов, кроме антигипертензивного эффекта, является снижение ИР. Последнее обусловлено тем, что моксонидин уменьшает симпатикотонию, что ведет к сокращению гидролиза жиров, повышению чувствительности тканей к инсулину. Очевидно, АГ не только усугубляет течение сахарного диабета (СД), но и служит дополнительным фактором, способствующим ПОМ. Поэтому, применение агонистов имидазолиновых рецепторов осо-

бенно актуально для коррекции АД и воздействия на органы-мишени у больных АГ в сочетании с СД, что было продемонстрировано в многочисленных зарубежных и отечественных исследованиях. На фоне 6-месячной терапии моксонидином у 48 больных СД 2 типа (СД-2) выявили сокращение ТМЖП и ТЗС на 17% и 16% соответственно, ММЛЖ достоверно уменьшилась с 192,5 до 165,5 г; КСО сократился на 15%, КДО на 14%, расчетный показатель ДФ через 6 месяцев лечения вырос на 32% [12]. В исследовании украинских ученых, проведенном с участием 38 больных эссенциальной АГ в сочетании с СД-2 в состоянии компенсации, монотерапия моксонидином в дозе 0,4-0,8 мг/сут. достоверно уменьшила ТМЖП через 6 месяцев на 9,7%; ИММЛЖ снизился через 4 месяца лечения на 8,5% с тенденцией к дальнейшему сокращению через 6 месяцев лечения на 10,0% по сравнению с исходными значениями [7]. По влиянию на ГЛЖ в данном исследовании моксонидин сопоставим с амлодипином. СФ ЛЖ в процессе лечения значимо не изменилась, ДФ характеризовалась достоверным увеличением отношения максимальных скоростей в фазу раннего и позднего наполнения (Е/А) трансмитрального кровотока уже к концу 4 месяца терапии и продолжало значимо нарастать в последующем. Характерно, что это одна из немногих работ, в которой изучалось влияние моксонидина на СФ и ДФ ЛЖ. В отечественном исследовании у 84 больных с метаболическим синдромом уже к концу 12 недели терапии произошло достоверное уменьшение КСР на 5,3%, КСО на 13,6%, и увеличение ФВ на 11,45%. Достоверные снижения ММЛЖ и толщины стенок ЛЖ в указанном исследовании отсутствовали [11]. Вероятно, это связано с непродолжительным периодом наблюдения. В сравнительном, рандомизированном исследовании 50 больных АГ в сочетании с СД-2 получали моксонидин в дозе 0,4 мг. Через 6 недель лечения достоверно снизилась ММЛЖ на 4,1%. ИММЛЖ также уменьшился, причем как у больных с ГЛЖ, так и без нее на 4,1% и 4,7% соответственно, по сравнению с исходными показателями [6]. У пациентов с СД-2 старших возрастных групп лечение агонистом имидазолиновых рецепторов в течение 6 месяцев привело к достоверному снижению ММЛЖ на 8,75%, ТЗС на 8,8%, ТМЖП на 7,3% от исходных значений [10].

Улучшение ДФ ЛЖ на фоне терапии моксонидином отмечается и у больных АГ в сочетании с хроническими обструктивными болезнями легких на

33,3% при снижении ИММЛЖ и ММЛЖ на 13,5% и 15,4% соответственно [14]. У пациентов > 60 лет полугодовое лечение моксонидином также привело к достоверному снижению ММЛЖ на 20%, ИММЛЖ на 9,2% за счет достоверного уменьшения толщины стенок ЛЖ: ТЗС сократилась на 17,8%, ТМЖП на 13,1% [8].

По данным литературы, все антигипертензивные препараты, за исключением прямых вазодилататоров (гидралазин, миноксидил), способны вызывать регресс ГЛЖ, если они применяются в достаточных дозах и не менее 6 месяцев [13]. Сообщения о влиянии моксонидина на ГЛЖ довольно противоречивы, что можно объяснить различиями в используемых дозах препарата, продолжительности терапии, а также исходной ММЛЖ. К сожалению, большинство исследований были неконтролируемыми и включали не более нескольких десятков больных, а в контролируемых исследованиях под наблюдением находилось недостаточное количество рандомизированных больных. К тому же в связи с возможными погрешностями, допускаемыми при измерении параметров ЛЖ при ЭхоКГ в М-режиме, к полученным данным следует относиться с осторожностью: из-за методических погрешностей величина ММЛЖ может колебаться в пределах 8-10%, поэтому говорить о регрессе ГЛЖ у конкретного больного под влиянием терапии можно лишь в том случае, если ММЛЖ уменьшилась не менее чем на 10% или 10 г по сравнению с исходными значениями [9]. Согласно расчетам Devereux R, et al. 1994, 1996, с учетом методических погрешностей ЭхоКГ для оценки влияния антигипертензивной терапии на ГЛЖ необходимо не менее 300-400 больных [19]. По мнению Jennings G, et al. 1998, значимыми являются изменения ММЛЖ на 10-15%, а в идеале на 18% по сравнению с исходными значениями [24].

За последние годы опубликованы результаты большого количества клинических исследований, в которых авторы изучали эффективность агонистов имидазолиновых рецепторов у больных с ГЛЖ, однако полученные данные не позволяют делать однозначных выводов. Очевидно, что необходимы новые контролируемые, тщательно спланированные исследования с включением достаточного количества больных, результаты которых позволят ответить на многочисленные вопросы относительно влияния этих препаратов на структурно-функциональное состояние желудочков сердца у больных АГ с ГЛЖ.

