

---

## Влияние моксонидина на адренореактивность клеточных мембран и показатели почечного кровотока

Л.Н. Елисеева\*, З.А. Басте\*, Е.А. Бархатова\*\*, М.Ш. Хуако\*\*, М.И. Бочарникова\*

\*Кубанская государственная медицинская академия, \*\*Краевая клиническая больница. Краснодар, Россия

## Moxonidine influence on cell membrane adrenoactivity and renal blood flow

L.N. Yeliseeva \*, Z.A. Baste\*, E.A. Barkhatova\*\*, M.Sh. Khuako\*\*, M.I. Bocharnikova

\*Kuban' State Medical Academy, \*\* Regional Clinical Hospital. Krasnodar, Russia

---

**Цель.** Изучить особенности влияния моксонидина на адренореактивность клеточных мембран эритроцитов и почечный кровоток у больных гипертонической болезнью (ГБ).

**Материалы и методы.** Обследованы 68 больных ГБ 1-3 стадии. Адренореактивность мембран эритроцитов определяли по методике И.Г. Длусской с соавт. Почечный кровоток исследовали в режиме триплексного сканирования с импульсно-волновым доплером. Моксонидин назначали после 5 дневного «отмывочно-го» периода в дозе 0,2-0,4 мг/сутки.

**Результаты.** У больных исходно имело место повышение  $\beta$ -адренореактивности клеточных мембран, располагающее к отсутствию чувствительности к антигипертензивной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами. Применение моксонидина в течение 3 месяцев помимо антигипертензивного эффекта способствует снижению  $\beta$ -адренореактивности мембран и улучшению почечного кровотока на уровне междольковых артерий.

**Заключение.** Моксонидин обладает выраженным антигипертензивным эффектом, устраняя гиперсимпатикотонию, улучшая почечный кровоток.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гиперсимпатикотония, почечный кровоток, моксонидин.

**Aim.** To investigate moxonidine influence on adrenoactivity of red blood cell membranes and renal blood flow in patients with essential arterial hypertension (EAH).

**Material and methods.** Sixty-eight patients with Stage I-III EAH were examined. Adrenoactivity of red blood cells' membranes was assessed by the method of I.G. Dlusckaya et al. Renal blood flow was assessed with scanner Vingmed System 5 (2.5-5 mHz, triplex scan regimen). Moxonidine was administered after 5-day wash-out period, in the daily dose of 0.2-0.4 mg.

**Results.** At baseline, beta-adrenoactivity of cell membranes was increased, and sensitivity to antihypertensive treatment with beta-adrenoblockers decreased. Three-month therapy with moxonidine was associated with decline in membrane beta-adrenoactivity and improvement of renal blood flow at interlobular artery level.

**Conclusion.** Moxonidine possesses a strong antihypertensive effect, decreasing sympathetic hypertonus, and improving renal blood flow.

**Key words:** essential arterial hypertension, sympathetic hypertonus, renal blood flow, moxonidine.

---

Патогенетическая значимость артериальной гипертензии (АГ) как фактора, способствующего повреждению сердечно-сосудистой системы, в настоящее время не вызывает сомнения [3,11,12]. В последние годы особое внимание исследователей привлекает активация нейроморальных систем, и, в частности, симпатoadrenalовой (САС), в развитии и стабилизации гипертонической болезни (ГБ). В здоровом организме САС, осуществляя адаптационно-трофическое влияние на все процессы жизнедеятельности, обеспечивает поддержание гомеостаза при изменении условий внешней среды. Вместе с тем, длительное повышение тонуса САС опосредует полиорганные поражения у пациентов с ГБ [5,8] и, согласно современным концепциям, нуждается в ранней и адекватной коррекции. Новым направлением в лечении ГБ стало применение в качестве препаратов первого ряда, агонистов имидазолиновых рецепторов (АИР), в частности моксонидина [2], позволяющих посредством контроля на центральном уровне одновременно нивелировать многие отрицательные последствия гиперактивности САС у больных ГБ [9].

