

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 α_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 α_1 -адренорецепторов) и вентrolатеральных 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 (вентrolатеральные 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 α_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 α_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_1 -имидазолиновых рецепторов в других тканях.

Моксонидин, селективный агонист I_1 -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_1 -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 CAMUS 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 (А. Masajtis-Zagajewska et al., 2010), а ранее — сравнимая антигипертензивная активность с рамиприлом 2,5–5 мг (М. 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 Wölgag 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., Tripodskiadis 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., Steinhilper 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 Täng 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.

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