

Теория и практика применения селективного агониста имидазолиновых рецепторов в России

Гапонова Н. И. *, Абдрахманов В. Р.

Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

В развитии артериальной гипертензии (АГ) важную роль играет активация симпатической нервной системы. Антигипертензивные препараты центрального действия способствуют устранению гиперсимпатикотонии. Селективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин успешно применяется в лечении пациентов с АГ. В обзорной статье представлены данные об антигипертензивной эффективности моксонидина, возможности его использования в комбинированной терапии для снижения повышенного уровня артериального давления (АД). Показана эффективность применения моксонидина у пациентов с избыточной массой тела, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, у женщин в постменопаузе. В дополнение к снижению уровня АД у пациентов с ожирением моксонидин уменьшает уровень лептина в плазме крови и повышенную симпатическую активность, что способствует снижению массы тела. У пациентов с метаболическим синдромом, ожирением и сахарным диабетом 2 типа применение моксонидина наряду с антигипертензивным эффектом сопровождалось дополнительным положительным влиянием на повышенную вариабельность АД, способствуя нормализации суточного профиля АД, снижению утреннего подъема уровня АД. Отмечено благоприятное влияние моксонидина на углеводный обмен, чувствительность тканей к инсулину. Назначение моксонидина пациенткам с АГ в пери- и постменопаузе наряду с эффективным контролем уровня сопровождалось существенным улучшением качества жизни. У пациенток с АГ и остеопенией в период менопаузы моксонидин приводил к усилению процессов костеобразования, что способствует снижению риска развития или прогрессирования остеопении и остеопороза. При наличии сопутствующей патологии — хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, деменции у пожилых пациентов применение моксонидина наряду с антигипертензивным действием приводило к улучшению качества жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, агонист имидазолиновых рецепторов, моксонидин, метаболический синдром, резистентная АГ, хроническая болезнь почек.



Для цитирования: Гапонова Н. И., Абдрахманов В. Р. Теория и практика применения селективного агониста имидазолиновых рецепторов в России. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):340-348. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3058. EDN LDIVES

Theory and practice of selective imidazoline receptor agonist use in Russia

Gaponova N. I. *, Abdrakhmanov V. R.

Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Activation of the sympathetic nervous system plays an important role in arterial hypertension (AH) development. Antihypertensive drugs of central action contribute to the elimination of sympathetic activation. The selective imidazoline receptor agonist moxonidine has been successfully used in the treatment of patients with hypertension. The review article presents data on the antihypertensive efficacy of moxonidine, the possibility of its use in combination therapy to reduce elevated blood pressure (BP). The effectiveness of moxonidine in overweight patients, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and postmenopausal women is shown. In addition to lowering blood pressure in obese patients, moxonidine reduces plasma leptin levels and weakens sympathetic overactivity, which contributes to weight loss. In patients with metabolic syndrome — obesity, type 2 diabetes mellitus, the use of moxonidine, along with the antihypertensive effect, was accompanied by an additional positive effect on increased variability in blood pressure levels, contributing to the normalization of the daily blood pressure profile, eliminating the morning rise in blood pressure levels. The beneficial effect of moxonidine on carbohydrate metabolism and tissue sensitivity to insulin was noted. The administration of moxonidine to patients with hypertension and menopausal syndrome in peri- and postmenopause, along with effective level control, was accompanied by a significant improvement in the quality of life. In patients with hypertension and osteopenia during menopause, moxonidine led to increased bone formation processes, which helps reduce the risk of developing or progressing osteopenia and osteoporosis. The article focuses on additional indications for the use of moxonidine. In the presence of concomitant pathology — chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, dementia in elderly patients, the use of moxonidine, along with antihypertensive action, led to an improvement in the quality of life.

Keywords: arterial hypertension, imidazoline receptor agonist, moxonidine, metabolic syndrome, resistant hypertension, chronic kidney disease.

For citation: Gaponova N. I., Abdrakhmanov V. R. Theory and practice of selective imidazoline receptor agonist use in Russia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):340-348. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3058. EDN LDIVES

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nade-gaponova@yandex.ru

Received/Поступила: 10.05.2024

Review received/Рецензия получена: 23.05.2024

Accepted/Принята в печать: 19.06.2024

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее распространенный модифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска и одна из ведущих причин летальности, на которую приходится почти 11 млн смертей в год во всем мире [1]. Как систолическая, так и диастолическая АГ независимо связаны с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Снижение повышенного артериального давления (АД) уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от всех причин, вне зависимости от пола и этнической принадлежности пациентов [2, 3]. Однако осведомленность о заболевании и контроль АД остаются низкими во всем мире: так, 47% женщин и 38% мужчин с АГ получали антигипертензивную терапию и только 23% женщин и 18% мужчин достигли контроля АД [2]. В то же время высокое АД вызывает поражение органов-мишеней и повышает риск хронической болезни почек (ХБП) и инсульта вместе с другими факторами риска ССЗ [4]. Одним из терапевтических антигипертензивных агентов является препарат нового поколения центрального действия моксонидин, селективный агонист имидазолиновых рецепторов подтипа 1 (I1), обнаруженных в продолговатом мозге [5]. Помимо своих антигипертензивных свойств, моксонидин может оказывать благоприятный эффект на контроль гликемии и резистентности к инсулину, снижение массы тела и уровней липидов, представляя собой средство для лечения не только АГ, но и сопутствующих заболеваний [6, 7].