К настоящему времени достаточно хорошо изучены отдельные механизмы действия препаратов из класса АИР 1 типа, доказана их способность снижать сопротивление в артериолах без существенных изменений объема сердечного выброса и легочной гемодинамики [10,16]. Установлено, что антигипертензивный эффект моксонидина не уступает другим антигипертензивным средствам [14,17]. Имеются данные подтверждающие, что препарат при длительном применении уменьшает массу миокарда левого желудочка [7,15], не влияет на липидный обмен [2] и оказывает положительное действие на метаболизм углеводов [4]. Хорошая переносимость и возможность сочетания с другими антигипертензивными средствами [11,13,16] обоснованно привлекают внимание клиницистов к этому препарату. Вместе с тем, остаются неизученными особенности эффекта моксонидина у больных ГБ в зависимости от активности САС и чувствительности  $\beta$ -рецепторного аппарата клеток; недостаточно клинических исследований, посвященных влиянию моксонидина на почечный кровоток.

## Материалы и методы

Исследовали влияние моксонидина (Физиотенз®, Солвей Фарма, Германия) в дозе 0,2 мг на адренореактивность мембран эритроцитов и почечный кровоток у 68 больных ГБ, средний возраст  $56 \pm 4,5$  лет. 1 стадия ГБ,

согласно классификации ДАГ1 1993, установлена у 25 больных, 2 стадия – у 28, 3 – у 15 пациентов. Продолжительность заболевания составила в среднем  $7 \pm 2,4$  года.

Адренореактивность мембран эритроцитов определяли с помощью набора « $\beta$ -АРМ» (ООО «АГАТ-МЕД») по методу И.Г.Длусской с соавт. 1995 [6]. Почечный кровоток исследовали доплерографическим методом с помощью ультразвукового сканера Vingmed System 5 с использованием конвексного датчика частотой 2,5-5 мГц в режиме триплексного сканирования, применяя импульсно-волновый Допплер, режим цветового и энергетического картирования. Количественный анализ включал определение пиковой систолической (PsV), конечной диастолической (PdV) и средней за цикл (Vave) скоростей с расчетом индекса резистентности (RI) и пульсационного индекса (PI). Указанные параметры исследовали на уровне внутривисцеральных ветвей почечных артерий: междольковых (I), дуговых (II) и междольковых (III). Практически все пациенты до включения в исследование либо не принимали антигипертензивные средства, либо лечились нерегулярно препаратами короткого действия, что позволило сократить «отмывочный» период до 5 дней. В исследование не включали больных с нестабильным течением ишемической болезни сердца, выраженными нарушениями мозгового кровообращения, некомпенсированным течением сахарного диабета, нарушениями ритма и проводимости, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выше II функционального класса по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). Моксонидин назначали в индивидуальной дозе 0,2-0,4 мг/сут под контролем артериального давления (АД) и общего самочувствия больных.

Исследования проводили перед началом приема препарата с повторными обследованиями через 1 и 3 месяца постоянного приема Физиотенз® в амбулаторных условиях. Дополнительно анализировали параметры качества жизни (КЖ), общее самочувствие больных, величину АД, побочные и нежелательные эффекты.

Статистический анализ проведен с помощью параметрических методов; результаты представлены в виде  $M \pm SD$ . Для оценки статистически значимых различий между независимыми группами использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферони. Данные обрабатывались пакетом статистических программ Biostat 4.03.

## Результаты исследования

В настоящее время разработан достаточно простой и удобный для применения в широкой клинической практике метод определения адренореактивности по величине  $\beta$ -адренорецепции мембран эритроцитов [6]. В основе метода лежит феномен изменения функционального состояния эритроцитов – признанной модели клетки организма, в присутствии адренореактивного вещества. За нормальные значения принимают показатели  $\beta$ -адренореактивности от 20 до 40 условных единиц (усл.ед.). Значения  $<16$  усл.ед. сопровождаются повышенной чувствительностью к  $\beta$ -адреноблокаторам и частым развитием побочных эффектов; при значениях  $>40-60$  усл.

Таблица 1

Влияние Физиотенза® на адренореактивность мембран эритроцитов в зависимости от тяжести ГБ

Стадия ГБ	Адренореактивность мембран эритроцитов		
	Исх	1 месяц	3 месяца
I (n=25)	87,8±6,8	61,7±5,4*	52,8±3,2*
II (n=28)	81,2±4,6	69,4±3,4*	76,2±6,1
III (n=15)	59,3±3,4	52,0±2,5	42,7±3,7*

Примечание: \* – достоверные изменения ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными.

ед. развивается десенситизация  $\beta$ -рецепторов клеток и нечувствительность к применению  $\beta$ -адреноблокаторов [6].

В настоящем исследовании установлено, что у всех больных ГБ адренореактивность клеточных мембран эритроцитов значительно превышала физиологические нормы и прогнозировала нечувствительность к назначению препаратов из группы  $\beta$ -адреноблокаторов. У пациентов с I стадией ГБ адренореактивность составила 87,8±6,8, со 2 – 81,2±4,6, с 3 – 59,3±6,36 усл.ед. Пациенты с исходно низкими значениями адренореактивности в обследованной когорте отсутствовали.

Анализ выполненных исследований показал хорошую переносимость препарата. Нежелательные или побочные эффекты отсутствовали. Систолическое АД (САД) стабильно снижалось на второй неделе лечения и достигло целевых ( $\leq 130$  мм рт.ст.) значений к концу первого месяца. Снижение диастолического АД (ДАД) несколько отставало, стабильно снижаясь через 4-6 недель лечения, достигая цифр  $< 85$  мм рт.ст. при монотерапии только у больных I и 2 стадиями ГБ. Направленность изменения АД у обследованных пациентов соответствовала известным литературным данным [2,7,9] и в работе не рассматривается. Все боль-

ные отмечали улучшение КЖ, нормализацию сна, уменьшение чувства тревоги, повышение работоспособности.

На фоне регулярного приема Физиотенза® в индивидуальной дозе отмечено снижение адренореактивности мембран эритроцитов у всех больных, однако темпы и выраженность этих изменений отличались в зависимости от стадии ГБ. У больных ГБ I стадии в течение одного месяца лечения Физиотенз® снижал адренореактивность на 29,7%, а через 3 месяца – на 39,9%; при ГБ 2 стадии максимальное снижение произошло в первый месяц и составило 45,3%; при ГБ 3 стадии в первый месяц зафиксировано уменьшение адренореактивности в пределах 12,3%, а через 3 месяца – 48,2% (таблица 1).

Таким образом, Физиотенз® при длительном применении значительно снижает адренореактивность мембран эритроцитов, которая, однако, не доходила до верхней границы нормальных значений. Вместе с тем, основываясь на литературных данных [4,6], полученные результаты можно рассматривать как признак восстановления чувствительности рецепторов к  $\beta$ -адреноблокаторам, что расширяет арсенал антигипертензивных препаратов с прогнозируемым терапевтическим эффектом. У пациентов с

Таблица 2

Изменение параметров почечного кровотока на фоне лечения Физиотензом®

Показатели		Уровень исследования					
		I		II		III	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
PsV	ПП	48,4±1,2	57,7±2,4	41,9±2,1	43,9±3,2	32,3±3,6	26,2±1,1
	ЛП	63,1±1,8	62,6±2,6	48,7±5,1	39,2±3,2	31,8±3,4	27,0±1,8*
PdV	ПП	18,4±1,5	21,5±1,4	17,1±1,1	17,1±1,7	13,4±1,3	10,3±0,5*
	ЛП	23,5±2,5	24,7±2,3	21,0±2,3	15,4±1,2	13,4±0,8	11,5±0,8
Vave	ПП	27,7±2,1	33,0±1,7	24,1±0,8	25,1±1,8	18,6±2,0	14,7±0,6
	ЛП	35,4±4,5	36,1±2,2	28,6±2,7	22,4±1,9	18,4±0,8	16,1±1,0*
PI	ПП	1,07±0,03	1,08±0,05	1,03±0,03	1,08±0,06	1,02±0,03	1,08±0,06
	ЛП	1,1±0,05	1,05±0,05	0,97±0,03	1,05±0,06	1,0±0,02	1,05±0,05
RI	ПП	0,61±0,01	0,62±0,02	0,59±0,01	0,61±0,03	0,58±0,013	0,6±0,02
	ЛП	0,62±0,02	0,61±0,02	0,57±0,07	0,60±0,02	0,58±0,02	0,6±0,02

Примечание: \* – достоверные изменения; ПП – правая почка; ЛП – левая почка.

1 и 2 стадиями ГБ Физиотенз® может быть использован в качестве монотерапии. У больных 3 стадией ГБ монотерапия ограничена случаями АГ I и II степеней по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 – мягкой и умеренной. Однако способность Физиотенза® снижать исходно высокую адренореактивность у всех больных, позволяет рекомендовать назначение его пациентам с любой тяжестью ГБ. Данные не позволяют судить о влиянии Физиотенза® в случаях ГБ у пациентов с низкими значениями адренореактивности клеточных мембран, т.к. их просто не оказалось среди обследованных больных. Этот вопрос может стать предметом дальнейших наблюдений.

Изучение динамики кровотока на уровне почечных артерий показало, что наиболее существенные изменения происходят на участке междольковых артерий. Здесь снижаются PsV, PdV и особенно Vave, что может служить косвенным свидетельством улучшения трофических функций. Существенные изменения резистивных свойств отсутствовали (таблица 2).

В настоящее время сложно интерпретировать полученные результаты, т.к. использованный мена симпатический тонус.

### Литература

1. Елисеева Л.Н., Хуако М.Ш., Басте З.А. и др. Влияние моксонидина на показатели почечного кровотока. Лучевая диагностика на Кубани. Научно-практ конф междунар участием. Матер конф. Краснодар 2004; 105-6.
2. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертензии. Метаболический синдром; современные представления 2003; Выпуск 3; 48 с.
3. Оганов Р.Г. Проблема контроля артериальной гипертензии среди населения. Кардиология 1994; 3: 80-3.
4. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.В. Опыт применения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (цинг) при долгосрочной терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клин фармакол тер 2000; 9(3): 58-63.
5. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации (ДАГ 1). Клин фармакол тер 2000; 9(3): 5-31.
6. Стрюк Р.И., Длуская И.Г. Метод оценки адренореактивности организма по величине бета-адренорецепции клеточных мембран. Методические рекомендации. Москва 2000; 11 с.
7. Armann K, Greber D, Gharehbaghi H, et al. Effects of nifedipine and moxonidine on cardiac structure in spontaneously hypertensive rats. Stereological studies on myocytes, capillaries, arteries and cardiac interstitium. Am J Hypertens 1991; 5: 76-83.
8. Esler M. Sympathetic nervous system: contribution to human hypertension and related cardiovascular disease. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26(Suppl 2): S24-8.

тод исследования внутрипочечного кровотока недостаточно широко изучен в клинической практике, однако однонаправленность изменений с данными исследования периферического кровотока на микроциркуляторном уровне с помощью лазерного анализатора, полученная в предыдущих работах [1], вероятно, отражает универсальный характер реакции резистивных сосудов в ответ на антигипертензивную терапию.

Таким образом, предварительное исследование адренореактивности клеточных мембран эритроцитов у больных ГБ простым, биохимическим методом позволяет дифференцированно выбирать адекватный антигипертензивный препарат, уменьшить эмпирическую полипрагмазию. У пациентов с высоким уровнем адренореактивности клеточных мембран моксонидин является предпочтительным средством первого ряда из-за его выраженной способности снижать десенситизацию  $\beta$ -адренорецепторов. Положительную динамику почечного кровотока следует рассматривать в качестве дополнительного фактора не только улучшения функциональной активности почек, но и опосредованного влияния

9. Hamilton CA. The role of imidazoline receptors in blood pressure regulation. Pharmacol Ther 1992; 54: 231-48.
10. Huting J, Mitrovic V, Bahavar H, et al. Vergleich der wirkungen von moxonidin und nifedepin die linkventrikulare funktion bei monotherapie der essentiellen hypertonie. Herz Kreislauf 1992; 24: 132-6.
11. Frei M, Kuster L, Gardosch von Krosigk P-P, et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 24(Suppl 1): S25-8.
12. Joint National Committee: Joint National Committee Report on the Diagnosis, Prevention, and Treatment of hypertension (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 1413-46.
13. Kraft K, Vetter H Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 24(Suppl 1): S29-33.
14. Kuppers HE, Jager BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of one-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. J Hypertension 1997; 15: 93-7.
15. Lotti G, Gianrossi R. Moxonidin vs Captopril bei leichter bis mittelschwerer hypertonie. Fortschr Med 1993; 111 (27): 429-32.
16. Mitrovic V, Patyna W, Huting J, Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 967-72.
17. Prichard BNC, Simmons R, Rooks MJ, et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension.

Получила 20/07/2004