

## МОКСОНИДИН В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Хорошо известно, что заболевания почек патогенетически тесно связаны с эссенциальной или вторичной артериальной гипертензией (АГ), и наоборот, при прогрессировании заболеваний почек практически всегда возникает трудно корригируемая гипертензия. Поэтому при ведении пациентов с АГ при хронической болезни почек (ХБП) необходима комплексная этиотропная и патогенетическая терапия.

Обязательным условием в лечении пациентов с ХБП является полная стабилизация и контроль системного артериального давления (АД), так как негативное влияние повышенного АД на функциональное состояние почек в разы превышает любой позитивный эффект от узконаправленной терапии почечной патологии. Согласно современным руководствам при ХБП целевыми являются значения АД меньше 140/90 мм рт.ст., а при наличии альбуминурии или сопутствующего сахарного диабета — < 130/80 мм рт.ст. В терапии ХБП постоянный контроль уровня АД является основой, игнорирование или недооценка первостепенной важности которой обуславливает тщетность всех других терапевтических методов. А главной целью антигипертензивной терапии на начальных этапах лечения любого патогенетически связанного с АГ заболевания является не допустить, чтобы функциональные нарушения приобрели устойчивый морфологический субстрат, тем самым стали терапевтически малоконтролируемыми. В случае патологии почек таким субстратом выступает артериолосклеротический нефросклероз.

В рамках данной обзорной статьи мы хотим уделить внимание именно антигипертензивному компоненту терапии пациентов с ХБП и посвятить ее рассмотрению группы лекарственных средств (ЛС), обладающих, пожалуй, наиболее глубоким этиотропным действием в контексте терапии АГ. Речь идет о группе ЛС центрального действия, таких как агонисты центральных  $\alpha_1$ -адренорецепторов и  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов.

Уникальность препаратов этих групп состоит в том, что они воздействуют на самое главное, первичное звено патогенетической цепи. Гиперактивность симпатической нервной системы

является основной причиной развития и прогрессирования АГ. Центром ее регуляции, как известно, выступает продолговатый мозг. Точкой взаимодействия данных антигипертензивных ЛС являются рецепторы нейронов ядер одиночного пути (агонисты  $\alpha_1$ -адренорецепторов) и вентролатеральных ядер продолговатого мозга (агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов). Эфферентная импульсация из этих центров приводит к снижению сосудистого тонуса и, как следствие, к снижению общего сосудистого сопротивления, сердечного выброса, уменьшению частоты сердечных сокращений. В норме это происходит в ответ на афферентные сигналы от баро- и хеморецепторов артерий крупного калибра.

Воздействие препаратов на описанные центры продолговатого мозга состоит в снижении тонических эффектов симпатической нервной системы, повышении активности блуждающего нерва (вентролатеральные ядра, будучи связанными вставочными нейронами с ядрами одиночного пути, связаны также и с центрами блуждающего нерва).

Таким образом, обе группы ЛС, воздействуя на различные центры продолговатого мозга, оказывают в итоге схожие эффекты. Стоит упомянуть, что класс этих препаратов является, пожалуй, самым изученным. Первые препараты центрального действия, антигипертензивный эффект которых обуславливался избирательной стимуляцией вазомоторных центров продолговатого мозга, появились еще в начале 60-х годов XX века и используются до сих пор (такие как метилдопа и клонидин).

Проводить сравнительную характеристику агонистов  $\alpha_1$ -адренорецепторов и агонистов  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов в контексте продолжительной терапии АГ не имеет особого смысла. Дело в том, что агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов уже давно прочно занимают лидирующие позиции среди препаратов этого класса ввиду своей хорошей переносимости, более избирательного действия и массы дополнительных благоприятных эффектов. Побочные эффекты, присущие агонистам  $\alpha_1$ -адренорецепторов, у агонистов  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов отсутствуют либо не выражены. Дополнительные желательные эф-

фекты, среди которых стоит выделить снижение реабсорбции натрия в почках, а следовательно, уменьшение его задержки в организме, снижение альбуминурии, усиление липолиза, снижение высвобождения катехоламинов надпочечниками, обусловлены наличием I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов в других тканях.