Пациенты с АГ и метаболическим синдромом, абдоминальным ожирением

Распространенность как ожирения, так и АГ увеличивается. Избыточная масса тела связана с более короткой продолжительностью жизни, в основном из-за сердечно-сосудистых осложнений, развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и повышенного риска канцерогенеза. Сообщается, что почти 60-70% пациентов с ожирением имеют повышенное АД, в связи с чем подвергаются дополнительному риску ССЗ [8, 9]. Таким образом, актуален вопрос поиска новых терапевтических стратегий АГ, направленных в том числе против ожирения.

Патогенез АГ при ожирении сложен, однако одной из составляющих является гиперактивность симпатической нервной системы. Адипоциты вырабатывают множество различных адипокинов, участвующих в модуляции воспаления и различных метаболических процессах, однако в норме эффекты адипокинов уравниваются [10, 11]. Увеличение жировой массы связано со снижением уровня адипонектина и, таким образом, способствует резистентности

к инсулину. Глюкокортикоиды, действующие в жировой ткани, вероятно, способствуют АГ за счет повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Регуляторы симпатического тонуса, а также анорексигенные и орексигенные нейропептиды, такие как лептин и нейропептид Y, вероятно, вносят вклад в патогенез АГ, связанной с ожирением, способствуя активации симпатической нервной системы [12-14].

Кроме того, у пациентов с избыточной массой тела часто наблюдается высокий уровень инсулина. Инсулин способен опосредованно стимулировать симпатическую нервную систему, поэтому также является вероятным фактором в патогенезе АГ при абдоминальном (центральном) ожирении, что подтверждается исследованиями, демонстрирующими одновременное снижение АД и активности симпатической нервной системы при снижении уровня инсулина при помощи низкокалорийной диеты у пациентов с ожирением. Кроме того, инсулин оказывает прямое действие на почки, стимулируя реабсорбцию натрия и увеличивая его задержку за счет прямого взаимодействия с почечными канальцами. Таким образом, гиперинсулинемия способствует повышению АД за счет увеличения задержки натрия [15-17].

Было показано, что новые агонисты имидазолиновых рецепторов, такие как моксонидин, хорошо переносятся и эффективны в снижении АД. Кроме того, в дополнение к снижению АД лечение моксонидином улучшает чувствительность к инсулину у пациентов с ожирением и АГ, а также снижает уровень лептина в плазме и ослабляет симпатическое перенапряжение, что может в том числе приводить к снижению массы тела. АД-снижающий эффект моксонидина при этом был сравним с таковым у амлодипина [18]. В одном из исследований сравнивали моксонидин в дозе 0,2 мг/сут с амлодипином в дозе 5 мг/сут у пациентов с АГ и ожирением в течение 24 недель. Оценивали уровни норадреналина, инсулина натощак и лептина в плазме крови исходно и после окончания периода лечения. Применение моксонидина приводило не только к эффективному контролю АД, но и к снижению концентрации норадреналина, инсулина натощак и лептина [18].

Исследования, проведенные в России, также подтвердили и расширили знания о влиянии моксонидина на инсулинорезистентность. В одном из исследований у пациентов с легкой или умеренной АГ моксонидин снижал уровень инсулина после нагрузки глюкозой так же, как в контрольной группе пациентов, получавших метформин [19]. В то же время, между группами существовало значимое различие: в отличие от пациентов, получавших моксонидин, у пациентов, принимавших метформин, была зарегистрирована нарушенная толерантность к глюкозе.

В Российской Федерации было проведено двойное слепое исследование ALMAZ для оценки влияния моксонидина 0,4 мг/сут и метформина 1000 мг/сут.

в течении 16 недель на контроль гликемии у пациентов с избыточной массой тела, АГ легкой степени, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе, а также у пациентов с бессимптомным СД2, для лечения которого назначали только диету [20].

Первичной конечной точкой была средняя площадь под фармакокинетической кривой (area under curve, AUC — параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение наблюдения) для инсулина. Было выявлено, что моксонидин статистически значительно снижал AUC инсулина по сравнению с исходным значением в популяции *per protocol* $p=0.025$), тогда как влияние метформина было незначимо, различие между группами составило 16,2% (95% доверительный интервал [ДИ] 0,10-0,35). Следует отметить, что оба препарата статистически значимо и в одинаковой степени улучшали показатели чувствительности к инсулину, но механизмы, лежащие в основе этих изменений, различны. Моксонидин улучшал чувствительность к инсулину путем снижения уровня инсулина в плазме крови, но очень мало влиял на уровень глюкозы, в то время как метформин снижал уровень глюкозы, но не снижал, но не снижал уровень инсулина [20].

В другом исследовании были получены данные о положительном влиянии моксонидина в монотерапии и комбинации с рамиприлом на уровень АД и метаболические параметры у пациентов с АГ и гипергликемией натошак [21]. Метаанализ 2016 г., в котором сравнивали активность селективных агонистов имидазолиновых I1-рецепторов и блокаторов кальциевых каналов, продемонстрировал сопоставимую антигипертензивную эффективность, однако агонисты имидазолиновых I1-рецепторов обладали большей эффективностью в отношении контроля инсулина в плазме натошак и инсулинорезистентности [22]. Кроме того, прием моксонидина и рилменидина приводил к значимому снижению уровня триглицеридов в плазме крови.

Особое значение у пациентов с АГ и метаболическим синдромом имеет и вариабельность уровня АД. Сравнительное исследование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприла и моксонидина у пациентов с АГ в сочетании с метаболическим синдромом — ожирением, СД2, дислипидемией — продемонстрировало сопоставимый антигипертензивный эффект препаратов [23]. Однако только моксонидин показал дополнительное положительное влияние на повышенную вариабельность АД, способствовал нормализации суточного профиля АД, снижению утреннего подъема АД.

Таким образом, множество клинических исследований, проведенных в последние десятилетия, подтверждают высокую антигипертензивную эффективность и благоприятное влияние моксонидина на

показатели метаболизма и вариабельности АД у пациентов с АГ. Исследования показали, что применение моксонидина связано не только со снижением АД, но и с уменьшением избыточной массы тела, а также улучшением показателей липидного и углеводного обмена [24].

Женщины с АГ в пери- и постменопаузе

В период пери- и постменопаузы у многих женщин появляются вазомоторные симптомы, которые могут повлиять на обычную повседневную деятельность. Со снижением уровня эстрогенов риск ишемической болезни сердца и АГ повышается [25]. Эстрогены выполняют важные функции во внегонадных тканях, таких как печень, мышцы и головной мозг. В связи с этим, понимание клеточно-специфических эффектов воздействия эстрогенов необходимо для изучения физиологических и патологических изменений при старении, а также для разработки новых терапевтических средств для профилактики и лечения болезней сердца и сосудов. Таким образом, дефицит эстрогенов, который сопровождается многочисленными структурными изменениями в организме человека, приводит к увеличению риска ССЗ. Кроме того, женщины в постменопаузе могут быть особенно предрасположены к развитию метаболического синдрома и его сердечно-сосудистых последствий, в том числе резистентной АГ [25, 26].

Считается, что защитная роль эстрогенов против ССЗ у женщин в детородном возрасте, по крайней мере, частично связана с эстрадиолом, который усиливает ангиогенез и вазодилатацию, а также снижает воздействие активных форм кислорода, окислительный стресс и фиброз [26]. Снижение эндотелиальной функции начинается в ранней менопаузе, даже до появления признаков субклинического атеросклероза. Этот механизм может быть вовлечен в патофизиологию "неустановленной" боли в груди и одышки, которые часто называют стрессом или проявлением менопаузального синдрома. Однако у женщин с такой болью в грудной клетке риск развития ишемической болезни сердца в последующие 5-7 лет увеличивается в два раза [27, 28]. Жировая масса также увеличивается, преимущественно в центральной и висцеральной областях. Адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, а отток свободных жирных кислот в печень приводит к образованию активных форм кислорода [29].

Учитывая особенности АГ у женщин в пери- и постменопаузе, а именно: снижение уровня эстрогенов, наличие абдоминального ожирения, метаболического синдрома приводит к хронической активации симпатической нервной системы. В связи с этим целесообразно рассмотреть применение у таких пациенток селективных агонистов имидазолиновых I1-рецепторов ввиду их положительного воздействия на

метаболические показатели, рассмотренного выше [30, 31].

Действительно, в исследовании с участием 68 женщин в постменопаузе с АГ I-II степеней моксонидин показал себя как эффективный препарат для контроля АД [31]. Уже через месяц после начала применения препарата у пациенток с кризовым повышением АД значительно уменьшились число кризов и лабильность АД, а через три месяца кризы практически отсутствовали. В то же время, моксонидин снизил среднюю частоту сердечных сокращений на 11,2%, средний индекс массы тела — на 10,5% [31].

Следует отметить, что моксонидин, уменьшая активность симпатической нервной системы, является вегетативным корректором, также обладает легким седативным эффектом, что может быть необходимо для контроля проявлений так называемого "климактерического синдрома".

Совместное применение моксонидина с дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов способствует уменьшению связанных с лечением этими препаратами нежелательных явлений ввиду снижения активации симпатической нервной системы.

В многонациональном открытом наблюдательном исследовании MERSY участвовали 5603 пациента (per protocol = 4916), 1856 из них были женщины в постменопаузе [32]. Частота ответа была значительно выше среди более молодых пациентов и женщин до менопаузы, однако в целом терапия моксонидином сопровождалась значительным улучшением качества жизни у 87,5% женщин с АГ и климактерическим синдромом, что приводило к повышению физической активности.

Также выявлено положительное влияние моксонидина на показатели костного обмена и плотность костной ткани у пациенток с АГ и остеопенией в период постменопаузы. Применение моксонидина способствовало усилению процесса костеобразования, что позволяло снизить риск развития или прогрессирования остеопении и остеопороза у пациенток с АГ в постменопаузе [33].

Таким образом, фармакотерапия АГ моксонидином не только эффективно снижает АД, но и позволяет контролировать проявления климактерического синдрома и улучшает качество жизни, снижая при этом сердечно-сосудистый риск.

Стресс-индуцированная АГ и пациенты с АГ и изменением когнитивных функций

Психосоциальный стресс является одним из факторов, связанных с повышением уровня АД. Острая стрессовая реакция, представляющая собой каскад физиологических процессов в определенной ситуации, хорошо описана в литературе [34, 35], однако существенно меньше известно о том, как ре-

акция на стресс со временем переходит в патологические изменения, способствуя развитию и прогрессированию ССЗ. Связанные со стрессом изменения симпатико-парасимпатического баланса и тонуса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси могут оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему как за счет ускорения атеросклеротического процесса, так и за счет ранних сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий [34]. Патологическое воздействие на прогрессирование атеросклероза также может быть связано с повторяющимся или хроническим стрессом. Среди пациентов, у которых уже имеется большое количество атеросклеротических бляшек, множественные связанные со стрессом механизмы могут действовать как триггеры. Распространенным событием является разрыв или разрушение фиброзной оболочки атеросклеротической бляшки в сочетании с активным воспалением и гиперкоагуляцией [36].

Физиологические изменения, вызванные стрессом, включают: увеличение уровней провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, способствующих дестабилизации атеросклеротических бляшек и хемотаксису моноцитов; высвобождение тканевого фактора; повышение вязкости крови; активацию тромбоцитов и увеличение уровней факторов свертывания крови и фибринолитических факторов, а также продукции фибриногена в печени; системную вазоконстрикцию и повышение уровня АД; увеличение частоты возбуждения синусового узла и скорости атриовентрикулярной проводимости; изменение баланса между симпатической и парасимпатической регуляцией сердца в пользу первой; увеличение потребления кислорода миокардом [34]. Кроме того, стрессовые состояния часто связаны с более интенсивным курением, что также увеличивает риск ССЗ [37].

Основные триггеры стресс-индуцированных физиологических реакций — адреналин и норадреналин. В связи с этим, при стресс-индуцированной АГ целесообразно применение препарата, который обладает не только антигипертензивным эффектом, но и способствует снижению адреналина и норадреналина [38]. В исследовании A. F. Sanjuliani и соавт. моксонидин снижал уровень адреналина в плазме крови в положении лежа с $63,2 \pm 6,6$ пг/мл до $49,0 \pm 6,7$ пг/мл [18].

Важным симптомом, также связанным со стрессом, является нарушения сна. В исследованиях показано, что небольшая продолжительность сна является фактором риска развития АГ, а риск АГ снижался на 0,32 на каждый час удлинения времени сна [38]. Систематический обзор 13 исследований с участием 225 858 участников также выявил значимую связь между короткой продолжительностью сна и АГ (относительный риск (ОР) 1,23, 95% ДИ 1,06-1,42, $p=0,005$) [38]. В связи с этим, коррекция баланса вегетативной нервной системы моксонидином за счет

снижения активности симпатической активации также может способствовать улучшению качества жизни и здоровья пациентов.

Стресс также связан с когнитивными нарушениями [40]. Однако это не единственный фактор: ввиду увеличивающейся с возрастом заболеваемости ССЗ когнитивные нарушения могут часто сопутствовать АГ. Высокий уровень АД способствует повреждению тканей головного мозга, ускоряет атрофические процессы и способствует нейровоспалительным поражениям. В дополнение к прямому воздействию на структуры мозга и микроциркуляторное русло, АГ является фактором риска других синдромов, связанных с поражением органов-мишеней [41].

Самая сильная связь со снижением когнитивных функций и возникновением деменции обнаружена у пациентов с АГ в среднем возрасте. Так, мета-анализ данных более чем 2 млн человек показал статистически значимую связь АГ в среднем возрасте (ОР 1,20, 95% ДИ 1,06-1,35), повышенного систолического АД (ОР 1,54, 95% ДИ 1,25-1,89) и повышенного диастолического АД (ОР 1,50, 95% ДИ 1,05-2,16) с риском развития деменции [42]. В этом анализе риск возникал при систолическом АД выше 130 мм рт.ст.

Исследования демонстрируют умеренное преимущество снижения АД в отношении развития деменции или когнитивных нарушений. Величина относительного снижения риска развития деменции в результате снижения АД в клинических исследованиях колеблется от 7% до 10% [43]. В то же время, резкое снижение АД также может быть связано с развитием когнитивных нарушений, в особенности, в более позднем возрасте. Это наблюдение позволяет предположить, что церебральная перфузия играет значительную роль в развитии деменции и что связь между АД и развитием когнитивных нарушений не является линейной [40].

В российской практике имеется опыт успешного применения препарата физиотенз у пожилых пациентов с эссенциальной АГ: прием препарата обеспечивал снижение АД, а также вызывал обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, уменьшал патогенное влияние АГ на функционирование префронтальных структур мозга (что проявлялось в точности запоминания и параметров мышления), а также улучшал качество жизни [44].

Пациенты с АГ и ХБП

АГ и ХБП часто сопутствуют друг другу, и взаимосвязь между этими двумя патофизиологическими состояниями носит двунаправленный характер. Стойко повышенное АД может ускорить прогрессирование ХБП, а прогрессивное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наоборот, препятствовать достижению адекватного контроля АД.

Сосуществование неконтролируемой АГ и ХБП значительно увеличивает риск ССЗ, являющихся наиболее важной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП.

Большинству пациентов с ХБП требуется несколько препаратов для достижения адекватного контроля АД. Использование блокаторов РААС в качестве терапии первой линии поддерживается всеми основными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ. Терапия второй и третьей линий может включать блокатор кальциевых каналов, диуретик и их комбинацию. При этом при терапии диуретиками у пациентов с ХБП обычно требуются высокие дозы. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики противопоказаны и неэффективны при СКФ ниже 30 мл/мин.

Ряд механизмов связан с развитием АГ и ХБП и влияет на их лечение. Повышение симпатического тонуса, вызванное афферентными сигналами почек с функционально сниженной активностью, способствует развитию АГ при ХБП. Необходимо отметить, что РААС активна на любой стадии ХБП, увеличивая свою активность по мере снижения СКФ, что способствует задержке натрия и воды в организме [45].

Несмотря на отсутствие рекомендации применения моксонидина у пациентов с ХБП в Российских рекомендациях 2020 г. по артериальной гипертензии у взрослых, следует отметить его плеiotропные эффекты, которые могут быть полезны при применении у пациентов с болезнями почек. Так, в одном из исследований моксонидин эффективно снижал экскрецию альбумина с мочой у пациентов с эссенциальной АГ, ассоциированной с микроальбуминурией [46]. В другом исследовании отмечалось увеличение времени до наступления терминальной почечной недостаточности у пациентов с ХБП при комбинированной терапии с моксонидином [47-48]. Это крайне важный факт в контексте пациентов с низкой СКФ (<30 мл/мин), так как у таких пациентов может возникнуть необходимость в отмене ингибиторов РААС.

В России также имеется успешный опыт применения моксонидина у пациентов с ХБП. Так, в исследовании с участием пациентов в возрасте 35-65 лет с АГ и ХБП 5 стадии 12-недельный курс лечения препаратом привел к снижению уровней систолического АД до и после процедуры гемодиализа [49]. Кроме того, трехмесячный курс приводил к улучшению качества жизни по показателям эмоционального благополучия, эмоционально-ролевого ограничения, социального функционирования и витальности (опросник KDQOL-SF).

Аналогичные результаты были продемонстрированы при лечении пациентов с ХБП 5 стадии, развившейся на фоне СД2, и находящихся на перитонеальном диализе [50]. Таким образом, показана возможность применения моксонидина у пациентов с ХБП на любых стадиях.

Пациенты с АГ и хронической обструктивной болезнью легких

В ряде исследований показана возможность применения моксонидина для лечения АГ у пациентов с сопутствующей патологией. Так, моксонидин эффективно снижает повышенный уровень АД у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). У таких пациентов часто возникают проблемы при назначении иАПФ и бета-адреноблокаторов, данные препараты нередко провоцируют кашель и бронхообструкцию. На фоне лечения моксонидином у пациентов, страдающих АГ и ХОБЛ, систолическое АД и диастолическое АД снизились на 15,4% и 17,4%, соответственно. Большинство пациентов достигло целевого уровня АД с одновременным улучшением гемодинамики как в большом, так и в малом круге кровообращения [51].

Резистентная АГ и препараты центрального действия

Согласно клиническим рекомендациям 2020 г. [52], диагноз резистентной АГ устанавливается на основании следующих критериев:

- Соблюдение мероприятий по изменению образа жизни и лечение с использованием оптимальных (или максимально переносимых) доз трех и более лекарственных препаратов, включая иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)
- блокаторы кальциевых каналов и диуретик, не приводят к снижению систолического и диастолического АД до значений <140 мм рт.ст. и/или менее 90 мм рт.ст. соответственно;
- неадекватность контроля АД, подтвержденная с помощью суточного или домашнего мониторингирования уровня АД;
- подтверждена приверженность пациента к лечению;
- исключены причины псевдорезистентности и причины вторичной АГ.

Всем пациентам с резистентной АГ рекомендовано усиление мероприятий по изменению образа жизни, особенно употребления соли и добавление к проводимой терапии спиронолактона 25-50 мг/сут для достижения уровня АД, или бета-адреноблокатора, или моксонидина или альфа-адреноблокатора.

Важно отметить, что резистентная АГ тесно связана с ХБП [46]. Так, ее распространенность в 2-3 раза выше у пациентов с ХБП средней и тяжелой степени, чем в общей популяции. Однако доступные терапевтические возможности для этой подгруппы пациентов мало применимы [52-54]. Согласно метаанализу, выполненному по данным Cochrane Collaboration, у пациентов с альбуминурической ХБП применение спиронолактона в комбинации с иАПФ или БРА (или с обоими типами препаратов) связа-

но с 2,17-кратным увеличением частоты гиперкалиемии и 5,14-кратным повышением риска гинекомастии [55].

Альтернативным терапевтическим вмешательством может быть назначение хлорталидона. Подгрупповой анализ исследования CLICK, включавший данные 113 пациентов с резистентной АГ, показал, что по сравнению с плацебо хлорталидон снижал среднесуточное амбулаторное систолическое АД на 13,9 мм рт.ст. через 3 месяца лечения [56]. В отличие от спиронолактона, риск гиперкалиемии при приеме хлорталидона практически отсутствует. Однако его применение также связано с нежелательными явлениями и требует тщательного контроля АД, электролитов сыворотки и функции почек.

Применение бета-адреноблокаторов не рекомендовано для использования в монотерапии или в качестве препаратов первой линии в фармакотерапии неосложненной АГ [57, 58]. Однако эффективность этих препаратов доказана, в связи с чем их следует рассматривать для лечения АГ у пациентов с особыми показаниями, в частности у пациентов с резистентной АГ, когда спиронолактон либо противопоказан, либо не переносится [59].

В таких сложных клинических случаях можно рассмотреть применение моксонидина. Действительно, в исследовании с участием пожилых пациентов с резистентной АГ моксонидин показал свою эффективность в качестве дополнительной терапии: снижение дневного систолического АД составило $15,4 \pm 8,9$ мм рт.ст., дневного диастолического АД — $7,4 \pm 5,9$ мм рт.ст. с хорошей переносимостью препарата [44]. В другом исследовании с участием пациентов с резистентной АГ без выявленных коморбидных состояний, применение моксонидина и бисопролола также приводило к статистически значимому снижению показателей АД, начиная с 3 месяца лечения, при этом моксонидин превосходил по своей эффективности бисопролол [60].

В Российских клинических рекомендациях отмечается целесообразность добавления группы агонистов имидазолиновых рецепторов к терапии ряда пациентов при недостаточной эффективности классических комбинаций. Как показал опрос врачей, при неэффективности стандартной терапии в России чаще, чем в других странах, при лечении пациентов с гипертонической болезнью добавляется моксонидин в качестве резерва [61-62].

Ситуационное применение при неконтролируемой АГ

Уникальность оригинального моксонидина состоит в том, что он не только используется в плановой терапии пациентов с АГ, но и широко применяется для снижения избыточно повышенного артериального давления при неконтролируемой АГ.

При недостаточном контроле АД течение АГ может сопровождаться внезапно выраженным индивидуальным повышением уровня АД. Так, общее число вызовов скорой медицинской помощи в Москве за год в связи с АГ превышает 400 тыс., при этом каждый пятый из них связан с внезапным повышением уровня АД [63, 64]. При этом частота повторных вызовов, то есть вызовов к одному и тому же пациенту в течение 24 часов с момента первого вызова, к пациентам с АГ может составлять до 33%, а основную долю составляют пожилые люди (в возрасте 61–80 лет).

При лечении таких пациентов необходимо учитывать фармакологические особенности препаратов. Известно, что моксонидин обладает быстрым началом действия с достижением максимальной концентрации в сыворотке крови примерно через час, коротким периодом полувыведения в 2,5 часа, отсутствием метаболизма при первом прохождении через печень, что обеспечивает высокую биодоступность. Кроме того, при приеме внутрь всасывается около 90% дозы препарата, а прием пищи не влияет на его фармакокинетику. В то же время, важно отметить, что моксонидин снижает АД плавно, без резкого снижения [65].

Основная цель врача в ситуации неконтролируемой АГ состоит в том, чтобы определить, у каких пациентов проявляются симптомы поражения органов-мишеней и требуется немедленное лечение. Резкого снижения АД, как правило, следует избегать ввиду риска значимого снижения перфузии органов-мишеней [66]. Согласно клиническим рекомендациям, необходимо обеспечить быстрое, но не более чем на 25% от исходных значений снижение АД в течение первого часа. Согласно данным исследования 2011 г., моксонидин эффективно снижал АД при умеренном и выраженном повышении и высокой симпатической активности, при этом степень снижения АД не превышала 25% от исходного уровня через 60 минут после начала терапии [67]. Таким образом, моксонидин плавно снижает АД уже в течение 30 минут и эффективен в том числе при кризах с высокой симпатической активностью [68].

Оригинальный моксонидин и дженерические препараты

Помимо оригинального препарата физиотенза, в Российской Федерации зарегистрировано несколько дженериков моксонидина. Такие препараты могут различаться по терапевтической эффективности, по

времени достижения достаточного эффекта и по развитию нежелательных явлений [68].

К числу наиболее популярных дженериков относятся тензотран и моксарел. Сравнительный анализ оригинального моксонидина (физиотенза) и указанных дженериков подтвердил одинаковую эффективность и безопасность препаратов [69].

Нежелательные явления при применении как оригинального моксонидина (физиотенза,) так и дженериков (тензотрана и моксарела) встречаются редко и выражены умеренно [69]. Вместе с тем, по сравнению с дженериками, оригинальный моксонидин имеет преимущество по эффективности и скорости снижения АД.

Заключение

Применение препарата центрального действия моксонидина у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, женщин в пери- и постменопаузе, возможно на любом этапе терапии АГ, в том числе в комбинации с блокатором РААС и антагонистом кальция; или в комбинации с блокатором РААС и тиазидоподобным/тиазидным диуретиком. Моксонидин обладает положительным влиянием на чувствительность клеток к инсулину, показатели липидного спектра, а также имеет органопротективное, нефропротективное действие и способствует снижению массы тела, что является дополнительным фактором, позволяющим контролировать АД и способствует снижению сердечно-сосудистого риска. При неконтролируемой АГ, в случае резкого внезапного подъема АД, сопровождающегося клиническими симптомами и без острого поражения органов-мишеней, возможен прием моксонидина в качестве "ситуационной" терапии для купирования данного состояния, поскольку антигипертензивный эффект наступает в течение 30 минут после приема, при этом не связан с резким снижением АД.

Имеются дополнительные показания для применения моксонидина. При наличии у пациентов сопутствующей патологии — ХОБЛ, ХБП, деменции у пожилых пациентов, применение моксонидина наряду с антигипертензивным действием приводит к улучшению качества жизни.

Отношения и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией Эбботт, что не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities. The publication of the article was supported by Abbott, which did not influence the authors' own opinions.

References / Литература

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–49. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
2. Egan BM, Li J, Sutherland SE, et al. Hypertension Control in the United States 2009 to 2018: Factors Underlying Falling Control Rates During 2015 to 2018 Across Age- and Race-Ethnicity Groups. *Hypertension*. 2021;78(3):578–87. DOI:10.1161/Hypertensionaha.120.16418.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–80. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
4. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899–911. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
5. Lin X, Qi Q, Zheng Y, et al. Neuropeptide Y genotype, central obesity, and abdominal fat distribution: the POUNDS LOST trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):514–9. DOI:10.3945/ajcn.115.107276.
6. Karlafti EF, Hatzitolios AI, Karlaftis AF, et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: an update on metabolism, cardio, and other target-organ protection. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013;5(4):253–6. DOI:10.4103/0975-7406.120067.
7. Edwards LP, Brown-Bryan TA, Mclean L, Ernsberger P. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(4):199–208. DOI:10.1111/j.1755-5922.2011.00268.x.
8. Jordan J, Engeli S, Redon J, Nilsson PM, et al; European Society of Hypertension Working Group on Obesity. European Society of Hypertension Working Group on Obesity: background, aims and perspectives. *J Hypertens*. 2007;25(4):897–900. DOI:10.1097/HJH.0b013e328051b510.
9. Comerma-Steffensen S, Grann M, Andersen CU, et al. Cardiovascular effects of current and future anti-obesity drugs. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(3):493–504. DOI:10.2174/1570161112666140423223529.
10. Lim S, Quon MJ, Koh KK. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):721–8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.051.
11. Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):531–8. DOI:10.1016/J.jacc.2006.08.061.
12. Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006. DOI:10.1161/Circresaha.116.305697.
13. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33(5):386–93. DOI:10.1038/hr.2010.9.
14. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(4):567–84. DOI:10.1152/ajpendo.00315.2011.
15. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, et al. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension*. 1991;17(5):669–77. DOI:10.1161/01.hyp.17.5.669.
16. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*. 1995;25 (4 Pt 1):560–3. DOI:10.1161/01.hyp.25.4.560.
17. Scherrer U, Randin D, Tappy L, et al. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. 1994;89(6):2634–40. DOI:10.1161/01.cir.89.6.2634.
18. Sanjuliani AF, De Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract*. 2006;60(5):621–629. DOI:10.1111/j.1368-5031.2006.00951.x.
19. Almazov V, Shlyakhto E, Blagosklonnaya Y, et al. Insulin resistance and arterial hypertension. The influence of moxonidine and metformin therapy. *J Hypertens*. 2000;18:S12. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5195.
20. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(4):456–65. DOI:10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x.
21. Rayner B. Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful MARRIAGE? *Curr Med Res Opin*. 2004;20(3):359–67. DOI:10.1185/030079904125002991.
22. Hiremath SB, Gandigawad P. Effects of selective imidazolin-1 receptor agonists' vs Dihydropyridine calcium channel blockers on insulin resistance in patients of hypertension with metabolic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2016;5(2):394–401. DOI:10.18203/2319-2003.IJBCP20160751.
23. Gapon LI, Petelina TI, Zhevagina IA, Alexandrovich E. Moxonidine in treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. *Medical alphabet*. 2019;1(3):17–22. (In Russ.) [Гapon Л.И., Петелина Т.И., Жевагина И.А., Александрович Е.Л. Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. Медицинский алфавит. 2019;1(3):17–22.]. DOI:10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-17-22.
24. Chubenko EA, Belyaeva OD, Bazhenova EA, et al. Moxonidine in metabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2014;20(2):128–35. (In Russ.) [Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А., и др. Опыт применения моксонидина у больных метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2014;20(2):128–35]. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-2-128-135.
25. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967–84. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa1044.
26. Ryzkowska K, Adach W, Janikowski K, et al. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? *Arch Med Sci*. 2023;19(2):458–66. DOI:10.5114/aoms/157308.
27. Robinson JG, Wallace R, Limacher M, et al. Cardiovascular Risk in Women With Non-Specific Chest Pain (from the Women's Health Initiative Hormone Trials). *Am J Cardiol*. 2008;102(6):693–9. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.12.044.
28. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the women's ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):843–50. DOI:10.1001/archinternmed.2009.50.
29. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update*. 2017;23(3):300–21. DOI:10.1093/humupd/dmw045.
30. Polyakova EA, Konradi AO, Baranova EI, et al. Hypertension in peri- and postmenopausal women: mechanisms, management, observation. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5729. (In Russ.) [Полякова Е.А., Конради А.О., Баранова Е.И., и др. Артериальная гипертензия у женщин в пери- и постменопаузальный период: особенности патогенеза, лечения, наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2024;29(1):5729.]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5729.
31. Bakhshaliev AB, Sabzalieva GM, Dzhakhangirov TS. An imidazoline receptor agonist, moxonidine, in optimization of arterial hypertension treatment among postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(1):37–44. (In Russ.) [Бахшалиев А.Б., Сабзалиева Г.М., Джажангиров Т.Ш. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(1):37–44].
32. Chazova I, Schlaich MP. 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. DOI:10.1155/2013/541689.
33. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Bazaeva EV, et al. New possibilities of using moxonidin for blood pressure control in female patients with osteopenia. *Kardiologia*. 2018;58(75):36–45. (In Russ.) [Дудинская Е.Н., Ткачёва О.Н., Базаева Е.В., и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. Кардиология. 2018;58(75):36–45]. DOI:10.18187/cardio.2508.
34. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*. 1998;338(3):171–9. DOI:10.1056/NEJM199801153380307.
35. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet*. 2007;370(9592):1089–1100. DOI:10.1016/S0140-6736 (07)61305-1.
36. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):215–29. DOI:10.1038/nrcardio.2017.189.
37. Perski O, Theodoraki M, Cox S, et al. Associations between smoking to relieve stress, motivation to stop and quit attempts across the social spectrum: A population survey in England. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268447. DOI:10.1371/journal.pone.0268447.
38. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Non-fixed combination perindopril+moxonidine for blood pressure control in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2021;14(2):208–14. (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., и др. Возможности нефиксированной комбинации периндоприл + моксонидин в достижении целевого АД при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(2):208–14]. DOI:10.17116/kardio202114021208.
39. Guo X, Zheng L, Wang J, et al. Epidemiological evidence for the link between sleep duration and high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2013;14(4):324–32. DOI:10.1016/j.sleep.2012.12.001.
40. Kulshreshtha A, Alonso A, McClure LA, et al. Association of Stress With Cognitive Function Among Older Black and White US Adults. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e231860. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.1860.
41. Canavan M, O'Donnell MJ. Hypertension and Cognitive Impairment: A Review of Mechanisms and Key Concepts. *Front Neurol*. 2022;13:821135. DOI:10.3389/fneur.2022.821135.
42. Ou YN, Tan CC, Shen XN, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217–25. DOI:10.1161/Hypertensionaha.120.14993.

43. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):61-70. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30393-X.
44. Ostroumova OD, Mamayev VI, Nesterova MV, et al. The usage of physiotense in elderly patients with essential hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2001;(3):38-42 (In Russ.). [Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В., и др. Применение физиотенза у пожилых больных с эссенциальной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2001;(3):38-42].
45. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs* 2019;79(4):36579. DOI:10.1007/s40265-019-1064-1.
46. Krespi P, Makris TK, Hatzizacharias AN, et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, trombosmodulin and plasminogen activator inhibitor1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1998;12(5):463-7. DOI:10.1023/a:1007702132210.
47. Littlewood KJ, Greiner W, Baum D, et al. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrol*. 2007;24:8-9. DOI:10.1186/1471-2369-8-9.
48. Kazakova IA, Ilevlev EN. Features of moxonidine (Physiotens) effect on dialysis stage patients' with chronic kidney disease cardiovascular system and life quality. *Profilakticheskaya Meditsina* 2020;23:91-8. (In Russ.) [Казакова И.А., Иевлев Е.Н. Особенности влияния моксонидина (физиотенза) на качество жизни и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек диализной стадии. *Профилактическая медицина*. 2020;23(6-2):91-8]. DOI:10.17116/profmed20202306291.
49. Tolkachev IM, Kopylov VY, Shevel VA, et al. Efficacy of moxonidine in patients with diabetic nephropathy undergoing peritoneal dialysis. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(1):87. (In Russ.) [Толкачев И.М., Копылов В.Ю., Шевель В.А., и др. Эффективность применения моксонидина у пациентов с диабетической нефропатией, находящихся на перитонеальном диализе. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(1):87.] DOI:10.17513/spno.31507.
50. Adasheva TV, Zadionchenko VS, Matsievich MV, et al. Arterial hypertension and COPD are a rational choice of therapy. *RMJ* 2006;14(10):795-800 (In Russ.) [Адашева Т.В., Задюченко В.С., Матиевич М.В. и др. Артериальная гипертензия и ХОБЛ — рациональный выбор терапии. *РМЖ* 2006;14(10):795-800].
51. Georgianos PI, Agarwal R. Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Prevalence, Treatment Particularities, and Research Agenda. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(10):84. DOI:10.1007/s11906-020-01081-x.
52. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines* 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации* 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
53. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1583-90. DOI:10.2215/CJN.00550113.
54. Thomas G, Xie D, Chen HY, et al; CRIC Study Investigators. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*. 2016;67(2):387-96. DOI:10.1161/Hypertensionaha.115.06487.
55. Chung E, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD007004. DOI:10.1002/14651858.CD007004.pub4.
56. Agarwal R, Sinha AD, Tu W. Chlorthalidone for Resistant Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2022;146(9):718-20. DOI:10.1161/circulationaha.122.060167.
57. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;39(33):1956-2041. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
58. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(6):e127-e248. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
59. Martin U, Hill C, O'Mahony D. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(5):433-7. DOI:10.1111/j.1365-2710.2005.00672.x.
60. Moiseeva A, Caraus A, Moscalu V, et al. The impact of long-term treatment with sympathetic nervous system blockers on blood pressure values in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2019;37:e107. DOI:10.1097/01.HJH.0000571380.51438.D1.
61. Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE, et al. Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27:51-95 (In Russ.) [Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., и др. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5195]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5195.
62. Konradi AO, Zvartau NE, Chazova IE, et al. Features of antihypertensive therapy and real-world prescription of selective imidazoline receptor agonists in Russia vs other countries: STRAIGHT study data analysis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(4):440-8 (In Russ.) [Конради А.О., Звартау Н.Э., Чазова И.Е., и др. Особенности антигипертензивной терапии и практика назначения селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в России по сравнению с другими странами: анализ данных исследования STRAIGHT. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):440-8]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200818.
63. Plavunov NF, Gaponova NI, Kadyshchev VA, et al. Analysis of emergency ambulance recalls among patients with high blood pressure in Moscow. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(5):358-63 (In Russ.) [Плавун Н.Ф., Гапонова Н.И., Кадышев В.А., и др. Анализ повторных вызовов бригад скорой медицинской помощи к пациентам с повышением артериального давления в городе Москва. *Архив внутренней медицины*. 2017;7(5):358-63]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-358-363.
64. Tereshchenko SN, Gaponova NI, Abdrakhmanov VR. Randomized comparative study of the moxonidine effectiveness in patients with uncomplicated hypertensive crisis (AVES). 'Arterial'naya Gipertenziya' ('Arterial Hypertension') 2011;17(4):316-24 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (ABEC, AVES). *Артериальная гипертензия*. 2011;17(4):316-24]. DOI:10.18705/1607-419X-2011-17-4-316-324.
65. Ipek E, Oktay AA, Krim SR. Hypertensive crisis: An update on clinical approach and management. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(4):397-406. DOI:10.1097/HCO.0000000000000398.
66. Ruksin V, Grishin O. Emergency help in high blood pressure with no threat to life. *Kardiologiya*. 2011;51(2):45-51 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. *Кардиология*. 2011;51(2):45-51.]
67. Tereshchenko SN, Ruksin VV, Gaponova NI, et al. Approaches to the treatment of uncontrolled hypertension. Place of the Physiotens. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4535 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Руксин В.В., Гапонова Н.И., и др. Подходы к лечению неконтролируемой артериальной гипертензии. Место препарата Физиотенз®. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4535]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4535.
68. Ruksin V, Grishin O, Syamtomov A. Hypertension emergencies. Brands or generics? *Emergency medical care*. 2015;16(3):16-20 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В., Сямтомов А.С. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления — оригинальный препарат или дженерик? *Скорая медицинская помощь*. 2015;16(3):16-20]. DOI:10.24884/2072-6716-2015-16-3-16-20.
69. Ruksin VV, Grishin OV, Onuchin MV. Comparison of the effectiveness of preparations containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy. *Systemic Hypertension*. 2015; 12(2):8-12 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. *Системные гипертензии*. 2015;12(2):8-12].

Сведения об Авторах/About the Authors

Гапонова Надежда Ильинична [Nadezhda I. Gaponova]
eLibrary SPIN 8596-4500 ORCID 0000-0003-4274-6401

Абдрахманов Васил Рауфович [Vasil R. Abdrakhmanov]
eLibrary SPIN 2483-9053 ORCID 0000-0002-4965-5679