

МЕСТО АГОНИСТОВ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Бритов А.Н., Орлова О.А.

ГНИЦ профилактической медицины Росздрава, Москва

Эффективный контроль за уровнем артериального давления (АД) с помощью медикаментозной терапии позволяет реально снизить уровень смертности и частоту развития осложнений при артериальной гипертензии (АГ). Однако далеко не у всех пациентов удается достичь целевых значений АД. Это побуждает искать все новые антигипертензивные средства, причем часто обращаясь к старым принципам терапии. Примером такого подхода служит применение препаратов, блокирующих альфа-2-адренорецепторы головного мозга. Применявшиеся еще 40-50 лет назад препараты раувольфии, альфа-метил-ДОПА, клонидин создали поистине революционный прорыв в лечении АГ, но постепенно уступали место другим группам лекарственных средств, в основном, из-за частоты побочных эффектов, из которых главными были выраженный седативный эффект и сухость слизистых оболочек.

В конце XX века появилась относительно новая генерация клонидиноподобных антигипертензивных препаратов центрального действия, обладающих высокой селективностью в отношении I_1 -имидазолиновых рецепторов, относящихся к альфа-2-адренорецепторам. Одним из основных представителей этого класса лекарственных средств является рилменидин (Альбарел®, Эгис).

Гиперактивность симпатической нервной системы играет одну из главных ролей в патогенезе АГ [1, 2]. Это доказывается многочисленными исследованиями катехоламинов в плазме крови, а также регистрацией активности периферических нервных волокон [3, 4, 5]. D.S. Goldstein в аналитическом обзоре 78 исследований, отметил, что хотя большинство исследователей нашли более высокий уровень концентрации плазменных катехоламинов у гипертоников, чем у нормотоников, только в 40% работ эти различия оказались статистически значимыми [3]. В то же время у молодых гипертоников практически всегда выявлялись повышенные уровни плазменного норадреналина. Было также показано, что симпатическая активация характеризует эссенциальную, но не вторичную, гипертензию [4, 5]. Таким образом, применение препаратов, действующих центрально и подавляющих активность симпатической нервной системы, теоретически оправдано. А появление агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов вселило надежду на возрождение антигипертензивной терапии препаратами центрального действия [6].

Физиологически имидазолиновые рецепторы тес-

но связаны с альфа-2 адренергическими рецепторами. Вазодепрессорное действие клонидина может осуществляться, по крайней мере отчасти, путем стимуляции центральных имидазолиновых рецепторов. Было продемонстрировано наличие как минимум двух отчетливых имидазолиновых связывающих участков. В 1992 г. П. Эмсбергер предложил упрощенную номенклатуру рецепторов, которой пользуются и сейчас [7]. Этот неадренорецепторный участок, помеченный [3Н]-клонидином, был обозначен как I_1 -имидазолиновый рецептор, а помеченный [3Н]-идазоксаном — как I_2 -имидазолиновый рецептор. Номенклатура Эмсбергера была важным шагом в раскрытии имидазолиновых рецепторов, т.к. позволяла выделять их селективность: I_1 и I_2 .

I_1 -имидазолиновые рецепторы локализуются в ЦНС, в ядрах ретикулярной формации, ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга, I_2 -имидазолиновые рецепторы — на периферии, например, в почках, поджелудочной железе. Последние найдены также на митохондриях [7]. I_1 -рецепторы найдены также на мембранах тромбоцитов. Активация центральных I_1 -рецепторов приводит к снижению АД и уменьшению частоты сердечных сокращений, вследствие центрального подавляющего воздействия на периферическую симпатическую нервную систему. Имидазолиновые рецепторы относятся к семейству нейротропных рецепторов. Показано, что их активация приводит к увеличению синтеза арахидоновой кислоты и ингибированию Na^+/H^+ ионообменных каналов [8].

Различия в терапевтическом и гемодинамическом эффекте лекарств центрального действия обусловлены неодинаковой аффинностью к разным типам рецепторов. Препарат центрального действия первого поколения клонидин обладает сродством к двум типам рецепторов — центральным альфа-адренорецепторам и имидазолиновым рецепторам. Возможно, что его гипотензивный эффект в большей степени связан со стимуляцией имидазолиновых рецепторов, а основные побочные эффекты (седативный и сухость во рту) — с кортикальными альфа-1-адренорецепторами [9].

Исследования, проведенные на экспериментальных животных, показали, что агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов эффективно снижают уровень АД, воздействуя, главным образом, в ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга, ингибируя центральное симпатическое влияние на

периферический кровоток, а также в сердце и почках [10, 11, 12]. Исследования на людях подтвердили способность агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов эффективно снижать ОПСС, плазменные уровни катехоламинов и активность ренина [13, 14].

В настоящее время стало известно, что агонисты I₁-рецепторов являются естественной субстанцией, присущей ряду тканей самого организма. Так, Prell G.D. et al. открыли ранее неизвестную субстанцию в тканях животных и человека (IAA-RP), которая обладает свойствами, сходными с имидазолиновыми рецепторами, участвуя, таким образом, в многочисленных функциях центральной и периферической нервной системы [15].

В настоящее время нашли практическое применение два препарата — рилменидин и моксонидин, обладающие высокой селективностью в отношении I₁-рецепторов [16]. Их аффинность к I₁-рецепторам более чем в 100 раз превосходит сродство к альфа-2-адренорецепторам. Для обоих лекарств характерен выраженный гипотензивный эффект, весьма редко сопровождающийся незначительным седативным действием. Гипотензивное действие агонистов имидазолиновых рецепторов и вызываемое ими снижение периферического сосудистого сопротивления связаны с их выраженной периферической симпатолитической активностью. Показано, что брадикардия, свойственная клонидину, в большей степени связана со стимуляцией альфа-адренорецепторов. В то же время тот же рилменидин вызывает лишь незначительное уменьшение частоты сердечных сокращений [17]. Установлено также, что моксонидин, как и клонидин, стимулирует секрецию гормона роста и других тропных гормонов гипофиза. Вероятно, этот эффект опосредуется не только альфа-адренорецепторами, но и имидазолиновыми рецепторами [18].

Значительную часть больных АГ составляют больные с сахарным диабетом 2 типа и с так называемым метаболическим синдромом, главным патогенетическим механизмом которых является инсулинорезистентность и связанная с ней гиперинсулинемия [19]. Центральные I₁-рецепторы гипоталамической области вовлечены в регуляцию уровня гликемии крови. Предполагается, что имидазолиновые рецепторы локализованы в поджелудочной железе и их активация приводит к увеличению секреции инсулина [16]. По-видимому, именно этой особенностью можно объяснить наибольшую эффективность агонистов I₁-рецепторов именно при метаболическом синдроме. Это же подтверждают наши данные о том, что после 8-недельной терапии моксонидином больных АГ и ожирением захват глюкозы тканями увеличился на 15% [20].

Имидазолиновые рецепторы локализованы также в гладких мышцах трахеи и бронхов. У собак приме-

нение моксонидина вызывало не только снижение системного АД и ЧСС, но и снижение тонуса гладких мышц респираторной системы [21]. В этой связи может представлять интерес возможность применения агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов у больных с сочетанием АГ и хронических респираторных заболеваний. Особенности клиники таких больных привлекают все нарастающее внимание клиницистов [22].

Центральное симпатолитическое действие агонистов I₁ рецепторов приводит к значительному уменьшению концентрации циркулирующих катехоламинов. Интересно, как стимуляция I₁-рецепторов взаимодействует с антигипертензивными средствами другого механизма действия. Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ₁-рецепторов снижают, но не нормализуют симпатическую гиперактивность у больных с ренальной гипертензией [23, 24]. J. Neumann et al. сочли оправданной комбинацию эпросартана с одним из агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов у больных с АГ на фоне хронической почечной недостаточности [23].

В нашем клиническом исследовании, в котором сравнивалось антигипертензивное действие моксонидина и ингибитора АПФ — эналаприла, было показано, что оба препарата приводят к снижению плазменной активности АПФ у тех больных, у которых она была исходно высокой. В группе больных АГ, у которых исходная активность плазменного АПФ была низкой, его уровень повышался одновременно со снижением уровня АД [19].

Оба агониста I₁-рецепторов (рилменидин и моксонидин) обладают сходными фармакокинетическими характеристиками [25]. Антигипертензивный эффект препаратов при однократном приеме сохраняется в течение суток. Максимальное снижение диастолического АД на пике концентрации составляет около 30 мм рт. ст.

Фактор биодоступности для рилменидина по данным P. Genisel et al. [26] составлял ~100% при пероральном приеме. Время достижения пиковой концентрации составляло от 1 до 3 часов, время полувыведения — 8,5 часов, практически не отличаясь от времени полувыведения при внутривенном введении. Основным путем элиминации препарата является почечная экскреция, поэтому рекомендуется соответствующая коррекция дозы при назначении пациентам с нарушенной функцией почек. В этом случае возможное недостаточное гипотензивное действие лучше компенсировать путем комбинации с другим антигипертензивным средством.

Не обнаружено фармакокинетических взаимодействий рилменидина и моксонидина с антигипертензивными препаратами других групп: сердечными гликозидами, антикоагулянтами, анальгетиками, статинами и пр. [27, 28]. После однократного приема мече-

ного рилменидина в дозе 1 мг у здоровых добровольцев почти 90% лекарства было обнаружено в моче через 24 часа.

Способность вызывать регрессию процессов ремоделирования миокарда, в частности ГЛЖ, считается одним из необходимых свойств современных антигипертензивных лекарств. Длительное (в течение года) назначение рилменидина больным с АГ и ГЛЖ приводило к достоверному снижению индекса массы миокарда левого желудочка. Наблюдалось также улучшение эластических характеристик крупных артерий. Интересно, что уровень предсердного натрийуретического пептида оставался неизменным до начала снижения индекса массы миокарда левого желудочка, затем наблюдалась тенденция к его снижению [29]. Уменьшение под влиянием агонистов имидазолиновых рецепторов периферического сосудистого сопротивления, возможность обратного развития процессов ремоделирования и снижение уровня норадреналина стали предпосылками для попыток применения данной группы антигипертензивных препаратов в качестве периферического вазодилатора у пациентов с СН.

В исследовании на 32 пациентах с СН моксонидин в дозе 0,6 мг/сут, назначавшийся в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности, достоверно снижал АД, давление в легочной артерии, общее периферическое сосудистое сопротивление и сопротивление легочных артериол, уменьшал частоту сердечных сокращений. Наблюдалось также снижение концентрации плазменного норадреналина, которое было тем более выраженным, чем выше был его исходный уровень, регистрировалось улучшение показателей, характеризующих вариабельность сердечного ритма [30].

Однако многоцентровое международное исследование MOXCON (MOXonidine CONgestive Heart Failure trial) [31, 32, 33, 34, 35], включавшее около 2 тыс. пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по NYHA, не только не подтвердило эффективность моксонидина при этом патологическом состоянии, но и поставило под сомнение саму возможность применения агонистов имидазолиновых рецепторов при СН.

Авторы исследования применили препарат моксонидин SR (пролонгированная форма) для лечения больных с СН, при этом было показано увеличение числа смертельных случаев в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо. Исследование было прервано ранее намеченного срока, т.к. среди 990 больных, получавших моксонидин, за первые 10 месяцев число смертельных исходов оказалось 46, а среди 943 больных, получавших плацебо, — 25. Наблюдение за конечными точками продолжалось и после применения препаратов. Окончательное соот-

ношение смертельных случаев — 54 против 32 ($p=0,012$).

Кроме того, в группе моксонидина отмечалось увеличение числа госпитализаций и повторных инфарктов миокарда. Все это и послужило основанием к досрочному прекращению исследования [31]. Однако, нельзя не отметить, что в данном исследовании применялись возрастающие дозы моксонидина — до 1,5 мг 2 раза в день (!), при том, что в качестве антигипертензивного средства моксонидин, как правило, назначается в максимальной суточной дозе, не превышающей 0,8 мг.

На приводимой таблице, заимствованной из статьи K.Swedberg et al.[36], анализирующих результаты другого исследования — «Moxonidine Safety and Efficacy (MOXSE)» — показано, что нежелательные побочные эффекты, связанные с терапией моксонидином, возникали статистически чаще у больных, получающих от 0,9 до 1,5 мг препарата дважды в день. При этом авторы исследования отмечают, что применение моксонидина вызывает дозо-зависимое снижение концентрации норадреналина в крови, что сопровождается обратным развитием процесса ремоделирования миокарда, определяемого авторами по умеренному урежению сердечного ритма и увеличению левожелудочковой фракции выброса. В этой связи нельзя не согласиться с мнением S.A. Doggrell считающего, что нет оснований ставить под сомнение целесообразность применения моксонидина (это в равной мере относится и к рилменидину) для антигипертензивной терапии[34].

Исследования, посвященные изучению влияния агонистов имидазолиновых рецепторов на структуру и функцию почек, представляют особый интерес. В исследовании на здоровых добровольцах рилменидин в значительной мере нивелировал индуцированную стрессом АГ, снижая как систолическое, так и диастолическое АД. В то же время препарат не оказывал достоверного влияния на наблюдавшееся при стрессе снижение клубочковой фильтрации, увеличение реабсорбции натрия и воды [37]. Терапия рилменидином больных АГ также не влияла на уровень ренина крови и экскрецию электролитов с мочой [29].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о нефропротекторном эффекте рилменидина и его нормализующем воздействии на систему эндотелиального гемостаза. В то же время, с осторожностью следует назначать агонисты имидазолиновых рецепторов пациентам с хронической почечной недостаточностью, поскольку почечная экскреция является основным путем их элиминации [27]. Больным с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин назначение указанных препаратов противопоказано.

С 80-х годов XX века, особенно после работ G.M. Reaven [19], исследователи АГ стали выделять клини-

Таблица

Больные, имеющие серьезные побочные эффекты, включая смертельные, от применения Моксонидина (от 0,3 до 1,5 мг дважды в день) [36]

Фазы исследования	Placebo (n=38)	Moxonidine SR, mg BID					Dose-Trend (p)
		0,3 (n=43)	0,6 (n=44)	0,9 (n=49)	1,2 (n=44)	1,5 (n=47)	
Оптимизация и поддержание дозы, n (%)							
Больные, которые имели 1 или более серьезных побочных эффектов	6 (15,8)	8 (18,6)	8 (18,2)	11 (22,4)	12 (27,3)	15 (31,9)	0,038
Общее число побочных проявлений	15	14	10	21	17	33	
Больные, которые имели сердечную недостаточность	1 (2,6)	2 (4,7)	1 (2,3)	3 (6,1)	1 (2,3)	4 (8,5)	
Смертельные исходы	0	1 (2,3)	0	4 (8,2)	3 (6,8)	2 (4,3)	
Прекращение лечения из-за побочных эффектов или смерти	3 (7,9)	8 (18,6)	3 (6,8)	9 (18,4)	9 (20,5)	11 (23,4)	

ческую форму, при которой повышение уровня АД сочетается с нарушением толерантности к глюкозе, абдоминальным ожирением, дислипидемией, главным образом гипертриглицеридемией, часто с нарушением пуринового обмена, и названную «метаболическим синдромом (МС)». Основным патогенетическим механизмом возникновения МС считается инсулинорезистентность тканей и, как следствие, гиперинсулинемия. Известно, что инсулин повышает активность симпатической нервной системы, увеличивая тем самым сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление и нарушая метаболический гомеостаз.

Центральное симпатолитическое действие агонистов имидазолиновых рецепторов подвигнуло клиницистов применить данный класс антигипертензивных препаратов именно при МС.

В рандомизированном сравнительном исследовании у пациентов с АГ, избыточной массой тела, гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе амлодипин (26 пациентов) и рилменидин (21 пациент) при назначении в течение 4 месяцев оказывали сходное гипотензивное действие. Однако только рилменидин вызывал улучшение толерантности к глюкозе [39]. Терапия рилменидином этих больных обозначила тенденцию к снижению уровня триглицеридов и активности ингибитора плазменного активатора тромбопластина (РАI-1). Сходные данные были получены нами при лечении больных с АГ и инсулинорезистентностью [20].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрирована одинаковая гипотензивная эффективность каптоприла и рилменидина (срок лечения — 6 месяцев) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и АГ. Однако оба препарата не оказали существенного влияния непосредственно на показатели глюкозы в крови [40]. Таким образом, улучшение параметров углеводного обмена наблюдалось, как правило, при лечении метаболического синдрома. Доказательств того, что данная группа

препаратов может использоваться как основное средство терапии сахарного диабета, не получено.

Помимо прочих локализаций, имидазолиновые рецепторы расположены и на мембранах адипоцитов. Стимуляция этих рецепторов приводит к усилению метаболизма липидов. Нельзя исключить, что имидазолиновые рецепторы имеют отношение к секреции адипоцитами лептина. В последнее время обсуждается вероятность того, что пусковым механизмом, приводящим к возникновению компонентов метаболического синдрома, является именно лептино-резистентность.

При лечении АГ особое внимание уделяется не только антигипертензивной эффективности, но и безопасности препаратов. В фармако-эпидемиологическом исследовании 18235 больных с АГ применяли рилменидин под наблюдением врачей общей практики в течение года. Начальная доза препарата (1 мг/сут) оказалась эффективной у 59% пациентов, еще у 23,7% — гипотензивный эффект был достигнут при увеличении дозы рилменидина до 2 мг/сут. Только 11,6% пациентов потребовалось назначение двух, а 1,8% — трех антигипертензивных препаратов. В целом нормализации АД удалось достичь у 96,2% больных. У 5,6% пациентов наблюдались различные побочные явления, из-за которых 3,6% больных прекратили прием рилменидина. Лабораторные показатели обмена глюкозы, холестерина, электролитов, креатинина и мочевой кислоты под влиянием лечения достоверно не изменились, т.е. не произошло усугубления степени риска за счет других факторов, кроме повышения уровня АД [38].

У пожилых больных с АГ рилменидин и гидрохлоротиазид при монотерапии обладали одинаковой гипотензивной эффективностью. Оба препарата не влияли достоверно на ЧСС. У больных, получавших гидрохлоротиазид, наблюдались сдвиги электролитного баланса — уменьшение уровня калия и хлоридов и достоверное увеличение уровня мочевой кислоты. На фоне терапии рилменидином такие изменения не

отмечались [43]. По нашим данным, полученным на 40 больных эссенциальной гипертензией 1 степени, также не было отмечено существенных отличий в отношении антигипертензивного эффекта Альбарела® и гипотиазида. В то же время у больных, получавших Альбарел®, по предварительным данным, отмечена положительная динамика показателей психологического статуса. Число больных с депрессией (оценка по шкале Бека) уменьшилось с 20 до 7. У лиц без симптомов депрессии в процессе терапии уменьшился уровень реактивной и личностной тревожности. Кроме того, терапия Альбарелом® приводила к уменьшению степени повышения АД в ответ на пробы с психоэмоциональной нагрузкой. Все эти эффекты можно связать с благоприятным влиянием Альбарела® на симпатическую активность.

Сопоставимая антигипертензивная эффективность моксонидина (0,4-0,8 мг/л) и рилменидина (1-2 мг/л) и других лекарственных средств (гидрохлортиазида по 25 мг/л, ингибиторов АПФ — каптоприла, эналаприла, лизиноприла и др.) была также продемонстрирована в ряде сравнительных исследований [20, 39, 40].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании была показана сравнимая гипотензивная эффективность ателолола и рилменидина при умеренной АГ. При этом ателолол вызывал достоверное уменьшение ЧСС, а рилменидин не влиял на этот показатель [41].

В сравнительном исследовании рилменидина и клонидина (на 333 больных) было показано, что при сопоставимом антигипертензивном эффекте клонидин значительно чаще вызывал нежелательные побочные эффекты (сонливость, нарушение концентрации внимания, сухость во рту), из-за чего около 10% больных прекратили лечение. Среди же больных, получавших рилменидин, случаев отказа от лечения не было, и побочные эффекты имели место в 3 раза реже [42].

Побочные эффекты, переносимость. Наиболее частыми побочными эффектами рилменидина являются сухость во рту (4,9%), астения (4,1%), бессонница (4,5%). Это значительно реже, чем при применении других антигипертензивных препаратов центрального действия [42, 45]. Их выраженность зависит от дозы препарата и уменьшается при длительной терапии. При применении моксонидина сухость во рту отмечалась у 9 — 13% пациентов. Помимо сухости во рту и седативного действия, при применении моксонидина больных может беспокоить бессонница (5-8%) и головная боль (6%).

Оба агониста имидазолиновых рецепторов, по-видимому, не вызывают «рикошетной» АГ при их отмене. Это, скорее всего, связано с их высокой селективностью в отношении имидазолиновых рецепторов.

Частота побочных эффектов была наибольшей у больных старших возрастных групп. Несмотря на это, эффективность терапии агонистами I₁— имидазолиновых рецепторов лиц старшего возраста с изолированной систолической АГ по степени снижения риска органических поражений также наибольшая. Это связано не только с возрастом данной категории больных, но и с таким фактором риска, каким является высокое пульсовое давление. По данным W.Pelemans, терапия рилменидином пожилых гипертоников имеет наилучшее соотношение эффективность/доступность [43, 46]. Хорошая метаболическая толерантность, отсутствие эффекта отмены и ортостатической гипотензии, 24-часовой антигипертензивный эффект позволяют поддерживать возможность использования данного класса лекарств у лиц старшего возраста.

Доступность агонистов имидазолиновых рецепторов играет не последнюю роль и для российских пациентов. Значение какого-либо нового, внедряемого в практику, терапевтического подхода определяется, по мнению А.Гаврас и соавт., главным образом, двумя факторами: 1) направлен ли он на лечение распространенной патологии, которая поражает многих людей и определяет их работоспособность и качество жизни в течение длительного времени; и 2) является ли эта методика лечения достаточно дешевой и легкодоступной для пациентов не только индустриально развитых, но и развивающихся стран, где живет большинство населения Земли [47]. Применительно к агонистам I₁— имидазолиновых рецепторов мы на оба этих вопроса можем смело ответить «да».

Согласно Российским национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии 2001 и 2004 гг., группа агонистов имидазолиновых рецепторов вошла в число семи групп антигипертензивных препаратов. По эффективности они не уступают всем другим группам препаратов. Преимуществами агонистов имидазолиновых рецепторов являются их хорошая переносимость, удобный режим дозирования и отсутствие негативного влияния на биохимические показатели крови. Учитывая, что рилменидин и моксонидин улучшают параметры углеводного обмена, они должны, в первую очередь, рекомендоваться пациентам с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом. Важное значение имеет и то, что агонисты имидазолиновых рецепторов уменьшают выраженность микроальбуминурии и даже протеинурии и замедляют темпы снижения скорости клубочковой фильтрации при диабетической нефропатии. Агонисты имидазолиновых рецепторов уменьшают инсулинорезистентность у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, полученные нами

предварительные данные в отношении больных с АГ, ассоциированной со стрессовыми расстройствами, позволяют рекомендовать Альбарел® (рилменидин) для данной группы пациентов. В то же время расширение показаний к использованию препаратов данной группы требует осторожности и должно опираться

на результаты крупномасштабных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, которые должны дать ответ на вопрос: как влияет длительное (в течение лет) применение агонистов имидазолиновых рецепторов на конечные точки, особенно на показатель сердечно-сосудистой смертности.

Литература

- Folkow B. Physiological aspect of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982; 62:347-504.
- Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension: a moving target. *Am J Hypertens.* 1996; 9:113s-120s.
- Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: an analytical review. *Hypertension.* 1983; 5:86-99.
- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancina G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension.* 1998; 31:68-72.
- Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, Ishii M. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension.* 1989; 13:870-877.
- Prichard BN, Graham BR. The use of moxonidine in the treatment of hypertension. *J Hypertens.* 1997; 15(suppl 1):S47-S55.
- Emsberger P, Graves M.E., Graff L.M., Zakieh N., Nguyen P., Collins L.A., Westbrook K.L. and Johnson G.G. II-imidazoline receptors: Definition, characterization, distribution, and transmembrane signaling. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 763:22-42
- Ernsberger P. The II-Imidazoline Receptor and Its Cellular Signaling Pathways. *Ann NY Acad Sci.*, 1999; 881:35-53.
- Van Zwieten H. Modulation of sympathetic outflow by centrally acting antihypertensive drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10:283-9.
- Haxhiu MA, Dreshaj I, Schafer SG, Ernsberger P. Selective antihypertensive action of moxonidine is mediated mainly by II-imidazoline receptors in the rostral ventrolateral medulla. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994; 24(suppl 1):S1-S8.
- Ramage AG, Wilkinson SJ. Evidence that different regional sympathetic outflows vary in their severity to the sympathoinhibitory actions of putative 5-HT_{1A} and 2-adrenoceptor agonists in anaesthetized cats. *Br J Pharmacol.* 1989;98:1157-1164
- Ziegler D, Haxhiu MA, Kaan EC, Papp JG, Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine, an II-imidazoline receptor agonist. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996; 27(suppl 3):S26-S37.
- Kirch W, Hutt H-J, Pödnitz V. Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertensive patients. *J Clin Pharmacol.* 1990; 30:1088-1095.
- Mitrovic V, Patyna W, Huting J, Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991; 5:967-972.
- Prell GD, Martinelli GP, Holstein GR, Matulic-Adamic J, Watanabe KA, Chan SL, Morgan NG, Haxhiu MA, Ernsberger P. Imidazoleacetic acid-ribotide: an endogenous ligand that stimulates imidazolinergic receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Sep 14; 101(37):13677-82.
- Harron D. Clinical pharmacology of imidazolines and related compounds. *Fundam Clin. Pharmacol* 1992; 6:S41-4.
- Chan CK, Head GA. Relative importance of central imidazoline receptors for antihypertensive effects of moxonidine and rilmenidine. *J Hypertens* 1996; 14:855-64
- Bamberger CM, Monig H, Mill G, et al. Growth hormone secretion in response to the new centrally acting antihypertensive agent moxonidine in normal human subjects: comparison to clonidine and GHRH. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103:205-8.
- Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*; 1998, 37:1596-1607.
- Апарина Т.В., Бритов А.Н., Дилакян Э.А., Метельская В.А., Гомазков О.А. Значение исходного уровня активности ангиотензинпревращающего фермента у больных с метаболическим синдромом при назначении ингибиторов АПФ и агонистов имидазолиновых рецепторов. *Российский кардиологический журнал*, 2001, №1, стр.53-57.
- Haxhiu MA, Dreshaj IA, McFadden CB, et al. Moxonidine acting centrally inhibits airway reflex responses. *Ann NY Acad. Sci.* 1999; 881:372-82.
- Хирманов В.Н. Альбарел (рилменидин) - селективный агонист имидазолиновых рецепторов II. Фармакологические свойства и опыт клинического применения. *Тер. Архив.* 2003, №2, с. 85-88
- Neumann* Jutta, Gerry Ligtenberg*, Liam Oey, Hein A. Koomans* and Peter J. Blankestijn, Moxonidine Normalizes Sympathetic Hyperactivity in Patients with Eprosartan-Treated Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2902-2907.
- Koomans A, Peter J. Blankestijn and Jaap A. Joles, Sympathetic Hyperactivity in Chronic Renal Failure: A Wake-up Call Hein, *J Am Soc Nephrol.* 15:524-537, 2004
- Минушкина Л.О., Д.А. Затеишиков, Б. А. Сидоренко Агонисты имидазолиновых рецепторов: применение в клинической практике. *Фарматека*, 2002, №7/8, с.42-47
- Genissel P, Bromet N. Pharmacokinetics of rilmenidine. *Am J Med.* 1989; 87:S18-23.
- Messerli F. Moxonidine: a new and versatile antihypertensive drug. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35:S53-6.
- Szabo B, Bock C, Nordheim U, et al. Mechanism of the sympathoinhibition produced by the clonidine-like drugs rilmenidine and moxonidine. *Ann NY Acad Sci* 1999; 881:253-64.
- Trimarco B, Morisco C, Sarno D, et al. Rilmenidine in patients with left ventricular hypertrophy: beyond the reduction of left ventricular mass. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26(S2):29-33
- Dikstein K, Manhenke C, Aarsland T, et al. The effect of chronic, sustained-release moxonidine therapy on clinical and neurohumoral status in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2000; 75:167-76.
- Coats A. Heart Failure 99 - the MOXCON story. *Int J Cardiol.* 1999; 71:109-11.
- Pocock S, Wilhelmssen L, Dickstein K, Francis G, Wittes J. The data monitoring experience in the MOXCON trial. *Eur Heart J.* 2004; 25(22):1974-8.
- Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ; MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003; 5(5):659-67.
- Doggrell SA. Moxonidine: some controversy. *Expert Opin Pharmacother.* 2001; 2(2):337-50.
- Wolk R. Anti-arrhythmic properties of moxonidine—implications for the MOXCON study. *Int J Cardiol.* 2000 Jun 12; 74(1):89-92.
- Swedberg K.; Bristow MR., Cohn JN., et al. Moxonidine Safety and Efficacy (MOXSE) Investigators Effects of Sustained-Release Moxonidine, an Imidazoline Agonist, on Plasma Norepinephrine in Patients with Chronic Heart Failure Circulation. 2002; 105:1797.
- Fauvel JP, Najem R, Ryon B, et al. Effects of rilmenidine on stress-induced peak blood pressure and renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34:41-5.

С остальными источниками (38-47) можно ознакомиться в редакции

Поступила 10/02-2006