Литература

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия. Санкт-Петербург «Гиппократ» 1992; 192с.
2. Апарина Т.В. Влияние моксонидина и эналаприла на уровень артериального давления и активности ангиотензин-превращающего фермента у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2001.
3. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия. Москва «Ремедиум» 1999; 139с.
4. Балякина Е.В., Патрушева И.Ф., Рынская Е.Е., Юренев А.П. Опыт применения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина у больных гипертонической болезнью (собственное наблюдение). Тер архив 1998; 1: 15-9.
5. Боченков Ю.В. Роль имидазолиновых рецепторов в регуляции артериального давления у больных гипертонической

- болезнь и возможности фармакотерапии. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1999.
6. Гапон Л.И., Жевагина И.А., Петелина Т.И., Бахматова Ю.А. Оценка влияния физиотенза (моксонидина) по сравнению с эналаприлом на суточный профиль АД и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией с метаболическими изменениями. РКЖ 2002; 3: 51-4.
 7. Дядык А.И., Багрий А.Э., Цыба И.Н. и др. Регресс гипертрофии левого желудочка сердца у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и сахарным диабетом под влиянием моксонидина. Украинская баннерная сеть от 07.04.2003 г.
 8. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Возможности моксонидина (физиотенза) в лечении артериальной гипертензии у пожилых больных. Артер гипертенз 2002; 4: 131-4.
 9. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность. Кардиология 2003; 10: 99-104.
 10. Серебров А.Н. Дифференцированная антигипертензивная терапия цинтом и тонокардином мягкой и умеренной артериальной гипертензии больных старших возрастных групп с инсулин-независимым сахарным диабетом. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1998.
 11. Сыртланова Э.Р., Гильмутдинова Л.Т. Опыт применения моксонидина у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом. Кардиология 2003; 3: 33-5.
 12. Трусов В.В., Аксенов К.В., Филимонов М.А. Клиническая оценка пролонгированной терапии агонистом имидазолиновых рецепторов больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом. Кардиология 2002; 2: 50-3.
 13. Чазова И.Е., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Ратова Л.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение. Тер архив 2002; 9: 50-6.
 14. Шилова Е.В., Задонченко В.С., Свиридова А.А. и др. Применение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина у больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническими obstructивными заболеваниями легких. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 19-24.
 15. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiology and clinical issues. Blood Pressure 2001; 10(5-6): 288-98.
 16. Armann K, Greber D, Gharehbaghi H, et al. Effects of nifedipine and moxonidine on cardiac structure in spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens 1991; 5: 76-83.
 17. Berkin KE, Ball SG. Essential hypertension the heart and hypertension. Hypertension 2001; 8: 467-75.
 18. Bobik A, Dilley R, Kanellakis P. Sympatho-adrenal mechanisms regulating cardiovascular hypertrophy in primary hypertension: a role for rilmenidine? J Hypertens 1998; 16(Suppl.): 51-4.
 19. Devereux RB. Do antihypertensive drugs differ in their ability to regress left ventricular hypertrophy? Circulation 1997; 95: 1983-5.
 20. Eichstadt H, Gatz G, Schroeder R, et al. Linksventrikuläre hypertrophieregression unter einer therapie mit moxonidin. Pharmacol. Ther 1991; 1: 12-7.
 21. Ernsberger PR. Imidazoline I1-receptors agonists: New data on hypertension and related pathologies. 18-th Congress of the ESC. Abstracts. Birmingham 1996; 30-3.
 22. Gottdiener J, Reda D, Notargiacomo A, Masterson B. Comparison of monotherapy effects on LV mass regression in mild-to-moderate hypertension: differences between short and long-term-therapy. JACC 1992; 79: 85.
 23. Hunting J, Mitrovic V, Bahavar H, et al. Vergleich der wirkungen von moxonidin und nifedepin die linksventrikuläre function bei monotherapie der essentiellen hypertonie. Herz Kreislauf 1992; 24: 132-6.
 24. Jennings G, Wong J. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis. J Hypertens 1998; 16(Suppl.): 29-34.
 25. Muisan M, Salvetti M, Risoni D, et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. J Hypertens 1995; 13: 1091-105.
 26. Mukkadam-Daher S, Gutkowska J. Imidazoline receptors in the heart: a novel target and a novel mechanism of action that involves atrial natriuretic peptides. Braz J Med Biol Res 2004; 37(8): 1239-45.
 27. Peter W, De Leew. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии. Международные направления в исследовании артериальной гипертензии 2000; 10: 4-6.
 28. Prichard BN, Graham BR. Effective antihypertensive therapy blood pressure control with moxonidine. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27(S3): 38-48.
 29. Schulman D, Flores A, Tugoen J, et al. Antihypertensive treatment in hypertensive patients with normal mass is associated with left ventricular remodeling and diastolic function. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 78: 56-60.
 30. Trimarco B, Rosiello G, Sarno G, et al. Rilmenidine in patients with left ventricular hypertrophy due to essential hypertension: beyond the reduction of left ventricular mass. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26(S2): 29-33.

Поступила 20/12-2004