

# Можливості агоністів І1-імідазолінових рецепторів у контролі артеріального тиску

**Артеріальна гіпертензія (АГ) – один з основних факторів ризику смерті та інвалідності в усьому світі. Кількість людей, які живуть з АГ, у період 1990-2019 років подвоїлася із 650 млн до 1,3 млрд (NCD-RisC, 2021). Ця поширена патологія є важливою проблемою громадського здоров'я, оскільки зумовлює інсульт, серцево-судинні захворювання, ураження нирок тощо. Саме тому окрему увагу необхідно зосередити на підходах до лікування терапевтично неконтрольованої АГ.**

Покращення контролю АГ – світовий пріоритет, що постійно наголошується багатьма науковими товариствами. Нещодавно Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у своєму першому в історії звіті також наголошено на нищівному глобальному впливі високого артеріального тиску (АТ) і необхідності його адекватної та ефективно корекції (Mancia et al., 2023; Whelton et al., 2018; Tomaszewski et al., 2019; WHO report, 2023). Відповідно до звіту ВООЗ, 4 із 5 людей з високим АТ отримують неадекватне лікування, незважаючи на надзвичайно різноманітні та відносно легкодоступні терапевтичні ресурси (WHO report, 2023). Останніми десятиліттями терапевтичний контроль АГ демонструє повільний прогрес порівняно з обізнаністю та часткою лікованих хворих із гіпертонією (NCD-RisC, 2021; Egan et al., 2021), що досягає  $\approx 50\%$  в Європі (Borghetti et al., 2016) і ще менше в східноєвропейських країнах, де складає лише 39% згідно з останніми доступними даними (Dorobantu et al., 2023). Ця проблема потребує рішучих дій, оскільки збереження високого АТ на тлі лікування пов'язано з підвищеним серцево-судинним ризиком (Benetos et al., 2003; Redón et al., 2007). Разом із заходами щодо вирішення соціально-економічних проблем, дотриманням призначеного лікування, корекцією способу життя (Charchar et al., 2023) оптимізація терапевтичних схем є наріжним каменем лікування АГ.

Значення симпатичної нервової системи в патогенезі АГ відомо ще з початку ХХ ст. Наприкінці 1960-х років розроблено потужні ліки, які блокують адренергічний шлях. Однак багато з них, наприклад, центральні антиадренергічні препарати (ЦАП), представлені клонідином, метилдопою, альфа-блокаторами, гангліоблокаторами, блокаторами симпатичних нейронів, пов'язувалися з вираженими побічними

ефектами (Farsang et al., 2003; Fries, 2005). Упродовж 90-х років став доступним до використання клас центральних агоністів рецепторів І1-імідазоліну (І1А), що включають моксонідин і рилменідин (Voora, Hinderliter, 2018). Незважаючи на їхню ефективність і високу переносимість, на них «падала тінь», яка поступово охопила весь спектр препаратів, що впливають безпосередньо на симпатичну нервову систему, також захоплюючи бета-блокатори з певного моменту (Parati, Esler, 2012).

Увесь клас ЦАП належить до останньої лінії терапії АГ (Whelton et al., 2018; Unger et al., 2020; Williams et al., 2018). Проте доведено, що агоністи І1А були однаково ефективними та безпечними за використання в монотерапії (Filastre et al., 1988; Galley et al., 1988), тому групою дослідників проведено багатоцентрове обсерваційне проспективне дослідження з метою оцінки впливу агоністів І1А, які використовуються сьогодні, на рівень АТ при додаванні до існуючих антигіпертензивних терапевтичних схем.

До випробування залучили 391 хворого з неконтрольованою АГ, які вже приймали щонайменше 2 антигіпертензивні препарати. До досліджуваної групи увійшли 333 особи, яким до існуючого лікування додали ЦАП, решті (58 хворим) – будь-який інший терапевтичний клас антигіпертензивних препаратів (група контролю). Клас ЦАП був представлений рилменідином і моксонідином.

Загальна частота нормалізації АТ після зміни в лікуванні становила 40,7% (159/391). У пацієнтів із неконтрольованою АГ, які вже приймають щонайменше 2 антигіпертензивні препарати, додаткове призначення агоніста І1А-рецепторів (рилменідину чи моксонідину) забезпечило нормалізацію АТ у 43% пацієнтів порівняно із 26% контрольної групи в разі будь-яких

інших змін у лікуванні ( $p < 0,01$ ). Наявність цього класу препаратів у схемі лікування була значущим предиктором кращого контролю АТ. Переносимість ЦАП-І1А була дуже хорошою порівняно з іншими терапевтичними схемами, в яких вони не застосовувалися, зі значною перевагою щодо зменшення головного болю та гіперемії обличчя.

Моксонідин і рилменідин діють переважно на центральні І1А-рецептори, а також чинять незначний вплив на альфа-2 рецептори, відповідальні за побічні ефекти І покоління ЦАП [21]. Антигіпертензивний ефект ЦАП-І1А полягає у зниженні судинного опору при збереженні ЧСС і серцевого викиду (Messerli, 2000; Reid, 2000; Safar 1989; Schäfer et al., 1995; Szabo, 2002; Sica, 2007). Додатковий механізм їх дії полягає у пресинаптичному гальмуванні вивільнення нейротрансмітера з постгангліонарних симпатичних нейронів (Schäfer et al. 1995). Ефективність моксонідину та рилменідину щодо зниження АТ перевірено в порівняльних дослідженнях із багатьма іншими антигіпертензивними засобами, як-от клонідин, альфа-метилдопа, діуретики, альфа-блокатори, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів (БКК), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) (Filastre et al., 1988; Galley et al., 1988; Koldas et al., 2003); також є дослідження, в яких вивчали їхні ефекти в поєднанні з іншими класами антигіпертензивних препаратів із використанням ЦАП-І1А як початкової терапії (Fries, 2005; Pillion et al., 1994).

У поточному обсерваційному проспективному дослідженні спостерігали за хворими з неконтрольованою АГ, які приймали щонайменше 2 антигіпертензивні препарати після зміни їхнього терапевтичного режиму з метою покращення контролю АТ. У більшості випадків початкове лікування включало іАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину,

БКК, тiazидоподібні діуретики в різних комбінаціях. Додавання нового препарату відбулося на третьому кроці лікування, а також на другому, коли один із трьох класів препаратів, які зазвичай призначаються, доведено погано переносився. В хворих, для яких втручання полягало в додаванні нового класу препарату, порівнювали переваги введення ЦАП із додаванням препаратів будь-яких інших класів.

Одним із неочікуваних спостережень під час цього дослідження стало те, що лікарі віддавали перевагу ЦАП-І1А замість спіронолактону в разі потреби кращого контролю АГ. Це було несподіванкою, оскільки, згідно з рекомендаціями Європейської асоціації гіпертензії (ESH), на момент проведення випробування саме цей клас препаратів був виключений з основних терапевтичних рекомендацій, а спіронолактон вважався препаратом першої лінії для додавання до терапевтичного режиму за неможливості досягнути цільового АТ іншими класами лікарських засобів (Williams et al., 2018). Дослідження PATHWAY-2 показало перевагу спіронолактону порівняно з бісопрололом, доксазозином або плацебо, додаючи його як четвертий препарат до лікування хворих з очевидно резистентною АГ (Williams et al., 2015). Однак спіронолактон має незадовільний профіль переносимості (сприяє розвитку мастодинії, гінекомастії, гіперкаліємії, спричиняє сексуальну дисфункцію в чоловіків); його призначення слід уникати в хворих із прогресувальною хронічною хворобою нирок (ХХН) із рівнем швидкості клубочкової фільтрації  $\leq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (Mancia et al., 2023). Все це, як демонструють результати досліджень, може бути причиною небажання лікарів призначати спіронолактон. Так, в опитуванні, проведеному в США, лише 9% хворих з явно резистентною АГ отримували спіронолактон (Carey et al., 2019). З іншого боку, ЦАП-І1А мають перевагу, оскільки для них характерна оптимальна серцева та ниркова переносимість (Koldas et al., 2003; Luccioni, 1995; Aparicio et al., 1994), а також вони є метаболічно нейтральними (De Luca et al., 2000). У цьому дослідженні ЦАП попередньої генерації не були терапевтичною опцією через їхні відомі побічні ефекти. Не менш

важливим є те, що це дослідження було зосереджено не на хворих із резистентною АГ, а на особах із терапевтично неконтрольованою АГ. Ефект змін у фармакологічному підході не зазнавав дії інших факторів, що, як відомо, впливають на рівень і контроль АТ, як-от демографічні, соціально-економічні, деякі фактори способу життя або супутні захворювання, оскільки вони були схожими між обома групами дослідження. Варто також зазначити, що продемонстроване дослідження не оцінювало впливу споживання солі чи алкоголю прицільно, а прихильність до лікування оцінювалася зі слів хворих.

Висока ефективність ЦАП-ІІА може бути пов'язана з тим, що вони протидіють вираженій патогенній ланці АГ. Активація симпатичної нервової системи спостерігається в 40-65% хворих на АГ, посилюючись за вираженого підвищення АТ, а також при формах АГ, пов'язаних з ожирінням, цукровим діабетом (Esler et al., 2006), ХХН (Converse et al., 1992), синдромом апное уві сні (Watanabe et al., 1992), стресом, тривожністю (Ferrier et al., 1993; Noll et al., 1996; Inoue et al., 2021). Для деяких із цих станів користь від застосування ЦАП-ІІА вже було доведено (Pillion et al., 1994; Esler et al., 2004).

До теперішнього часу ефективність застосування препаратів ЦАП-ІІА була проаналізована переважно в монотерапії (незалежно від прийому інших класів антигіпертензивних засобів).

Новизна цього дослідження полягає у тому, що з його допомогою оцінюються ефекти ЦАП-ІІА із загальноживаними антигіпертензивними засобами. Його результати свідчать на користь перегляду місця центральних агоністів ІІА в схемі лікування хворих із неконтрольованою гіпертензією на основі їхньої ефективності та безпечності в поєднанні з основними, рекомендованими чинними настановами, класами антигіпертензивних препаратів.

Вони можуть бути чудовим терапевтичним варіантом на будь-якій стадії АГ, якщо один із рекомендованих класів препаратів не переноситься (або на додачу до них), особливо при клінічних формах гіпертензії з високим ступенем активації симпатичної нервової системи, зокрема таких, що пов'язані з ожирінням, цукровим діабетом, ХХН, апное під час сну чи стресом.

Підготувала Людмила Суржко



## ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні моксонідин європейського виробництва представлено фармацевтичною компанією «Вьорваг Фарма» під назвою Моксогама®. 1 таблетка містить 0,2; 0,3 або 0,4 мг моксонідину, що дозволяє зручно титрувати дозу в межах вивченого терапевтичного діапазону. Прийом лікарського засобу Моксогама® необхідно розпочинати з найнижчої дози моксонідину – 0,2 мг/добу.

Якщо терапевтичний ефект недостатній, через 3 тиж дозу необхідно збільшити до 0,4 мг. У такій дозі препарат можна приймати як 1 р/добу, так і з розподілом на 2 прийоми (вранці та ввечері). Якщо протягом подальших 3 тиж корекція АТ недостатня, дозу можна збільшити до максимальної – 0,6 мг, яку слід застосовувати в 2 прийоми.

Не можна перевищувати разової дози 0,4 мг і добової дози 0,6 мг.

# Моксогама®

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

## ВАЖЛИВА СКЛАДОВА

## У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АГ<sup>1</sup>

- ▶ Зменшує вираженість мікроальбумінурії<sup>2</sup>
- ▶ Позитивний вплив на вуглеводний обмін<sup>3,4</sup>
- ▶ Варіабельність дозування<sup>5</sup>



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. Sanjullani 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 // J 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®. Фармакотерапевтична група. Антидренергічні 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 синотриальна блокада серця, брадикардія (менше 50 ударів за хвилину у стані спокою), Атриовентрикулярна блокада II або III ступеня. Тяжке ураження функції нирок. Ангіоневротичний набряк в анамнезі. Тяжке захворювання печінки. Випитість, 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, приймати 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/астенія. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення/вертіго, сонливість, неприємність, з боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія. З боку органів зору та лабіриту: 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 скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у спині, біль у ший. Психічні порушення: безсоння, 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 «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua.