

Коррекция определенных патофизиологических звеньев сердечно-сосудисто-почечного метаболического синдрома (часть вторая): роль применения моксонидина

С.Р. Гиляревский^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ru

А.Ю. Щедрина¹, <https://orcid.org/0000-0002-3981-4031>, ashedrina@rambler.ru

М.В. Голшмид², <https://orcid.org/0000-0002-9865-4998>, golshmid@yandex.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Статья посвящена обсуждению проблемы остаточного риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний при лечении артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с сердечно-сосудисто-почечным метаболическим синдромом (ССПМС). Рассматриваются современные рекомендации по тактике лечения АГ у пациентов с метаболическими факторами риска и необходимость достижения более низких целевых уровней АД в таких случаях. Приводятся данные, свидетельствующие о том, что недостаточное подавление активности симпатического отдела вегетативной нервной системы часто становится причиной такого остаточного риска. Подчеркивается высокая распространенность гиперсимпатикотонии у пациентов с СПМС и ее отрицательное влияние на различные органы и системы. Представлена информация о том, что применение стандартных антигипертензивных препаратов не приводит к достаточному снижению активности симпатической нервной системы у пациентов с АГ. Обсуждаются результаты исследований, подтверждающих роль повышения симпатической активности у большого числа пациентов с СПМС. Рассматриваются новые данные о возможной небезопасности использования б-блокаторов при лечении АГ, что обуславливает поиск альтернативных путей воздействия на симпатическую нервную систему при лечении АГ у пациентов с СПМС. В связи с этим приводятся данные о возможностях длительного применения моксонидина в качестве одного из компонентов антигипертензивной терапии в такой клинической ситуации. Приводятся данные об антигипертензивной эффективности приема моксонидина. Указывается на возможность влияния приема моксонидина на скорость пульсовой волны. Рассматриваются не только антигипертензивное действие моксонидина, но и его плейотропные эффекты, включая влияние на маркеры аутофагии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, симпатическая активность, антигипертензивная терапия, скорость пульсовой волны, плейотропные эффекты

Для цитирования: Гиляревский СР, Щедрина АЮ, Голшмид МВ. Коррекция определенных патофизиологических звеньев сердечно-сосудисто-почечного метаболического синдрома (часть вторая): роль применения моксонидина. *Медицинский совет.* 2025;19(16):19–26. <https://doi.org/10.21518/ms2025-444>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Эббот, но это не повлияло на мнение авторов.

Correction of certain pathophysiological components of the cardiovascular-renal metabolic syndrome (part two): The role of moxonidine

Sergey R. Gilyarevskiy^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ru

Anna Yu. Shchedrina¹, <https://orcid.org/0000-0002-3981-4031>, ashedrina@rambler.ru

Maria V. Golshmid², <https://orcid.org/0000-0002-9865-4998>, golshmid@yandex.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

This article discusses the issue of residual risk of cardiovascular complications during treatment of arterial hypertension (HTN) in patients with cardiovascular-renal metabolic syndrome (CRMS). Current clinical guidelines for approaches to HTN treatment in patients with metabolic risk factors and the need to achieve the lower target blood pressure levels in such cases are considered. The evidence we provide indicates that such residual risk is often caused by insufficient suppression of the sympathetic nervous system activity. The high prevalence of hypersympathictonia in patients with CRMS and its

negative impact on various organs and systems are emphasised. Data demonstrating that the use of standard antihypertensive medications does not lead to a sufficient decrease in sympathetic nervous system activity in patients with HTN are presented. The results of studies confirming the role of an increase in sympathetic activity in a large number of patients with CRMS are discussed. New data on the potential safety risks of using β -blockers in the treatment of HTN are considered. This has led to the search for alternative ways to influence the sympathetic nervous system during the treatment of HTN in patients with CRMS. In this regard, information on the potential long-term use of moxonidine as a component of antihypertensive therapy in this clinical situation is presented. Here we review the existing evidence on the antihypertensive efficacy of moxonidine. The possible effect of moxonidine on pulse wave velocity is indicated. Not only the antihypertensive effect of moxonidine, but also its pleiotropic effects, including its effect on autophagy markers, are considered.

Keywords: arterial hypertension, sympathetic activity, antihypertensive therapy, pulse wave velocity, pleiotropic effects

For citation: Gilyarevskiy SR, Shchedrina AY, Golshmid MV. Correction of certain pathophysiological components of the cardiovascular-renal metabolic syndrome (part two): The role of moxonidine. *Meditinskii Sovet*. 2025;19(16):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-444>.

Conflict of interest: the article was prepared with support from Abbott. That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) становится важным компонентом сердечно-сосудисто-почечного метаболического синдрома (ССПМС) уже на его 2-й стадии (наряду с метаболическими факторами и/или хронической болезнью почек – ХБП) [1]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствовали о том, что АГ часто сочетается с другими метаболическими факторами риска и лишь менее чем в 20% случаев встречается изолированно [2]. К таким факторам относят нарушение толерантности к глюкозе, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, высокий уровень триглицеридов и ожирение. Наличие хотя бы 3 из перечисленных факторов риска увеличивает вероятность наличия метаболического синдрома в 4 раза.

При обсуждении подходов к тактике снижения артериального давления (АД) у пациентов с СПМС эксперты в целом придерживаются современных рекомендаций, которые включают изменение образа жизни, переход на сбалансированную диету с низким содержанием натрия и при необходимости использование лекарственной терапии. Считается обоснованным достижение целевого уровня АД менее 130/80 мм рт.ст. у всех пациентов с СПМС независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета (СД). Использование ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) признается обязательным компонентом антигипертензивной терапии для пациентов с СД и альбуминурией, а также для пациентов с ХБП с целью дополнительного замедления прогрессирования заболевания [1]. Следует, однако, отметить, что метаболические нарушения (в первую очередь ожирение и резистентность к инсулину) часто способствуют развитию неэффективности лечения АГ [3–12].

Предлагали различные патофизиологические механизмы развития АГ при метаболическом синдроме, которые включают инсулинорезистентность, ожирение, активацию симпатической нервной системы (СНС) и задержку натрия [13]. Одним из препаратов, способствующих снижению активности центрального отдела СНС является моксонидин. Однако прежде чем приступить к обсуждению данных о влиянии приема моксонидина на СНС, следует остановиться на

информации, подтверждающей антигипертензивную эффективность длительного применения моксонидина, т. к. такая эффективность в первую очередь определяет роль антигипертензивного препарата в современном лечении АГ.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОКСОНИДИНА

Антигипертензивная эффективность моксонидина была установлена почти 2 десятилетия назад у большого числа пациентов с эссенциальной АГ. Его эффективность также изучалась в РКИ, проводящих сравнительную оценку эффектов моксонидина с эффектами антигипертензивных препаратов, относящихся к большинству основных классов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -блокаторы, антагонисты кальция (АК) и диуретики.

Для оценки эффективности и безопасности применения моксонидина при АГ был выполнен систематический обзор 27 исследований [14]. В ходе выполнения анализа были отмечены влияние терапии на такие показатели, как уровень АД, резистентность к инсулину, масса тела, концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности, уровень глюкозы натощак и после еды, а также безопасность применения. Имеется большое число данных об эффективности приема моксонидина у пациентов с АГ.

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования свидетельствовали о том, что по данным 24-часового мониторинга АД после приема моксонидина по сравнению с применением плацебо уровень систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) снижался в среднем на 10 ± 4 и 5 ± 2 мм рт.ст. соответственно [15]. В последующем данные об эффективности применения были подтверждены в крупном постмаркетинговом исследовании, включавшем 4005 пациентов с АГ и/или метаболическим синдромом [16]. Прием оригинального моксонидина (Физитенз®) в дозе от 0,3 до 0,6 мг в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии в течение 8 нед. сопровождался существенным снижением АД в среднем с 168/97 до 141/83 мм рт.ст. при сохранении эффекта в подгруппе

пациентов с АГ и метаболическим синдромом, у которых АД снижалось в среднем с 168/96 до 141/83 мм рт. ст. У пациентов с выраженным повышением АД прием моксонидина приводил к снижению АД с начала наблюдения (измерение через 1 ч после приема препарата), а через 4 ч приводил к снижению АД в среднем с 176/105 до 158/95 мм рт. ст., не сопровождаясь снижением ЧСС [17]. Было отмечено снижение общего периферического сосудистого сопротивления в отсутствие изменения минутного объема сердца.

Теперь, прежде чем перейти к обсуждению возможностей применения моксонидина для снижения повышенной симпатической активности у пациентов с АГ, остановимся на проблеме повышения симпатической активности у пациентов с АГ и сопутствующими заболеваниями.

СОСТОЯНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ ИМЕЕТСЯ ПОВЫШЕНИЕ СИМПАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

У женщин, находящихся в периоде постменопаузы, повышение АД может быть обусловлено снижением уровня эстрогенов, дисфункцией эндотелия, изменением активности РААС и активацией СНС [18]. Наличие сопутствующего метаболического синдрома у женщин такого возраста с АГ считается неблагоприятным фактором в связи с более выраженным повышением АД, а также со снижением реакции на антигипертензивную терапию. Кроме того, дефицит женских половых гормонов приводит к сдвигу кривой зависимости «давление – натрийурез» вправо, что объясняет чувствительную к соли артериальную гипертензию у таких женщин [19].

Известно также о наличии связи между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и развитием АГ. У пациентов с СОАС отмечается повышение активности СНС в период бодрствования и устойчивое повышение АД в каждую из фаз сна с максимальным повышением в стадии II и в фазе быстрого сна [20, 21]. Несмотря на то что обеспечение дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях приводит к снижению активности СНС, использование такого подхода ограничено плохой переносимостью использования маски многими пациентами, а приверженность к терапии составляет около 30% [22]. Более того, в целом положительное влияние применения такого метода может ограничиваться лишь случаями наиболее тяжелого СОАС [23].

ХБП может быть как причиной развития АГ, так и ее следствием. Нельзя исключить, что повышенный уровень АД сопровождается не только более высоким риском смерти пациентов с ХБП, но и обуславливает прогрессирование ХБП [24]. Следует напомнить, что с 2011 г. эксперты KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) у всех пациентов с ХБП рекомендуют универсальный целевой уровень САД менее 120 мм рт. ст. (при условии переносимости такого АД) [25].

При ХБП ухудшение функции почек приводит к повышению активности СНС, что способствует развитию АГ за счет афферентных сигнальных путей [26]. Более того, имеются доказательства усиления активности СНС при прогрессировании ХБП [27]. По мере снижения функции почек активируется РААС, что приводит к задержке натрия и воды, а также повышается чувствительность к соли, что

приводит к дополнительному повышению АД [26]. Наличие ожирения обуславливает действие дополнительных факторов, влияющих на сложную взаимосвязь между АГ и функцией почек, включая механическое сдавление почек висцеральной жировой тканью, а также дальнейшее повышение активности СНС за счет системы лептин / проопиомеланокортин, в результате активации которой повышаются энергозатраты и активируется СНС, включая и почечную симпатическую активность [28].

Известно, что ХБП сопровождается увеличением риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти. Наиболее высокий риск развития осложнений ССЗ отмечается у пациентов с терминальной стадией ХБП: у таких пациентов риск смерти от осложнений ССЗ увеличивается в 20 раз по сравнению с общей популяцией [29]. Причины повышенного риска развития осложнений ССЗ при ХБП многофакторные. Однако следует отметить, что у пациентов с ХБП имеется устойчивое повышение активности симпатической нервной системы. Получены данные о том, что такое повышение отмечается уже на ранних стадиях ХБП и сохраняется даже после успешной трансплантации почки [30–32]. Имеется также информация о том, что устойчивая активация симпатической нервной системы в значительной степени обуславливает высокую частоту развития осложнений ССЗ у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе [33].

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ПОВЫШЕННОЙ АКТИВНОСТИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АГ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТО-ПОЧЕЧНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют о том, что достижение более низких целевых уровней АД сопровождается улучшением прогноза пациентов с АГ [34–36]. В целом такой эффект не зависит от исходных характеристик пациентов, включая пациентов с предиабетом и СД 2-го типа, а также ХБП [37–39], т. е. сопутствующих заболеваний, которые относят к ключевым компонентам ССПМС.

Выявлено несколько факторов, способствующих недостаточно эффективному снижению АД у пациентов с АГ, включая неосведомленность пациентов о повышенном уровне АД, терапевтическую инертность врачей, несоблюдение предписанной антигипертензивной терапии и другие [40]. Кроме того, одной из возможных причин неэффективности терапии может быть несоответствие индивидуальных патофизиологических путей развития АГ, включая повышенную активность СНС, играющую важную роль в регуляции сосудистого тонуса и метаболических процессах, и применяемой тактики лекарственной терапии [4–10, 41].

Более того, повышенная активность СНС, по-видимому, становится одним из основных механизмов, участвующих в развитии устойчивой к лечению АГ. Гиперактивность СНС также выступает в качестве ключевого фактора развития сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома и аритмий [5, 42, 43]. Различные подходы использовались

для подавления такой гиперактивности, включая препараты центрального действия, периферические блокаторы α -адренергических и β -адренергических рецепторов, а также такой относительно новый подход, как симпатическая денервация почек. Указанные вмешательства оказались полезными в некоторых клинических ситуациях [44].

ВЛИЯНИЕ ОПРЕДЕЛЕННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СИМПАТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Антигипертензивные препараты, относящиеся к различным классам, могут по-разному влиять на активацию симпатической нервной системы. Активность СНС обычно увеличивается в первые несколько дней после назначения антигипертензивных препаратов, включая и те, которые оказывают центральное или периферическое влияние на симпатическую активность [45]. Это можно объяснить рефлекторной активацией, обусловленной разгрузкой артериальных барорецепторов в ответ на быстрое снижение АД [46, 47]. В период длительной антигипертензивной терапии, однако, первоначальная острая активация СНС снижается за счет «переустановки» барорефлекса на более низкий уровень АД, достигнутый при лечении, а уровень симпатической активности возвращается к значениям, близким к таковым до начала лечения [47]. Однако симпатическая активность не полностью возвращается к исходному уровню при применении тиазидных диуретиков и антагонистов кальция (особенно короткодействующих): их назначение характеризуется дополнительной хронической симпатической активацией по сравнению с ее уровнем до начала лечения [47]. Такой отрицательный эффект имеется и у блокаторов α -адренорецепторов, применение которых сопровождается рефлекторным усилением центральной симпатической активности [48]. Подобный эффект не наблюдается при использовании препаратов центрального действия (моксонидин), β -блокаторов, блокаторов РААС или антагонистов рецепторов минералокортикоидных рецепторов [47, 48].

Центрально действующие антигипертензивные препараты имеют различную эффективность при лечении АГ. Препараты, избирательно стимулирующие центральные имидазолиновые рецепторы 1-го типа (I1) (селективные агонисты имидазолиновых рецепторов 1-го типа, сАИР1), подавляют симпатическую активность, сходно с эффектами клонидина, но с существенно меньшим числом побочных эффектов. Было доказано, что применение сАИР1 эффективно снижает повышенное АД и сопровождается влиянием на гемодинамику, сходную с таковой у клонидина и препаратов, имеющих похожий механизм действия. Однако сАИР1 имеют существенно меньшее сродство к центральным α 2-адренорецепторам, что приводит к меньшему числу побочных эффектов по сравнению с клонидином и α -метилдопой, а следовательно, к лучшей переносимости [49, 50].

Основные представители класса сАИР1 включают моксонидин и рилменидин. Оба препарата относятся ко второму поколению центрально действующих антигипертензивных средств. Они действуют, активируя I1-имидазолиновые рецепторы в ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга, что, в свою очередь, уменьшает поток

симпатических импульсов из центральной нервной системы [49, 50]. В результате снижается периферическое сосудистое сопротивление. В то же время применение препаратов такого класса не оказывает существенного влияния на концентрации ангиотензина II, адреналина, альдостерона или предсердного натрийуретического пептида в крови [50]. Примечательно, что моксонидин не снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) в такой степени, как клонидин, и не вызывает синдрома отмены [51]. Следует отметить, что данные о невыраженном влиянии приема моксонидина на ЧСС в настоящее время приобретают особую актуальность, учитывая результаты недавно выполненного метаанализа 74 РКИ (в целом со 157 764 участниками) по оценке эффектов препаратов, которые снижают ЧСС. В ходе выполнения метаанализа были получены данные о возможной небезопасности применения таких препаратов при лечении пациентов с АГ в среднем в течение 4,1 года [52]. Так, результаты анализа 10 РКИ, в которые было включено 68 092 пациентов с АГ, свидетельствовали об относительном увеличении риска развития инсульта на 17% (95% ДИ от 2 до 33%), риска развития осложнений коронарной болезни сердца на 9% (95% ДИ от 1 до 18%) и риска смерти от любой причины на 7% (95% ДИ от 1 до 14%) при применении препаратов, снижающих ЧСС. Лишь при ограничении анализа РКИ по оценке эффектов терапии, применяемой с целью первичной профилактики (т. е. в отсутствие ССЗ), не было отмечено влияния приема препаратов, снижающих ЧСС, на прогноз. Отрицательное влияние терапии было более отчетливым у лиц пожилого возраста. Как бы там ни было, авторы метаанализа считают, что снижение ЧСС может быть оправдано лишь при ее увеличении до 80 уд/мин или более, а в случае снижения ЧСС следует ее поддерживать в диапазоне от 65 до 70 уд/мин [52].

ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ МОКСОНИДИНА НА ЗАЩИТУ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

Поскольку АГ остается одной из частых причин развития ХБП и может ускорять ее прогрессирование до терминальной стадии болезни почек (ТХБП), следует напомнить о результатах двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, в ходе выполнения которого оценивали эффективность длительного (в течение 6 мес.) применения моксонидина по сравнению с нитрендипином у пациентов с АГ и с тяжелой ХБП. В исследование было включено 177 пациентов с ХБП и АГ, которых распределяли в группу длительного приема моксонидина по 0,3 мг/сут или нитрендипина по 20 мг/сут [53]. Результаты исследования свидетельствовали о статистически значимом замедлении ухудшения функции почек при использовании моксонидина по сравнению с приемом нитрендипина: в течение 6 мес. терапии снижение клиренса креатинина составляло $0,5 \pm 4,3$ и $2,3 \pm 4,0$ мл/мин соответственно. Концентрация креатинина в группе моксонидина и группе нитрендипина увеличилась на $12,7 \pm 49,2$ и $43,4 \pm 71,3$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,05$ для всех сравнений). Таким образом, длительное применение моксонидина не только приводило к эффективному снижению АД по сравнению с приемом АК, но

и оказывало дополнительное защитное влияние на почки, что позволяло предположить о важной роли подавления симпатической активности в замедлении прогрессирования ХБП. Более того, результаты анализа экономической эффективности, которые были выполнены на основании результатов данного исследования, подтвердили экономическую эффективность длительного приема моксонидина по сравнению с приемом АК у пациентов с выраженной ХБП [54].

Результаты еще одного небольшого РКИ, включавшего 23 пациента с терминальной ХБП в отсутствие СД (средний возраст $46,4 \pm 16$ лет; 14 мужчин, 7 женщин) свидетельствовали об эффективности приема моксонидина по 0,3 мг/день по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной антигипертензивной терапии для снижения повышенной активности СНС [55]. Прием моксонидина приводил к быстрому (в течение 2 ч) снижению активности мышечных симпатических нервов (АМСН) в среднем с $45,0 \pm 3,7$ до $35,0 \pm 3,9$ импульсов/мин ($p < 0,05$). Такое снижение было устойчивым и сохранялось в течение 6 мес., составляя через 1 и 6 мес. $35,0 \pm 4,6$ и $33 \pm 4,5$ импульсов/мин соответственно ($p < 0,05$). В то же время прием плацебо не приводил к существенным изменениям АМСН. Следует отметить, что ни прием моксонидина, ни прием плацебо не сопровождался существенным изменением ЧСС и среднего уровня АД.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИХ ОГРАНИЧЕНИЯ «СТАНДАРТНОЙ» АНГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ТОНУСА СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИЕМА МОКСОНИДИНА ДЛЯ ТАКОГО СНИЖЕНИЯ

В контексте сомнений в безопасности применения β -блокаторов у пациентов пожилого возраста с АГ, особенно важны результаты исследований, которые подтверждали возможности приема моксонидина для снижения активности СНС. Однако вначале будут приведены данные недавнего выполненного исследования по оценке эффективности стандартной антигипертензивной терапии для снижения повышенной активности симпатической нервной системы. Результаты этого исследования указывают на недостаточные возможности такой терапии для надлежащего подавления СНС, что обуславливает высокий остаточный риск даже при, казалось бы, эффективной антигипертензивной терапии [56].

Недавно были опубликованы результаты исследования [57], которые свидетельствуют о том, что применение стандартной антигипертензивной терапии, хотя и может снижать выраженность симпатической активности, но не устраняет ее. В исследование было включено 219 пациентов с эссенциальной АГ, которых обследовали до начала антигипертензивной терапии и через 3 мес. после начала ее применения. Оценивали такие показатели, как уровень АД по данным измерения в клинике, ЧСС и АМСН. В контрольную группу было включено 100 здоровых добровольцев. Пациенты с АГ применяли антигипертензивные препараты либо в виде монотерапии ($n = 81$), либо в виде комбинированной терапии, состоявшей из 2 препаратов ($n = 138$). Препараты, применявшиеся в виде монотерапии, включали

блокаторы РААС (лизиноприл по 10 мг/сут или кандесартан по 16 мг/сут у 9 и 16 пациентов соответственно), АК (фелодипин по 10 мг/сут и лерканидипин по 10 мг/сут у 14 и 13 пациентов соответственно), β -блокатор (небиволол по 5–10 мг/сут у 19 пациентов) и диуретик (гидрохлоротиазид по 25–50 мг у 19 пациентов). При использовании комбинированной терапии практически во всех случаях применяли блокатор РААС с диуретиком или АК.

Применяемая в течение 3 мес. терапия наряду с небольшим снижением ЧСС приводила к статистически значимому снижению АД (в среднем со $160,5/95,5$ до $142,3/85,0$ мм рт. ст., p менее 0,01) и подавлению АМСН (в среднем с $70,7 \pm 11,5$ до $65,0 \pm 10,2$ импульсов/100 сердечных сокращений, p менее 0,01). Сходные результаты были получены при применении монотерапии и комбинированной терапии. Была отмечена статистически значимая связь между АМСН и уровнем САД до и во время лечения, но не было выявлено связи между изменением АМСН и ЧСС. У пациентов, достигших более низкого уровня АД ($135,1/84,5$ мм рт. ст., $n = 90$), снижение АМСН было более выраженным, чем у пациентов с более высоким достигнутым при лечении уровнем АД ($146,7/87,4$ мм рт. ст., $n = 129$). Однако даже у пациентов, достигших целевого АД $< 140/90$ мм рт. ст., АМСН оставалась существенно выше (в среднем на 66,4%) по сравнению с контролем. Повышенная АМСН сохранялась и при достигнутом САД менее $130/80$ мм рт. ст. Данные были сходными для различных классов антигипертензивных препаратов. На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что стандартная антигипертензивная терапия, даже при достижении целевых уровней САД, не сопровождается восстановлением уровня АМСН до уровня, который характерен для лиц с нормальным уровнем АД и в целом сохраняется повышенная симпатическая активность, типичная для нелеченой АГ. Очевидно, что отсутствие нормализации может объяснять сохранение остаточного риска развития осложнений ССЗ, отмечаемого у леченных пациентов с АГ [58].

В то же время были получены данные об эффективности приема моксонидина для снижения повышенного тонуса симпатической нервной системы. Влияние приема 0,4 мг моксонидина на активность мышечных симпатических нервов оценивали в ходе выполнения открытого исследования, включавшего 8 здоровых добровольцев, а также в ходе выполнения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 25 пациентов с нелеченой АГ [15]. Полученные результаты свидетельствовали о статистически значимом снижении АМСН как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с АГ ($p < 0,05$ и $p < 0,02$ соответственно). Кроме того, прием моксонидина приводил к статистически значимому снижению концентрации норадреналина в крови ($p < 0,01$) в отсутствие влияния на концентрацию адреналина и ренина в крови. У пациентов с АГ статистически значимое снижение АД не сопровождалось снижением ЧСС в дневное время.

Подтверждение отсутствия влияния приема моксонидина на ЧСС было получено и в тщательно выполненном простом слепом РКИ, включавшем 8 пациентов с АГ, у которых после прекращения приема антигипертензивных препаратов назначали моксонидин по 0,25 мг или плацебо [59].

В группе моксонидина исходный уровень АД достигал $153 \pm 6,5 / 98,0 \pm 10,4$ мм рт. ст., а в течение 2–5 ч после приема моксонидина по 0,25 мг снижался в среднем на $23,1/17,5$ мм рт. ст. в отсутствие статистически значимого влияния на ЧСС. Между группой моксонидина и группой плацебо не было статистически значимых различий по ЧСС, показателям седативного эффекта и слюноотделения.

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА МОКСОНИДИНА НА СКОРОСТЬ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ

Недавно опубликованные результаты анализа исследования SPRINT свидетельствуют о том, что более интенсивный режим антигипертензивной терапии с достижением целевого уровня АД менее 120 мм рт. ст. по сравнению с менее интенсивным режимом с достижением целевого АД менее 140 мм рт. ст. сопровождается снижением нагрузочной скорости пульсовой волны (СПВ), и именно такая СПВ, в отличие от структурной, определяет эффективность антигипертензивной терапии, приводя к уменьшению нагрузки на коллагеновые волокна стенки артерий [60]. В связи с этим представляют интерес результаты открытого РКИ, включавшего 114 женщин с АГ, находящихся в периоде постменопаузы, которые свидетельствовали о снижении СПВ при применении оригинального моксонидина (Физиотенз®) в течение 12 мес. на $1,9$ м/с ($p = 0,039$) в отличие от приема бисопролола, который сопровождался увеличением скорости пульсовой волны на $5,8\%$ ($p < 0,001$) [61]. Такие данные позволяют предположить, что и в случае проявлений гиперсимпатикотонии назначение моксонидина может быть предпочтительным по сравнению с использованием β -блокаторов. Такие данные также свидетельствуют о положительном влиянии приема моксонидина на состояние стенки артерий, т. е. о его ангиопротективных свойствах.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОКСОНИДИНА

Наличие плеiotропных эффектов моксонидина было подтверждено в ходе выполнения исследования, включавшего 55 женщин без СД и 53 женщин с нормальным уровнем АД [62]. Длительный прием моксонидина по 0,4 мг/сут (с возможностью при необходимости увеличения дозы до 0,6 мг/сут) сопровождался не только статистически значимым снижением уровня АД, но и уровня глюкозы в крови натощак, триглицеридов, общего холестерина, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и выраженности альбуминурии, повышением уровня адипонектина в крови. Была отмечена статистически значимая обратная связь между концентрацией адипонектина в крови и изменениями индекса HOMA-IR. Таким образом, было подтверждено влияние приема моксонидина на инсулинорезистентность за счет увеличения концентрации адипонектина, что может быть аргументом в пользу включения моксонидина в комбинированную антигипертензивную терапию у пациентов с метаболическим синдромом, особенно при недостаточной эффективности стандартной терапии.

Представляют интерес и результаты экспериментально-го исследования на крысах, цель которого состояла в оценке

плейотропных эффектов применения моксонидина, реализуемых за счет агонизма имидазолиновых рецепторов 1-го типа (I1R). В ходе выполнения исследования были получены данные о том, что усиление аутофагии за счет применения моксонидина в экспериментальной модели метаболического синдрома приводило к уменьшению выраженности повреждения миокарда [63]. Следует отметить, что с подобным эффектом, по крайней мере отчасти, связывают и эффективность применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа по влиянию на прогноз. Так, в экспериментальном исследовании на мышах были получены данные о том, что применение эмпаглитозина модулирует сигнальный путь аутофагии, восстанавливая уровни маркеров аутофагии (Beclin1 и LC3-II), а также изменяя фосфорилирование AMPK, mTOR и p70S6K [64].

РОЛЬ МОКСОНИДИНА В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

В настоящее время информация об эффектах применения моксонидина при лечении АГ приобретает новое клиническое значение. Очевидно, что снижать АД можно воздействуя на различные патофизиологические звенья АГ. Воздействие на адренергическую систему с помощью β -адреноблокаторов имеет свои ограничения, которые обсуждались ранее в этой статье, и прежде всего они связаны с отсутствием положительного влияния на прогноз и неблагоприятными последствиями снижения ЧСС у пациентов с АГ. Снижение активности СНС, особенно у пациентов с сопутствующим ожирением и/или метаболическим синдромом и в целом при ССПМС, может быть обоснованной тактикой лечения. Несмотря на отсутствие доказательной информации, подтверждающей влияние приема моксонидина на риск развития клинических исходов, имеются убедительные данные об эффективном снижении АД и снижении активности СНС при его применении в отсутствие данных о снижении ЧСС. В настоящее время, с учетом изменения большинства международных и национальных клинических рекомендаций по лечению АГ, в соответствии с которыми считается обоснованным достижение более низких целевых уровней АД, крайне важно использовать весь арсенал средств для достижения таких уровней. Следует также отметить имеющиеся данные о благоприятном влиянии приема моксонидина на метаболические показатели, что также может влиять на выбор терапии. Более того, недавно было опубликовано согласованное мнение экспертов, в соответствии с которым включение моксонидина в стандартные алгоритмы комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с недостаточно эффективно леченной АГ представляется обоснованным [14].

ВЫВОДЫ

Учитывая современные представления о неблагоприятном влиянии применения антигипертензивных препаратов, прием которых сопровождается снижением ЧСС, в частности о безопасности применения β -блокаторов

у пациентов с АГ, может быть обоснованным более частое использование моксонидина для длительной терапии в составе комбинированной антигипертензивной терапии. Особенно это актуально в случае наличия признаков повышенной активности симпатической нервной системы, недостаточной эффективности применения стандартной базовой терапии или ее недостаточно хорошей переносимости. Наличие метаболического синдрома или ХБП,

а также период пери- и постменопаузы могут являться дополнительным основанием для использования моксонидина для достижения целевых уровней АД, которое становится основной задачей лечения пациентов с АГ.



Поступила / Received 15.09.2025
Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2025
Принята в печать / Accepted 07.10.2025

Список литературы / References

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606–1635. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>.
2. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 2000;13(S1):35–105. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(99\)00252-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(99)00252-6).
3. Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, Mancia G, Redon J, Luft F et al. New developments in the pathogenesis of obesity-induced hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(8):1499–1508. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000645>.
4. Carnagarin R, Tan K, Adams L, Matthews VB, Kiuchi MG, Marisol Lugo Gavidia L et al. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-A Condition Associated with Heightened Sympathetic Activation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4241. <https://doi.org/10.3390/ijms22084241>.
5. Kiuchi MG, Ho JK, Nolde JM, Gavidia LML, Carnagarin R, Matthews VB, Schlaich MP. Sympathetic Activation in Hypertensive Chronic Kidney Disease – A Stimulus for Cardiac Arrhythmias and Sudden Cardiac Death?. *Front Physiol*. 2020;10:1546. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01546>.
6. Carnagarin R, Lambert GW, Kiuchi MG, Nolde JM, Matthews VB, Eikelis N et al. Effects of sympathetic modulation in metabolic disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1454(1):80–89. <https://doi.org/10.1111/nyas.14217>.
7. Lambert EA, Esler MD, Schlaich MP, Dixon J, Eikelis N, Lambert GW. Obesity-Associated Organ Damage and Sympathetic Nervous Activity. *Hypertension*. 2019;73(6):1150–1159. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11676>.
8. Carnagarin R, Matthews VB, Herat LY, Ho JK, Schlaich MP. Autonomic Regulation of Glucose Homeostasis: a Specific Role for Sympathetic Nervous System Activation. *Curr Diab Rep*. 2018;18(11):107. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1069-2>.
9. Carnagarin R, Matthews V, Gregory C, Schlaich MP. Pharmacotherapeutic strategies for treating hypertension in patients with obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(7):643–651. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1458092>.
10. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res*. 2015;2015:341583. <https://doi.org/10.1155/2015/341583>.
11. Schlaich M, Straznicki N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease?. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):148–157. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70033-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70033-6).
12. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens*. 2008;26(10):1891–1900. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328302ca38>.
13. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):12–18. <https://doi.org/10.2174/1573402115666190415161813>.
14. Schlaich MP, Tsioufis K, Taddei S, Ferri C, Cooper M, Sindone A et al. Targeting the sympathetic nervous system with the selective imidazoline receptor agonist moxonidine for the management of hypertension: an international position statement. *J Hypertens*. 2024;42(12):2025–2040. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003769>.
15. Wenzel RR, Spieker L, Qui S, Shaw S, Lüscher TF, Noll G. I1-imidazoline agonist moxonidine decreases sympathetic nerve activity and blood pressure in hypertensives. *Hypertension*. 1998;32(6):1022–1027. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.6.1022>.
16. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):669–675. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001676>.
17. Mitrovic V, Patyna W, Hüting J, Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1991;5(6):967–972. <https://doi.org/10.1007/BF00143521>.
18. Leuzzi C, Modena MG. Hypertension in postmenopausal women: pathophysiology and treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2011;18(1):13–18. <https://doi.org/10.2165/11588030-000000000-00000>.
19. Kim JM, Kim TH, Lee HH, Lee SH, Wang T. Postmenopausal hypertension and sodium sensitivity. *J Menopausal Med*. 2014;20(1):1–6. <https://doi.org/10.6118/jmm.2014.20.1.1>.
20. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897–1904. <https://doi.org/10.1172/JCI118235>.
21. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*. 2003;42(6):1067–1074. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000101686.98973.A3>.
22. Qiao M, Xie Y, Wolff A, Kwon J. Long term adherence to continuous positive Airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):320. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02612-3>.
23. Azarbarzin A, Vena D, Esmaeili N, Wellman A, Pinilla L, Messineo L et al. Cardiovascular benefit of continuous positive airway pressure according to high-risk obstructive sleep apnoea: a multi-trial analysis. *Eur Heart J*. 2025;ehaf447. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf447>.
24. Son HE, Ryu JY, Go S, Yi Y, Kim K, Oh YK et al. Association of ambulatory blood pressure monitoring with renal outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2020;39(1):70–80. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.103>.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
26. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(4):365–379. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1064-1>.
27. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, Bertoli S, Airolidi F, Corrao G et al. Sympathetic nerve traffic overactivity in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2021;39(3):408–416. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002661>.
28. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305697>.
29. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>.
30. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992;327(27):1912–1918. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212313272704>.
31. Klein IHHT, Ligtnerberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(11):2427–2433. <https://doi.org/10.1681/ASN.V12112427>.
32. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106(15):1974–1979. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000034043.16664.96>.
33. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;105(11):1354–1359. <https://doi.org/10.1161/hc1102.105261>.
34. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.
35. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1268–1279. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111437>.
36. Liu J, Li Y, Ge J, Yan X, Zhang H, Zheng X et al. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet*. 2024;404(10449):245–255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01028-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01028-6).
37. Fugar S, Okoh AK, Dodo C, Kolkailah AA, Okyne E, Öztürk E et al. Effect of intensive and standard blood pressure control on cardiovascular outcomes based on body mass index: sub-analysis of the spirit trial. *J Hum Hypertens*. 2020;34(11):778–786. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0296-6>.
38. Yang R, Wang Y, Tong A, Yu J, Zhao D, Cai J. The Influence of baseline glycaemic status on the effects of intensive blood pressure lowering: Results from the STEP randomized trial. *Eur J Intern Med*. 2023;113:75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.04.019>.

39. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2812–2823. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017020148>.
40. Schutte AE, Webster R, Jennings G, Schlaich MP. Uncontrolled blood pressure in Australia: a call to action. *Med J Aust*. 2022;216(2):61–63. <https://doi.org/10.5694/mja2.51350>.
41. Carnagari R, Matthews V, Zaldivia MTK, Peter K, Schlaich MP. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *Br J Pharmacol*. 2019;176(12):1839–1852. <https://doi.org/10.1111/bph.14481>.
42. Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant and Refractory Hypertension: Antihypertensive Treatment Resistance vs Treatment Failure. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):603–606. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.06.033>.
43. Pathak A, Mrabet S. β -Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:337–348. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S285907>.
44. Manolis AJ, Poulimenos LE, Kallistratos MS, Gavras I, Gavras H. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):4–15. <https://doi.org/10.2174/1570161113119990140>.
45. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804–1814. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302524>.
46. Grassi G, Seravalle G, Stella ML, Turri C, Zanchetti A, Mancia G. Sympathoexcitatory responses to the acute blood pressure fall induced by central or peripheral antihypertensive drugs. *Am J Hypertens*. 2000;13(1):29–34. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)00150-8](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00150-8).
47. Grassi G. Counteracting the sympathetic nervous system in essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(5):513–519. <https://doi.org/10.1097/00041552-200409000-00006>.
48. van Zwieten PA. Beneficial interactions between pharmacological, pathophysiological and hypertension research. *J Hypertens*. 1999;17(12):1787–1797. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917121-00002>.
49. van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. Present and future. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21(5-6):859–873. <https://doi.org/10.3109/10641969909061015>.
50. Shetty S, Bhoraskar A, Mohan JC, Chafekar D, Tripathi K, Sivalingam M et al. Selective Imidazoline Receptor Agonists: redefining the role of centrally acting agents in management of hypertension. *Int J Adv Med*. 2019;6(5):1688–1694. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20194234>.
51. Sica DA. Centrally acting antihypertensive agents: an update. *J Clin Hypertens*. 2007;9(5):399–405. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.07161.x>.
52. Sanidas E, Böhm M, Oikonomopoulou I, Dinopoulou P, Papadopoulos D, Michalopoulos H et al. Heart rate-lowering drugs and outcomes in hypertension and/or cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2025;46(27):2657–2669. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf291>.
53. Vonend O, Marsalek P, Russ H, Wulkow R, Oberhauser V, Rump LC. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens*. 2003;21(9):1709–1717. <https://doi.org/10.1097/00004872-200309000-00021>.
54. Littlewood KJ, 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-8-9>.
55. Hausberg M, Tokmak F, Pavenstädt H, Krämer BK, Rump LC. Effects of moxonidine on sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease. *J Hypertens*. 2010;28(9):1920–1927. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833c2100>.
56. Dell’Oro R, Quarti-Trevano F, Ambrosino P, Grassi G. Sympathetic Responses to Antihypertensive Treatment Strategies: Implications for the Residual Cardiovascular Risk. *Curr Hypertens Rep*. 2025;27(1):21. <https://doi.org/10.1007/s11906-025-01339-2>.
57. Quarti-Trevano F, Seravalle G, Facchetti R, Tsioufis K, Dimitriadis K, Manta E et al. Failure of Antihypertensive Treatment to Restore Normal Sympathetic Activity. *Hypertension*. 2025;82(6):1024–1034. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.24429>.
58. Howard G, Muntner P, Lackland DT, Plante TB, Cushman M, Stamm B et al. Association of Duration of Recognized Hypertension and Stroke Risk: The REGARDS Study. *Stroke*. 2025;56(1):105–112. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.124.048385>.
59. Kirch W, Hutt HJ, Pläntz V. Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertension patients. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(12):1088–1095. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1990.tb01850.x>.
60. Pewowaruk R, Jaeger BC, Hughes TM, Upadhy B, Kitzman DW, Supiano MA, Gepner AD. Effects of Blood Pressure Control on Arterial Stiffness Mechanisms in SPRINT: A Randomized Controlled Trial. *Hypertension*. 2025;82(6):1004–1011. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.24816>.
61. Dudinskaya E, Tkacheva O, Bazaeva E, Matchekhina L, Eruslanova K, Sharashkina N et al. Influence of Moxonidine and Bisoprolol on Morphofunctional Condition of Arterial Wall and Telomerase Activity in Postmenopausal Women with Arterial Hypertension and Osteopenia. The Results from a Moscow Randomized Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(6):1147–1155. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07235-6>.
62. Ebinç H, Ozkurt ZN, Ebinç FA, Ucardag D, Caglayan O, Yilmaz M. Effects of sympatholytic therapy with moxonidine on serum adiponectin levels in hypertensive women. *J Int Med Res*. 2008;36(1):80–87. <https://doi.org/10.1177/147323000803600111>.
63. El-Sayed SS, Rezaq S, Alsemeh AE, Mahmoud MF. Moxonidine ameliorates cardiac injury in rats with metabolic syndrome by regulating autophagy. *Life Sci*. 2023;312:121210. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121210>.
64. Hu X, Li D, Chen W, Kuang H, Yang D, Gong Z et al. Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor Protects Against Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Preclinical “2-Hit” Model Reveals Autophagy Enhancement Via AMP-Activated Protein Kinase/Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 Pathway. *J Am Heart Assoc*. 2025;14(16):e040093. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.040093>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Р. Гиляревский, А.Ю. Щедрина

Написание текста – С.Р. Гиляревский

Обзор литературы – С.Р. Гиляревский, А.Ю. Щедрина, М.В. Голшмид

Редактирование – С.Р. Гиляревский, А.Ю. Щедрина, М.В. Голшмид

Утверждение окончательного варианта статьи –

С.Р. Гиляревский

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey R. Gilyarevskiy, Anna Yu. Shchedrina

Text development – Sergey R. Gilyarevskiy

Literature review – Sergey R. Gilyarevskiy, Anna Yu. Shchedrina, Maria V. Golshmid

Editing – Sergey R. Gilyarevskiy, Anna Yu. Shchedrina,

Maria V. Golshmid

Approval of the final version of the article – Sergey R. Gilyarevskiy

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Российского геронтологического научно-клинического центра, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; sgilarevsky@rambler.ru

Щедрина Анна Юрьевна, к.м.н., заведующая кардиологическим отделением Российского геронтологического научно-клинического центра, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; ashedrina@rambler.ru

Голшмид Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; golshmid@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey R. Gilyarevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sgilarevsky@rambler.ru

Anna Yu. Shchedrina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiology Department, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia; ashedrina@rambler.ru

Maria V. Golshmid, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; golshmid@yandex.ru