Моксонидин, селективный агонист I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов, является наиболее изученным и практически единственным применяемым препаратом из указанной выше группы ввиду его неоспоримых преимуществ [1].

Моксонидин эффективно применяется не только в комплексе с другими антигипертензивными препаратами, но и в качестве монотерапии [2–4].

Ряд исследований показывает его исключительную пользу в качестве эффективного антигипертензивного препарата в терапии эссенциальной гипертензии [5], особенно при ее сочетании с заболеваниями, обусловленными нарушениями метаболизма, в частности, липидов и глюкозы [6].

Однако, несмотря на впечатляющий опыт успешного использования моксонидина как монотерапии, не стоит забывать, что его применение может быть гораздо эффективнее в комплексной терапии с антигипертензивными ЛС других групп, что было предложено Европейским обществом по изучению артериальной гипертензии и Европейским кардиологическим обществом (European Society of Hypertension, European Society of Cardiology) [7]. В рекомендациях ESH/ESC 2013 в известном шестиугольнике комбинаций АГ-препаратов группу альфа-адреноблокаторов заменили «другими антигипертензивными препаратами», тем самым признав, что все используемые комбинации целесообразны в достижении целевого АД. Таким образом, место моксонидина в современной фармакотерапии гипертензии упрочилось.

Популярность моксонидина отчасти обусловлена его благоприятными плеiotропными эффектами. Результаты многих исследований показывают, что моксонидин посредством воздействия на I<sub>1</sub>-имидазолиновые рецепторы в сердце оказывает благоприятный эффект на гемодинамику, коронарное кровообращение и местный нейрогуморальный баланс [8]. Кроме того, препарат снижает риск развития инфаркта миокарда, благоприятно влияет на постинфарктную организацию и перестройку сердечной мышцы [9], обладает антиаритмическим действием [10].

Касательно влияния моксонидина на процессы метаболизма, в исследовании с постмаркетинговым наблюдением SAMUS показано, что прием моксонидина приводит не только к снижению и стабилизации систолического артериального давления (САД), но и к уменьшению веса у пациентов, страдающих ожирением [11]. Также

некоторые исследователи отмечают повышение чувствительности клеток к инсулину при применении моксонидина в опытах на животных [12].

Желательные плеiotропные эффекты моксонидина отмечаются и при ведении пациентов с заболеваниями почек. Так, в одном из исследований показано, что применение моксонидина приводит к снижению альбуминурии [13], результаты другого свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) при включении моксонидина в комплексную терапию (моксонидин непосредственно сравнивали с нитрендипином) [14]. Это чрезвычайно важный факт в связи с тем, что кальциевые блокаторы рассматриваются как группа выбора при резистентной гипертензии в терапии ХБП. Общеизвестен факт, что при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30–15 мл/мин нередко возникает необходимость отмены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), которые являются обязательными стартовыми препаратами при ХБП с наличием гипертензии или без нее. Это связано с тем, что ИАПФ/БРА уменьшают компенсаторную гиперфильтрацию, тем самым способствуя более быстрому снижению скорости клубочковой фильтрации при низком функциональном резерве почек. Именно у этих пациентов роль моксонидина трудно переоценить, а его преимущество перед блокаторами кальциевых каналов убедительно показывает возможности увеличения продолжительности жизни людей и времени до необходимости начала почечно-заместительной терапии.

В последующем были получены важные результаты при сравнении моксонидина с амлодипином 10 мг: снижение АД —  $9,8 \pm 7,6$  мм рт.ст. и  $10,4 \pm 7,3$  мм рт.ст., повышение уровня липопротеинов высокой плотности, выраженное снижение уровня триглицеридов и урикемии (A. Masajtis-Zagajewska et al., 2010), а ранее — сравнимая антигипертензивная активность с рамиприлом 2,5–5 мг (M. Feuring, 2000).

Существует множество исследований касательно применения моксонидина в клинической практике, изучения его разнообразных эффектов при различных патологических состояниях и заболеваниях, начиная от ожирения и заканчивая хореей Гентингтона.

На некоторых испытаниях, интересующих нас в контексте АГ, почечной патологии и их сочетания, остановимся более детально.

Результаты одного из последних исследований (2013) говорят о необходимости использования моксонидина у пациентов с резистентной формой АГ. В рамках этого исследования были проанализированы данные 990 амбулаторных пациентов с АГ, 4,54 % которых принимали моксо-

нидин в комплексной терапии. Среди них можно было выделить группу с резистентной АГ (30 чел., 3,03 % от общего количества, 66,66 % принимавших моксонидин) и группу пациентов с непереносимостью препаратов, обычно используемых в качестве терапии первой линии (15 чел., 1,51 % от общего количества, 33,33 % принимавших моксонидин). В целом данное исследование отображает повсеместную клиническую практику в терапии АГ и показывает, что всемирные рекомендации не в полной мере отвечают реальному положению вещей и значительной группе пациентов с АГ необходимо назначение моксонидина в комплексной терапии как препарата первой линии [15].

В проспективном двойном слепом перекрестном исследовании оценивалась способность моксонидина уменьшать продолжительность фибрилляции предсердий у пациентов с АГ ( $n = 56$ , средний возраст 63,5 года), которые последовательно принимали плацебо и моксонидин в течение 6 недель. Продолжительность приступов фибрилляции предсердий оценивалась посредством холтеровского мониторинга. На протяжении приема моксонидина продолжительность фибрилляций снизилась с 28,0 до 16,5 мин/день, что подтвердило способность моксонидина уменьшать выраженность фибрилляций предсердий у пациентов с АГ. Значительных нежелательных эффектов отмечено не было [16].

Также стоит упомянуть исследование, результаты которого позволяют оценить перспективы применения агонистов  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов при ведении пациентов с метаболическими нарушениями, составляющих внушительную долю среди пациентов с АГ и ХБП.

Данное исследование было проведено с целью оценки степени снижения и контроля АД у пациентов с метаболическим синдромом. Тщательно подобранные пациенты — участники исследования принимали моксонидин в дозе 0,2–0,4 мг/день на протяжении 6 месяцев в качестве монотерапии и в составе комплексной терапии с другими антигипертензивными препаратами. В результате степень адекватного ответа на терапию, определенного как достижение и стабилизация необходимого уровня АД ( $< 140/90$  мм рт.ст.), была выше у более молодых пациентов и у пациентов, проходивших монотерапию моксонидином. Также было отмечено снижение уровня глюкозы в крови (с 6,8 до 6,2 ммоль/л) и триглицеридов (с 2,2 до 2,0 ммоль/л) и в целом уменьшение кардиоваскулярного риска в данной когорте пациентов [17].

Интересные результаты получены еще в одном исследовании, в котором сравнивались эффекты агонистов  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов (моксонидин), блокаторов ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл) и блокаторов медленных кальциевых каналов (нифедипин) при экспериментально вызванной почечной недостаточности.

Особенностью этого исследования является то, что были оценены не только степень влияния каждого препарата в отдельности, но и конкретный морфологический компонент, на который оказывалось влияние (мезангиопролиферативный, тубулоинтерстициальный, реноваскулярный компоненты).

Экспериментальная почечная недостаточность была достигнута у крыс посредством субтотальной нефрэктомии. Крысы были разделены на 4 группы по 8–10 особей. Первая группа выступала в качестве контроля, в ней препараты не применялись. В трех других группах использовали рамиприл, нифедипин и моксонидин в дозах 0,5; 20 и 10 мг/кг массы тела в день соответственно.

Результаты показали снижение степени гломерулосклероза в группах рамиприла и моксонидина по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей нифедипин. В тех же группах было отмечено существенное снижение выраженности тубулоинтерстициального поражения [18].

Рассмотрим более подробно данные рандомизированного двойного слепого шестимесячного исследования, о котором уже упоминалось выше. Целью его было сравнение нитрендипина (блокатор медленных кальциевых каналов) и моксонидина в профилактике развития финальной стадии ХБП с экстраполяцией результатов исследования на 3 года при использовании модели Маркова.

Участники испытания — пациенты, у которых еще не развилась последняя стадия ХБП. После каждого утвержденного в рамках исследования временного промежутка пациентов, у которых уровень клубочковой фильтрации составлял менее 15 мл/мин, относили в группу достигших финальной стадии ХБП.

При моделировании обнаружено, что спустя 3 года у 38,9 % (95% ДИ 31,8–45,8) пациентов, у которых применялся нитрендипин, развилась финальная стадия ХБП по сравнению с группой моксонидина, в которой аналогичный показатель составлял 7,5 % (95% ДИ 3,5–12,7).

Кроме этого, в рамках этого же исследования была определена средняя стоимость лечения моксонидином в сравнении с нитрендипином, которая составила 9,858 (95% ДИ 5,501–16,174) и 37,472 (95% ДИ 27,957–49,478) евро на пациента соответственно [14].

По итогам этого исследования можно заключить, что моксонидин не только является эффективным средством профилактики прогрессирования ХБП, но и значительно дешевле, чем некоторые другие антигипертензивные средства, в частности нитрендипин.

В конечном итоге очевидно, что применение антигипертензивных препаратов центрального действия, в частности агонистов  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов как наиболее приемлемых, является хорошим подспорьем адекватной этиотропной те-



рапии АГ, особенно в сочетании последней с ХБП. Также стоит заметить, что снижение гиперактивности симпатической нервной системы имеет целый ряд благоприятных системных эффектов. Кроме того, результаты последних исследований и анализов свидетельствуют, что при определенных формах АГ, например при резистентной, применение моксонидина особенно показано для достижения стабильного и контролируемого снижения САД.

Таким образом, анализ современной литературы демонстрирует возможность применения моксонидина в дозе 0,2 мг (на ночь) в качестве монотерапии при метаболическом синдроме с целью снижения кардиоваскулярных рисков, инсулинорезистентности и профилактики альбуминурии. Доза моксонидина 0,3 мг в 1–3 приема является дополнением к ИАПФ/БРА в терапии АГ при ХБП, в том числе диабетической нефропатии. Доза моксонидина 0,4 мг в 2 приема целесообразна в лечении устойчивой гипертензии, а 0,4 мг 3–4 раза в сутки (крайне высокие дозы) применяются в практике лечения резистентной гипертензии.

Что касается представленности этой группы ЛС на отечественном рынке, то моксонидин во всех терапевтических дозах представлен как Моксогамма производства Wörgwag Pharma GmbH & Co. KG (Германия). Данный препарат соответствует всем необходимым требованиям и имеет хорошее соотношение цены и качества.

## Список литературы

1. Eleni F. Karlafti, Apostolos I. Hatzitolios, Anastasios F. Karlaftis, Maria S. Baltatzi, Georgios G. Koliakos, Christos G. Savopoulos. *Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection* // *J. Pharm. Bioallied Sci.* — 2013 Oct-Dec. — 5(4). — 253-256.
2. Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. *Moxonidine: A review of its use in essential hypertension* // *Drugs.* — 2006. — 66. — 477-96.
3. Prichard B.N., Owens C.V., Graham B.R. *Pharmacology and clinical use of moxonidine, a new centrally acting sympatholytic antihypertensive agent* // *J. Hum. Hypertens.* — 1997. — 11 (Suppl. 1). — S29-45.
4. Sica D.A. *Centrally acting antihypertensive agents: An update* // *J. Clin. Hypertens.* — 2007. — 9. — 399-405.
5. Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. *Moxonidine: a review of its use in essential hypertension* // *Drugs.* — 2006. — 66(4). — 477-96.
6. Edwards L.P., Brown-Bryan T.A., McLean L., Ernsberger P. *Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine* // *Cardiovasc. Ther.* — 2012 Aug. — 30(4). — 199-208.
7. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. et al. *ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension* // *J. Hypertens.* — 2007. — 25. — 1751-62.
8. Mitrovic V., Hamel M., Miric M., Thormann J., Hamm C. *Effect of the imidazoline receptor agonist moxonidine on hemodynamics, coronary circulation, metabolic ischemia markers and the neurohumoral system in patients with essential hypertension. Effects of*

*moxonidine on coronary circulation* // *Z. Kardiol.* — 2001. — 90. — 953-63.

9. Van Kerckhoven R., van Veen T.A., Boomsma F., Saxana P.R., Schoemaker R.G. *Chronic administration of moxonidine suppresses sympathetic activation in a rat heart failure model* // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — 397. — 113-20.

10. Poisson D., Christen M.O., Sannajust F. *Protective effects of I (1)-antihypertensive agent moxonidine against neurogenic cardiac arrhythmias in halothane-anesthetized rabbits* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000. — 293. — 929-38.

11. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. *Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with metabolic syndrome: A postmarketing surveillance study* // *J. Hum. Hypertens.* — 2004. — 18. — 669-75.

12. Keulen L., Henricksen E.J., Jacob S., Lang R. *Antihypertensive treatment and cardiovascular risk management in patients with the metabolic syndrome — focus on SNS and insulin resistance* // *J. Clin. Basic Cardiol.* — 2001. — 3. — 193-5.

13. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizaxarias A.N., Tripodikiadis P., Tsoukala C., Kyriaki D. et al. *Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension* // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1998. — 12. — 463-7.

14. Littlewood K.J., Greiner W., Baum D., Zoellner Y. *Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: A cost-effectiveness analysis* // *BMC Nephrol.* — 2007. — 8. — 9.

15. Sagarad S.V., Biradar-Kerure S., Mr R., Kumar S.C., Reddy S.S. *A Prospective Real World Experience of Moxonidine Use in Indian Hypertensive Patients — Prescription beyond Current Guidelines* // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2013 Oct. — 7(10). — 2213-5.

16. Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis C., Efremidis M., Panagopoulou V., Raisakis K., Kaoukis A., Karageorgiou S., Bouras G., Katsivas A., Pyrgakis V., Stefanadis C. *Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients* // *Am. J. Cardiol.* — 2013, Sep 1. — 112(5). — 684-7.

17. Chazova I., Schlaich M.P. *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.

18. Amann K., Nichols C., Tornig J., Schwarz U., Zeier M., Mall G., Ritz E. *Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996 Jun. — 11(6). — 1003-11.

19. Benedict C.R., Francis G.S., Shelton B., Johnstone D.E., Kubo S.H., Kirlin P. et al. *Effect of long-term enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators* // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — 75. — 1151-7.

20. Melo L.G., Veress A.T., Ackermann U., Steinhilber M.E., Pang S.C., Tse Y. et al. *Chronic regulation of arterial blood pressure in ANP transgenic and knockout mice: Role of cardiovascular sympathetic tone* // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — 43. — 437-44.

21. Mobini R., Fu M., Jansson P.A., Bergh C.H., Scharin Tang M., Waagstein F. et al. *Influence of central inhibition of sympathetic nervous activity on myocardial metabolism in chronic heart failure: Acute effects of the imidazoline I1 receptor agonist moxonidine* // *Clin. Sci.* — 2006. — 110. — 329-36.

22. Dickstein K., Manhenke C., Aarsland T., McNay J., Wiltse C., Wright T. *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.

23. Swedberg K., Bristow M.R., Cohn J.N., Dargie H., Straub M., Wiltse C. et al. *Effects of sustained-release moxonidine, an imidazoline agonist, on plasma norepinephrine in patients with chronic heart failure* // *Circulation.* — 2002. — 105. — 1797-803.

24. Иванов Д.Д., Корж О.М. *Нефрологія в практиці сімейного лікаря.* — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. — 464 с.

Подготовил Я. ДОМБРОВСКИЙ  
Киевская городская больница № 18  
Получено 28.03.14 ■