

Сплеск «новизни» антигіпертензивних препаратів центральної дії в європейських рекомендаціях 2023 року



Н.Ю. Осовська

Останніми десятиліттями препарати центральної дії використовують нечасто переважно через відсутність доказів та/або їх гіршу переносимість порівняно з новими основними класами ліків. У європейських рекомендаціях 2023 року, що стосуються лікування артеріальної гіпертензії (АГ), велика увага присвячена розгляду нових можливостей використання препаратів центральної дії та розширенню переліку умов призначення інших груп лікарських засобів. Про це на науково-практичній конференції «Нове про головне: кардіологічні алгоритми у коморбідних хворих», що відбулася онлайн 26 серпня, розповіла голова правління ГО «Асоціація сімейних лікарів та лікарів терапевтичних фахів Поділля "Подільський лікар"», доктор медичних наук, професор Наталія Юрївна Осовська. Пропонуємо читачам огляд її доповіді у форматі «запитання – відповідь».

? До яких популярних груп препаратів останніми роками збільшилася довіра в спеціалістів європейських кардіологічних товариств?

– Я хотіла би почати з β -блокаторів, яким, можна сказати, вдалося прорватися в «першу лігу». У 2013 році ці препарати не увійшли до основних комбінацій і розглядалися лише як можливі комбінації та не з усіма препаратами, а виключно з діуретиками, тобто їхня позиція була вкрай обмеженою. У 2018 році вони займали місце третього, а в рекомендаціях 2020 року – четвертого кроку лікування.

У настановах Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 року β -блокатори посіли важливіше місце. Ці препарати розглядали на кожному кроці за наявності хронічної серцевої недостатності, стенокардії, фібриляції передсердь, після інфаркту міокарда чи в молодих жінок, що планують вагітність або вже вагітні.

Особливістю рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) 2023 року стало те, що β -блокатори увійшли в основний алгоритм лікування АГ. За словами вчених, ці препарати раніше не розглядали як засоби першого вибору при терапії АГ, але в клінічній практиці багато пацієнтів фактично лікуються саме ними, оскільки існує багато умов, за яких β -блокатори мають переконливі переваги. Отже, нині β -блокатори позиціонують як препарати, котрі можна призначати на будь-якому етапі алгоритму лікування, якщо є умови, за яких вони вважаються корисними.

? Чому антигіпертензивна терапія може бути неефективною?

– Існує декілька груп причин, які призводять до того, що терапія АГ виявляється неефективною. До них відносять:

1) низьку прихильність до прийому препаратів через:

- низьку інформованість пацієнта про проблему гіпертонічної хвороби;
- низький культурний рівень пацієнта;
- велику кількість призначених лікарських засобів;
- побічні ефекти ліків;
- економічні чинники;

2) відсутність або недостатня модифікація стилю життя: ожиріння, зловживання алкоголем, куріння, надмірне вживання солі;

3) залежність від ліків, що приймає пацієнт (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати, антидепресанти);

4) особливі стани, як-от інсулінорезистентність, апное уві сні, ниркова недостатність.

? Чим відрізняється моксонідин від інших антигіпертензивних препаратів і який його механізм дії?

– Моксонідин – це препарат центральної дії, що має при монотерапії найсильніший антигіпертензивний ефект (рис).

Серед препаратів центральної дії (моксонідин, клонідин, метилдопа) агоніст I_1 -імідазолінових рецепторів моксонідин має очевидні переваги: побічні ефекти, властиві агоністам α_2 -адренорецепторів (наприклад, сухість слизових оболонок, зниження апетиту, нудота, блювання, запори, брадикардія, ортостатична гіпотензія), у нього невиражені або відсутні, водночас йому властиві плейотропні ефекти, серед яких:

- зниження активності судинорухового центру;
- зменшення опору судин завдяки пригніченню симпатичної активності без зменшення серцевого викиду, впливу на частоту серцевих скорочень і нирковий кровоток;
- опосередковане пригнічення ренін-ангіотензинової системи, що не спричиняє затримки рідини;
- зменшення гіперглікемії й інсулінорезистентності;
- посилення ліполізу, сприяння зменшенню ваги;
- покращення функції ендотелію;
- зменшення протеїнурії.

? Які стани та супутні захворювання можуть провокувати підвищення активності симпатичної нервової системи?

– До таких станів і чинників відносять цукровий діабет 2 типу, дисліпідемію, ожиріння (переважно центральне), системне запалення, ендотеліальну дисфункцію, куріння, психічний стрес, безсоння. Підвищення симпатичної активності призводить до підвищення артеріального тиску (АТ), провокує та стимулює розвиток інсулінорезистентності й надалі ожиріння.

Ожиріння, особливо за центральним типом, саме по собі активує симпатичну нервову систему, що спричиняє окислювальний стрес й ураження колагену 1 та 4 типів. З іншого боку, воно зумовлює підвищення рівня ендотеліну-1 і зниження вазодилатації, а також натрійурез. Усі вищенаведені чинники призводять до розвитку гломерулосклерозу. Коли цей процес відбувається на тлі підвищеного АТ, за якого нирка є органом-мішенню, негативні ефекти накладаються один на одного.

Цукровий діабет 2 типу завжди виникає на тлі інсулінорезистентності й гіперінсулінемії, що саме по собі активує симпатoadреналову систему та сприяє посиленню патологічного процесу. Виникає хибне коло як для АТ, так і для розвитку й декомпенсації ішемічної хвороби серця. Тому найважча в прогнозі серцева-судинна коморбідність – це АГ, цукровий діабет і

хронічна ниркова недостатність, і гіперсимпатика тут відіграє провідну етіологічну роль як у виникненні хвороби, так і в прогресуванні до хронічної серцевої недостатності.

? Як моксонідин впливає на стан нирок і чи можна сказати, що препарат має нефропротекторні властивості?

– Для відповіді на це запитання потрібно звернути увагу на дослідження M. Palkovits і співавт. (2013), у якому в щурів видаляли невеликий шматочок нирки та спричиняли легку хронічну ниркову недостатність. Далі вчені вивчали реакцію центральної нервової системи на втручання й порівнювали вплив таких препаратів, як лосартан і моксонідин. Вони виявили, що саме моксонідин угамовував гіперактивність мозку та швидко зменшував протеїнурію, тобто швидко компенсував гіперсимпатичну активність й периферичний вплив симпатичної ланки нервової системи на ту частину нирки, що залишилася.

У дослідженні X. Li та співавт. (2023) вивчали стан людей молодого віку з дуже тяжкою автоімунною нефропатією, яка швидко призводила до розвитку термінальної стадії ниркової недостатності. Було виявлено, що моксонідин значуще гальмував загибель клітин нирок, що можна розцінювати як нефропротекторну дію.

? Чи можна призначати моксонідин жінкам у періоди пременопаузи та постменопаузи? Кому його доцільно додавати в стандартній терапії АГ?

– У багатонаціональній популяції з метаболічним синдромом (дослідження MERSY; Chazova I. et al.,

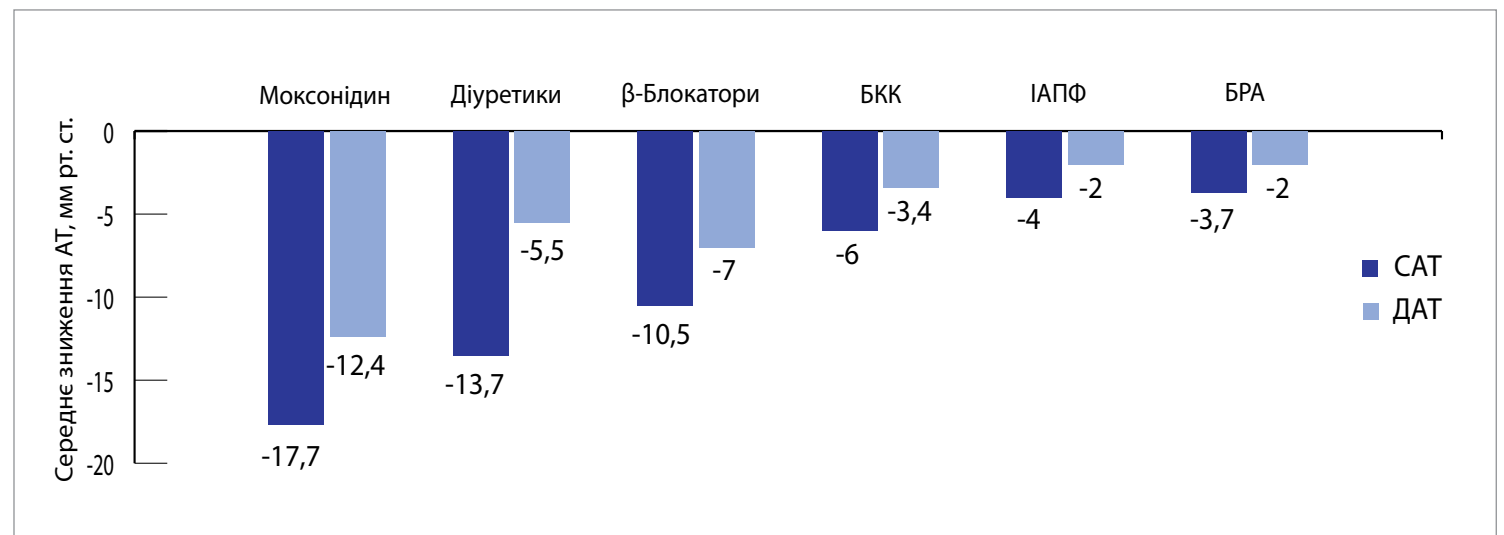


Рис. Середнє зниження АТ у пацієнтів з АГ при монотерапії моксонідином та іншими класами антигіпертензивних препаратів [8, 10]

Примітка: непряме порівняння за даними рандомізованого контрольованого дослідження TOPIC із моксонідином (Water J. et al., 1999) та огляду досліджень інших антигіпертензивних препаратів (Thotopoulos S. et al., 2015).
 САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, БКК – блокатори кальцієвих каналів, ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину.

2013) було виявлено, що частота досягнення АТ <140/90 мм рт. ст. була статистично значущою ($p < 0,001$) і значно вищою серед молодших пацієнтів, жінок без постменопаузи (рис. 2). Потенційні значущі покращення в усій когорті спостерігалися щодо маси тіла ($-2,1 \pm 5,4$ кг), рівня глюкози в плазмі натще (з 6,8 до 6,2 ммоль/л) і тригліцеридів (із 2,4 до 2,0 ммоль/л).

Ефективність моксонідину в жінок у постменопаузі вивчалася в іншому дослідженні (Kaaja R. et al., 2004). У цій роботі порівнювали вплив двох симпатолітичних засобів – центрального (моксонідин) і периферичного (атенолол) механізмів дії – на АТ й інші чинники метаболічного синдрому в жінок із гіпертензією в постменопаузі, які не приймали замісної гормональної терапії. Виявилось, що атенолол і моксонідин сприяли статистично значущому зниженню діастолічного АТ на 9,5 і 5,5 мм рт. ст. відповідно. Водночас у пацієнок, які приймали атенолол, спостерігався чіткий ефект рикошету, тоді як у групі моксонідину відзначалося певне подальше зниження АТ.

Моксонідин також забезпечував значне зниження середньої площі під кривою (AUC) рівня глюкози в плазмі під час перорального тесту на толерантність до глюкози ($-0,96$ ммоль/л × годину) і середню AUC інсуліну в плазмі ($-6,15$ мОд/л × годину).

Отже, моксонідин може надати додаткову користь жінкам у постменопаузі з АГ, які мають інші ознаки метаболічного синдрому.

У жінок із надмірною вагою й метаболічним синдромом за прийому моксонідину стан, імовірно, покращується завдяки зниженню запального цитокіну TNF α (Pöyhönen-Alho M.K. et al., 2008). Вплив на запальні агенти – це ще один додатковий шлях зниження серцево-судинного ризику.

? Завдяки чому моксонідин може покращувати стан жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ)?

– При СКПЯ підвищується активність симпатичної нервової системи. Моксонідин є симпатолітичним препаратом центральної дії з відомим позитивним впливом на АГ, чутливість до інсуліну, дисліпідемію та запалення. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні оцінювали вплив препарату на модуляцію симпатичної активності та метаболізм у жінок з СПКЯ (Shorakae S. et al., 2018). Виявилось, що в жінок, які приймали моксонідин, спостерігалось значне зниження С-реактивного білка порівняно з групою плацебо ($-0,92 \pm 2,3$ проти $-0,04 \pm 1,5$). Відзначався значний зв'язок між маркерами резистентності до інсуліну на початковому рівні та зниженням симпатичної активності при застосуванні моксонідину.

? Як моксонідин впливає на коронарний кровообіг?

– Вплив моксонідину на коронарну систему та систему гемодинаміки в пацієнтів з АГ хворобою вивчали німецькі дослідники (Mitrovic V. et al., 2001). Вони встановили, що прийом цього препарату (разова доза – 0,4 мг перорально) сприяв зниженню систолічного і діастолічного АТ на 28/10 мм рт. ст. і частоти серцевих скорочень на

5 уд./хв. Резерв коронарного кровотоку збільшувався на 12%, насиченість киснем підвищувалася на 4%, що супроводжувалося зниженням концентрації норадреналіну на 30% й ендотеліну-1 на 20%. Отже, препарат чинить клінічно значущу пригнічувальну дію на симпатичні показники зі сприятливим впливом на гемодинаміку, коронарний кровообіг і нейрогуморальні параметри.

? Хто може отримати найбільшу користь від призначення моксонідину в комбінованій антигіпертензивній терапії?

– Можна виділити такі групи пацієнтів, призначення котрим моксонідину є доцільним:

- пацієнти з центральним ожирінням, переддіабетом, цукровим діабетом 2 типу;
- пацієнти з резистентною АГ та будь-якою вагою: моксонідин призначають на додаток до основних антигіпертензивних препаратів, які вже застосовуються в індивідуальних максимальних дозах;
- пацієнти з АГ з гіперсимпатикотонією – синусовою тахікардією, якщо призначення β -блокаторів неможливе або неефективне;
- хворі, які приймають клонідин (заміна клонідину на моксонідин);
- жінки з АГ (моксонідин не слід застосовувати в період вагітності або лактації);
- пацієнти з нефропатією/альбумінурією будь-якого генезу;

• як лікарський засіб для додаткового антиангінального ефекту.

Отже, схема антигіпертензивної терапії може бути доповнена препаратом центральної дії в досить широкій популяції пацієнтів.

? Як призначається моксонідин (Моксогама)?

– Початкова доза становить 0,2 мг 1 раз на добу. Лікар має оцінити індивідуальну переносимість препарату. Через 3 тиж. дозу можна підвищити до 0,4 мг (1-2 рази на добу). Ще через 2-3 тиж. можна перейти на максимальну дозу 0,6 мг, яку приймають за 1 чи 2 прийоми.

Підготувала **Юлія Котикович**

37

Моксогама®

МОКСОНІДИН таблетки 0,2 мг • 0,3 мг • 0,4 мг | №30

ВАЖЛИВА СКЛАДОВА

У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АГ¹

- ▶ Зменшує вираженість мікроальбумінурії²
- ▶ Позитивний вплив на вуглеводний обмін^{3,4}
- ▶ Варіабельність дозування⁵



1. Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. Moxonidine: a review of indications for use in essential hypertension, Adis International Limited, Auckland, New Zealand 2007. 2. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc Drugs Ther 1998 Oct; 12:463-7. 3. Sanjilani A.F., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J., et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients // Clin Basic Cardiol 2004; 7:19-25. 4. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // Hypertens Suppl 1999; 17: 5. Інструкція для медичного застосування препарату.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МОКСОГАМА®. Фармакологічна група. Антиадренергічні засоби з центральним механізмом дії. Склад: 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг, або 0,3 мг, або 0,4 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання: артеріальна гіпертензія, Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Синдром слабкості синусового вузла або синотріальна блокада серця, брадикардія (менше 50 ударів за хвилину у стані спокою), Атриовентрикулярна блокада II або III ступеня, Тяжке ураження функцій нирок, Ангіоневротичний набряк в анамнезі, Тяжке захворювання печінки, Вагітність, період годування груддю, Моксогама® не рекомендується для лікування дітей та підлітків віком до 16 років. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Лікування слід розпочинати з найнижчої дози моксонідину – 0,2 мг. Якщо терапевтичний ефект недостатній, через три тижні дозу можна збільшити до 0,4 мг. Цю дозу можна приймати за один раз (вранці) або ділити на два прийоми (вранці та ввечері). Якщо протягом наступних трьох тижнів результати незадовільні, дозу можна збільшити максимум до 0,6 мг, приймаючи у два прийоми, вранці та ввечері. Разова доза 0,4 мг моксонідину та добова доза 0,6 мг моксонідину не повинні перевищуватися. Побічні ефекти. Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, сонливість і загальну слабкість/астенію. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, непритомність. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія. З боку органів зору та лабіринту: дзвін у вухах. З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж; ангіоневротичний набряк. З боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія). З боку світло-чутливої системи та сполучної тканини: біль у спині, біль у шиї. Психічні порушення: фобієзна, знервованість. Загальні порушення: астенія; набряк. РЛ. МОЗ України №UA/6103/01/01, UA/6103/01/02, UA/6103/01/03. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

wörwag
PHARMA

Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмбХ К.Г.», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua.