

УДК 615.035.1-616.6-616.16

ABELLAN J., LEAL M., HERNANDEZ-MENARGUEZ F., GARCIA-GALBIS J.A., MARTINEZ-PASTOR A.,

De VINUESA S.G., LUNO J.

Catedra de Riesgo Cardiovascular, Universidad Catolica de Murcia,

Hospital General Universitario Gregorio Maranon, Madrid, Spain

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОКСОНИДИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

**Резюме. Предпосылки.** В последние годы ожирение — заболевание, которое способствует развитию метаболического синдрома, диабета 2-го типа, гипертензии и сердечно-сосудистой патологии, — стало рассматриваться как эпидемия. В популяции пациентов, страдающих ожирением, чрезвычайно трудно достичь адекватного контроля артериального давления, и в большинстве случаев необходимо применять различные комбинации лекарственных препаратов. Перспективной является фармакотерапия моксонидином — центральным агонистом  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов, который воздействует на механизмы развития артериальной гипертензии. Кроме того, препарат положительно влияет на периферическую инсулинорезистентность, часто встречающуюся у пациентов, страдающих ожирением, что способствует поддержанию высокого артериального давления.

**Методы.** Было принято решение провести интервенционное исследование, в котором пациентам, страдающим ожирением и неконтролируемой артериальной гипертензией и находящимся на гипокалорийной диете, добавлялся моксонидин. Для возможного участия в исследовании были отобраны 135 пациентов из 25 центров первичной медицинской помощи.

**Результаты.** Исследование завершили 112 пациентов, 25 из них страдали сахарным диабетом 2-го типа. Среднее снижение систолического и диастолического артериального давления после 6 месяцев терапии моксонидином составляло 23,0 и 12,9 мм рт.ст. соответственно. Среднее систолическое и диастолическое давление в начале исследования составляло  $158,5 \pm 10,6$  мм рт.ст. и  $95,1 \pm 9,0$  мм рт.ст. соответственно, по завершении терапии —  $135,5 \pm 11,6$  мм рт.ст. и  $82,2 \pm 5,8$  мм рт.ст. Клиренс креатинина у пациентов, страдающих ожирением с гиперфилтрацией, значительно снизился (с  $143,6 \pm 31$  до  $128,2 \pm 27,9$ ,  $P < 0,0001$ ), при этом у пациентов с нормальной или слегка сниженной функцией почек существенного изменения не наблюдалось ( $81,9 \pm 18,9$  по сравнению с  $80,9 \pm 17,5$ ). Во время исследования лишь у 7 пациентов отмечались 8 умеренных побочных реакций.

**Заключение.** Моксонидин может применяться для лечения артериальной гипертензии у пациентов, страдающих ожирением.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, моксонидин.

Ожирение является фактором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку оно связано с развитием сахарного диабета 2-го типа и дислипидемией [1, 2]. Среди различных антропоморфных типов наиболее опасным с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является ожирение по мужскому типу. Этот тип ожирения характеризуется увеличением количества висцерального жира с индексом соотношения талии к бедру выше 0,95 у мужчин и 0,85 у женщин. Ожирение увеличивает как затраты, связанные с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, так и затраты на здравоохранение.

Было подсчитано, что увеличение массы тела на 1 кг влечет за собой рост общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 3,1 %.

Увеличение индекса массы тела (ИМТ) коррелирует с повышенной резистентностью к инсулину и является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа [3–5]. Комбинация ожирения, диабета и гипертензии усугубляется с возрастом и часто встречается у пациентов после 50 лет.

Ожирение в дополнение к возникновению гипертензии влияет и на почечную функцию [6, 7]. Среди различных взаимосвязанных механизмов следует отметить инсулинорезистентность

и выработанный гиперинсулинизм, активацию ренин-ангиотензиновой системы и симпатической нервной системы, а также внутривисцеральные изменения. Различные данные показали, что блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является преимущественным фактором для пациентов с данным типом ожирения, страдающих артериальной гипертензией, аналогично альфа- и бета-адренергической селективной блокаде. Многочисленные исследования проанализировали роль лептина в активации симпатической нервной системы у таких пациентов. Известно, что ожирение способствует увеличению внутривисцерального давления, приводящего к гиперфильтрации, повреждению клубочков, задержке натрия и повышению артериального давления.

Среди массы различных факторов, которые связывают артериальную гипертензию и ожирение, следует отметить периферическую инсулинорезистентность и гиперинсулинизм, которые часто встречаются при ожирении. Было высказано предположение о том, что инсулинорезистентность и гиперинсулинизм являются этиопатогенетически взаимосвязанными факторами между ожирением и артериальной гипертензией. Оба этих фактора приводят к метаболическим нарушениям, которые, в свою очередь, увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. С точки зрения патогенеза развитие артериальной гипертензии у пациентов, страдающих ожирением, вероятно, обусловлено другими механизмами, влияющими на почечную функцию, что связано с увеличением канальцевой реабсорбции натрия и смещением кривой натрийуреза/давления, среди прочих явлений происходит также усиление активности симпатической и ренин-ангиотензиновой системы.

Препаратом выбора является моксонидин, центральный агонист  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов, поскольку препарат действует на механизмы, участвующие в развитии артериальной гипертензии [1, 2, 8], а также уменьшает периферическую инсулинорезистентность, которая часто встречается у пациентов, страдающих ожирением, и способствует поддержанию высокого артериального давления [9, 10].

## Методы

С целью оценки эффектов моксонидина на субпопуляцию пациентов, страдающих ожирением и артериальной гипертензией, которая должным образом не купировалась стандартной антигипертензивной терапией, в учреждениях первичной медицинской помощи было разработано открытое многоцентровое наблюдательное исследование. Оценка проводилась путем анализа уровня артериального давления, достигнутого после применения моксонидина, в сравнении с

ранее проводимой терапией. Считалось, что пациенты имели контролируемое АД, если в конце исследования у больных без диабета цифры АД были  $< 140/90$  мм рт.ст., а у больных, страдавших сахарным диабетом, цифры АД были  $< 130/85$  мм рт.ст. [12]. Также оценивалась переносимость препарата и возможные влияния на функцию почек.

В исследование были включены пациенты, страдавшие ожирением и артериальной гипертензией, в возрасте от 18 до 80 лет, которые дали информированное согласие на участие и отвечали следующим критериям включения: 1) после ранее полученной антигипертензивной терапии, хотя и без надлежащего контроля, систолическое АД (САД) составляло 140–179 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) составляло 90–109 мм рт.ст.; в случае наличия сахарного диабета цифры САД после ранее полученной антигипертензивной терапии были в пределах 130–179 мм рт.ст. и/или ДАД — 85–109 мм рт.ст.; и 2) ИМТ  $\geq 27,5$  и  $< 40$  кг/м<sup>2</sup>.

Были установлены следующие критерии исключения: наличие у пациентов вторичной артериальной гипертензии, острого инфаркта миокарда в течение предшествующих 6 месяцев, аритмий, нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности (фракция выброса левого желудочка  $< 40$  %), цереброваскулярных осложнений в течение предыдущего года, печеночной недостаточности (уровень печеночных трансаминаз более чем в 2 раза превышал базовые значения), невозможность принимать адекватные меры контрацепции для женщин фертильного возраста, а также лежачие больные или инвалиды.

Артериальное давление измерялось в соответствии с принятыми международными принципами [11, 12]. Артериальное давление определялось на доминирующей руке пациента, в положении сидя и после 5-минутного периода покоя рано утром. Выполнялось три измерения с интервалами не менее 3 минут. Бралось среднее арифметическое между цифрами САД и ДАД. Пациентов взвешивали без обуви и только в легкой одежде, после чего рассчитывался ИМТ [(масса тела, кг)/(рост, м)<sup>2</sup>].

Во всех случаях для контроля артериального давления к привычным антигипертензивным препаратам добавлялся моксонидин в дозе 0,4 мг. Препарат назначался рано утром на протяжении 6 месяцев, совместно с предписанной гипокалорийной диетой (1200 калорий/сут) и регулярными ежедневными тренировками (ходьбой в течение получаса). Ежемесячно проводился клинический контроль. Также с целью контроля выполнялись два биохимических исследования, включающие оценку функции почек: одно перед активным периодом терапии, а второе в конце испытания. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оцени-

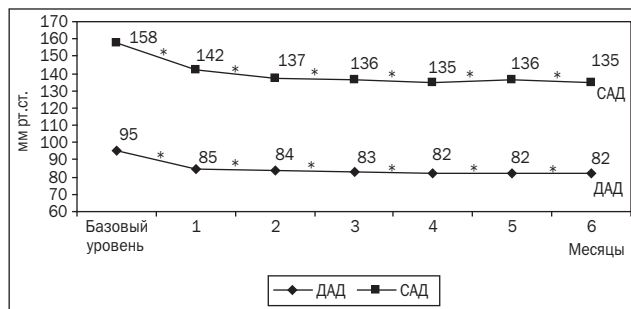
вали по формуле Кокрофта — Голта. Пациенты, у которых СКФ была выше 125 мл/мин для мужчин и выше 100 мл/мин для женщин, были отнесены в группу пациентов с гиперфилтацией. Безопасность оценивалась путем регистрации побочных реакций. Непрерывные переменные были описаны с использованием центральной тенденции (среднее значение, медиана) и меры дисперсии (стандартное отклонение, минимум и максимум). На основе абсолютных и относительных частотных таблиц были описаны категориальные переменные. Используемые контрастные и статистические тесты принимали значение  $P < 0,05$ .

## Результаты

Полученные результаты были разделены на 4 категории: параметры выборки, анализ гипотензивной эффективности, исследование функции почек и анализ безопасности.

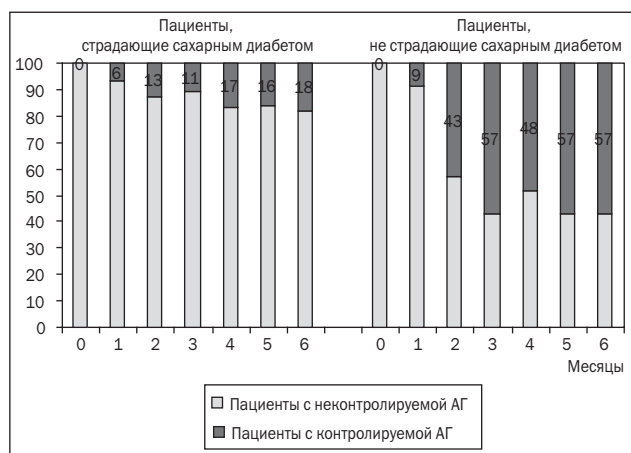
### Параметры выборки

Исследование завершили 112 пациентов (61 мужчина и 51 женщина) из 135 участвовавших. Средний возраст пациентов составлял



**Рисунок 1. Динамика артериального давления после лечения моксонидином**

**Примечание: базовые цифры АД по сравнению с финальными цифрами,  $P < 0,01$ .**



**Рисунок 2. Процент пациентов, достигших контролируемых цифр АД в процессе исследования, в сравнении с пациентами, страдающими сахарным диабетом ( $< 130/85$  мм рт.ст.) и не имеющими его ( $< 140/90$  мм рт.ст.)**

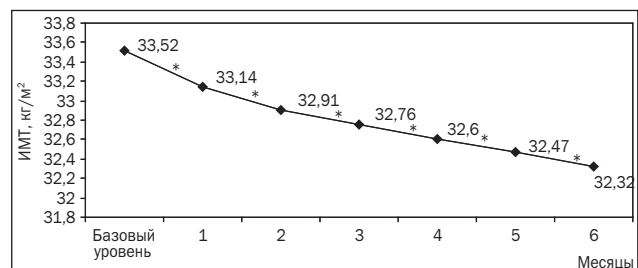
61,2 ± 10,6 года, средний рост — 161,6 ± 8,6 см. Двадцать пять из них имели сахарный диабет 2-го типа. Масса тела пациентов снизилась с 88,19 ± 12,09 кг (базовый уровень) до 84,9 ± 11,5 кг (спустя 6 месяцев исследования) ( $P < 0,01$ ). ИМТ снизился с 33,6 ± 3,3 кг/м<sup>2</sup> (базовый уровень) до 32,3 ± 3,2 кг/м<sup>2</sup> (спустя 6 месяцев исследования) ( $P < 0,01$ ). Первоначальные параметры были следующими: объем талии составлял 111,7 ± 14,1 см, объем бедра — 110,3 ± 13,3 см, а индекс отношения талии к бедру — 1,0 ± 0,1.

Факторами риска, присутствующими в анамнезе, были определены гиперхолестеринемия (у 47,7 % пациентов), гипертриглицеридемия (у 17,4 %), сахарный диабет (у 22,3 %) и курение (у 27,5 %).

### Анализ гипотензивной эффективности

Поскольку пациенты страдали как ожирением, так и гипертензией, оценка прежде всего сосредоточивалась на динамике артериального давления. Среднее снижение САД после лечения моксонидином и во время 6-месячного исследования составило 23,01 мм рт.ст. (14 % от исходного уровня). Снижение ДАД составило 12,9 мм рт.ст. (13,5 % от исходного уровня). Для всей группы пациентов среднее систолическое и диастолическое давление составило 158,5 ± 10,6 мм рт.ст. и 95,1 ± 9,0 мм рт.ст. соответственно в начале исследования и 135,5 ± 11,6 мм рт.ст. и 82,2 ± 5,8 мм рт.ст. в конце исследования (рис. 1). При сравнении пациентов, страдавших сахарным диабетом и не страдавших им, снижение среднего артериального давления в конце исследования было значительно более выраженным в группе пациентов без СД (159 ± 12/95 ± 10 против 135 ± 10/82 ± 6), нежели у пациентов с сахарным диабетом (157 ± 11/95 ± 7 против 137,6 ± 12/83 ± 6),  $P < 0,01$ .

Что касается контроля артериального давления: у 96 пациентов (86 %) в конце исследования был достигнут контроль диастолического АД; у 70 (63 %) пациентов — адекватный контроль систолического АД, и у 54 (48 %) пациентов по истечении 6 месяцев адекватно контролировались цифры как САД, так и ДАД. Значительно большая доля пациентов, достигших контролируемых цифр АД, отмечалась среди не страдавших СД (57 % по срав-



**Рисунок 3. Динамика индекса массы тела во время исследования. Базовый индекс массы тела по сравнению с финальным,  $P < 0,01$**

нению с 18 %,  $P < 0,001$ ) (рис. 2), хотя контроль АД, требуемый в отношении пациентов, страдавших СД, был более строгим ( $< 130/85$  мм рт.ст.), чем для пациентов без СД ( $140/90$  мм рт.ст.). В отношении ИМТ также наблюдалось уменьшение с 33,6 до 32,3 кг/м<sup>2</sup> ( $P < 0,01$ ) (рис. 3).

Сопутствующие факторы для контроля артериального давления сведены в табл. 1. Только наиболее низкие базовые уровни глюкозы показывают значительную связь с контролем артериального давления. Это говорит о том, что у больных сахарным диабетом контроль АД был хуже, тем не менее процент снижения ИМТ существенно не связан с контролем АД (табл. 1).

Динамика биохимических показателей приведена в табл. 2.

### Исследование функции почек

Средний начальный и конечный уровень креатинина плазмы не изменился ( $0,96 \pm 0,20$ ), однако при сравнении 23 пациентов из группы ги-

перфильтрации (с СКФ  $> 125$  мл/мин у мужчин и  $> 100$  мл/мин у женщин) с пациентами, у которых изначально наблюдалась нормальная функция почек, были выявлены следующие результаты: пациенты с гиперфильтрацией имели значительно более низкие значения среднего уровня креатинина в плазме ( $0,81 \pm 0,20$  мг/дл по сравнению с  $1,01 \pm 1,80$  мг/дл,  $P < 0,001$ ), которые увеличились в конце исследования до  $0,85 \pm 0,2$  мг/дл. При изучении пациентов с ожирением и нормальной функцией почек уровень креатинина плазмы не изменился ( $1,01 \pm 1,80$  мг/дл по сравнению с  $0,99 \pm 1,90$  мг/дл). В то же время через 6 месяцев лечения клиренс креатинина (формула Кокрофта — Голта) в целом по группе значительно снизился (с  $97,3 \pm 35,2$  до  $92,8 \pm 30,1$ ,  $P < 0,001$ ). Тем не менее при сравнении 2 групп пациентов в зависимости от СКФ данное уменьшение средней СКФ было лишь значимым в группе пациентов, страдающих ожирением и гиперфильтрацией ( $n = 23$ ) ( $143,6 \pm 31,0$  по сравнению с  $128,2 \pm 27,9$ ;

Таблица 1. Сопутствующие факторы в отношении контроля АД

Показатель	Пациенты с неконтролируемой АГ		Пациенты с контролируемой АГ		Все пациенты		Значение P*
	Средний	СО	Средний	СО	Средний	СО	
Возраст, лет	61,69	10,97	60,14	9,99	61,28	10,69	0,4357
Масса тела исходная, кг	88,81	12,82	86,45	9,77	88,19	12,09	0,3664
ИМТ исходный, кг/м <sup>2</sup>	33,67	3,42	33,35	2,82	33,59	3,26	0,6171
Снижение ИМТ спустя 6 месяцев, %	3,32	3,63	4,26	2,49	3,58	3,36	0,0908
Уровень глюкозы, мг/дл	123,16	35,73	106,3	24,99	110,85	29,09	0,0403
Уровень глюкозы спустя 6 мес., мг/дл	112,53	19,38	99,4	28,60	103,17	23,04	0,0799

Примечание: \* — согласно U-критерию Манна — Уитни.

Таблица 2. Биохимические данные в начале и в конце исследования, мг/дл

Показатель	Среднее значение	Медиана	СО	Минимум	Максимум	Значение P*
Уровень глюкозы исходный	109,48	101,00	27,67	70,00	215,00	0,0001
Уровень глюкозы спустя 6 мес.	103,17	99,00	23,04	68,00	187,00	
Уровень холестерина исходный	225,49	223,00	36,63	130,00	305,00	$< 0,0001$
Уровень холестерина спустя 6 мес.	210,14	207,50	25,58	151,00	293,00	
Уровень триглицеридов исходный	159,77	145,50	75,92	32,00	459,00	0,0016
Уровень триглицеридов спустя 6 мес.	147,62	136,50	88,09	47,00	842,00	
Уровень ЛПВП исходный	50,22	48,00	11,60	28,40	90,00	0,1093
Уровень ЛПВП спустя 6 мес.	50,72	48,00	10,33	31,60	77,00	
Уровень креатинина исходный	0,96	0,93	0,20	0,50	1,87	0,5053
Уровень креатинина спустя 6 мес.	0,96	0,90	0,19	0,60	1,82	

Примечание: \* — согласно критерию Уилкоксона.

$P < 0,0001$ ), при этом у пациентов, страдавших ожирением и нормальной или слегка пониженной функцией почек, отсутствовало какое-либо выраженное изменение уровня креатинина ( $81,9 \pm 18,9$  по сравнению с  $80,9 \pm 17,5$ ), несмотря на то, что пациенты имели более выраженную степень ожирения ( $98,8 \pm 14,0$  по сравнению с  $85,1 \pm 11,0$  кг,  $P < 0,001$ ). Между пациентами с гиперфилтацией и отсутствием таковой процент снижения массы тела в конце исследования существенно не отличался (снижение МТ на  $3,7\%$  по сравнению с  $3,3\%$  соответственно).

### Анализ безопасности

У 7 пациентов было зарегистрировано только 8 побочных реакций (боли в коленном суставе, головкружение, сонливость (3 случая), сухость во рту, незначительное обострение хронического obstructивного заболевания легких).

### Обсуждение

Настоящее исследование демонстрирует эффективность моксонидина для контроля артериальной гипертензии в комбинации с ожирением даже у больных сахарным диабетом. Адекватного контроля артериального давления в данной популяции пациентов, страдающих ожирением, в частности диабетиков, чрезвычайно трудно достичь, и в большинстве случаев требуется применение терапевтических комбинаций. Специальный механизм действия моксонидина [13–16], направленный на снижение симпатической активности [17–19] и повышение чувствительности к инсулину [20], объясняет увеличение антигипертензивной эффективности в данной группе пациентов [21–23]. Таким образом, моксонидин особенно полезен в тех случаях, когда артериальная гипертензия связана с метаболическими синдромами [24–30]. С другой стороны, результаты, полученные в этом исследовании, показывают, что у пациентов с гиперфилтацией в результате комбинированной терапии, включающей низкокалорийную диету, терапию моксонидином и контроль АД, уменьшилась скорость клубочковой фильтрации до нормальных значений, тем не менее данный показатель не изменился у пациентов с нормальной или слегка сниженной СКФ [31–36]. Данные изменения заметны и в отношении клиренса креатинина, что также можно объяснить, по крайней мере частично, за счет снижения массы тела. СКФ оценивалась по формуле Кокрофта — Голта. Однако снижение массы тела было одинаковым в обеих группах пациентов — как с высокой, так и с нормальной СКФ.

Мы сравнили наши результаты с данными других авторов. Наenni и соавт. [3] исследовали, модифицируется ли чувствительность к инсулину и ответ на терапию моксонидином у пациен-

тов, страдающих ожирением и первичной артериальной гипертензией. Они проанализировали состояние 74 пациентов с артериальной гипертензией с ИМТ  $> 27$  и обнаружили увеличение чувствительности к инсулину по сравнению с группой, принимавшей плацебо, на  $21\%$ . Кроме того, не наблюдалось никаких существенных побочных эффектов. Ernsberger и соавт. [37] также проанализировали влияние симпатического ингибирования моксонидина на углеводный обмен у крыс с генетически обусловленным ожирением и артериальной гипертензией; данные продемонстрировали снижение гиперинсулинемии на  $71\%$  и снижение содержания свободных жирных кислот на  $25\%$ . С другой стороны, было отмечено увеличение экспрессии бета-субъединиц инсулиновых рецепторов на  $19\%$ . Rosen и соавт. [38] пришли к выводу о том, что действие моксонидина на имидазолиновые рецепторы снижает активность симпатической системы и предполагает благоприятное воздействие на различные звенья, в том числе на артериальное давление, инсулинорезистентность, липидный обмен и другие. Что касается функции почек, Wiesek и соавт. [39] обнаружили, что моксонидин оказывает благоприятное воздействие на почечную экскрецию электролитов и на почечную гемодинамику.

Еще одним важным фактором является безопасность препарата, поскольку в нашем исследовании были обнаружены несколько побочных эффектов, которые согласуются с наблюдениями других авторов. В целом моксонидин очень хорошо переносится в сочетании с другими препаратами, вызывая лишь незначительное количество побочных реакций.

### Заключение

Настоящее исследование показывает, что моксонидин в комплексе с низкокалорийной диетой, добавленный в привычный комплекс антигипертензивной терапии, является эффективным и безопасным препаратом для контроля артериальной гипертензии у пациентов, страдающих ожирением. Эта антигипертензивная терапия корректирует гиперфилтацию у пациентов с ожирением и в то же время не оказывает никаких изменений на функции почек у пациентов, страдающих ожирением и гипертензией и имеющих нормальную или слегка пониженную СКФ. Таким образом, моксонидин следует применять для лечения пациентов, страдающих ожирением и метаболическим синдромом.

### Список литературы

1. Hans T.S., Feskens E.J., Lean M.E. Association of body composition with type 2 diabetes mellitus // *Diab. Med.* 15: 129–135, 1998.

2. Folsom A.R., Rasmussen M.L., Chambless L.E. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke // *Diabetes Care* 22: 1077-1083, 1999.
3. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // *J. Hypertens.* 17(Suppl. 3): S29-S35, 1999.
4. Lithell H. Insulin resistance and diabetes in the context of treatment of hypertension // *Blood Press (Suppl. 3)*: 28-31, 1998.
5. Izzo P., Beck-Nielsen H., Laakso M. Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans // *J. Clin. Endocrinol. Met.* 84: 863-868, 1999.
6. Kambham N., Markowitz G., Valeri A.M. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic // *Kidney Int.* 59: 1498-1509, 2001.
7. Chagnac A., Weinstein T., Kurtz A. Glomerular hemodynamics in severe obesity // *Am. J. Physiol.* 278: F817-F822, 2000.
8. Ziegler D., Haxhiu M.A., Kaan E.C. Pharmacology of moxonidine, an I1-imidazoline receptor antagonist // *J. Cardiovascular Pharmacol.* 27(Suppl. 3): S26-S37, 1996.
9. Rupp H., Dhalla K.S., Dhalla N.S. Mechanisms of cardiac cell damage due to catecholamines: Significance of drugs regulating central sympathetic outflow // *J. Cardiovascular Pharmacol.* 24(Suppl. 1): S16-S24, 1994.
10. Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine: An I1-imidazoline receptor agonist // *J. Cardiovascular Pharmacol.* 35(Suppl 4): S27-S41, 2000.
11. Control de la hipertension arterial en Espana, 1996. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sociedad Espanola de Hipertension. Liga Espanola para la Lucha contra la Hipertension Arterial.
12. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) // *Arch. Int. Med.* 157: 2413-2446, 1997.
13. Velliquette R.A., Ernsberger P. The role of I(1)-imidazoline and alpha(2)-adrenergic receptors in the modulation of glucose metabolism in the spontaneously hypertensive obese rat model of metabolic syndrome X // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 306: 646-657, 2003.
14. Ernsberger P., Friedman J.E., Koletsky R.J. The I1-imidazoline receptor: From binding site to therapeutic target in cardiovascular disease // *J. Hypertens.* 15(Suppl): S9-S23, 1997.
15. Rupp H., Jacob R. Excess catecholamines and the metabolic syndrome: Should central imidazoline receptors be a therapeutic target? // *Med. Hypotheses.* 44: 217-225, 1995.
16. Ernsberger P., Graves M.E., Graff L.M. I1-imidazoline receptors: Definition, characterization, distribution and transmembrane signalling // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 763: 22-42, 1995.
17. Esler M., Kaye D. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease // *J. Cardiovascular Pharmacol.* 35(Suppl 4): S1-S7, 2000.
18. Ernsberger P., Koletsky R.J., Collins L.A., Bedol D. Sympathetic nervous system in salt-sensitive and obese hypertension: Amelioration of multiple abnormalities by a central sympatholytic agent // *Cardiovascular Drugs Ther.* 10 (Suppl. 1): 275-282, 1996.
19. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W. et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans // *J. Clin. Invest.* 87: 2246-2252, 1991.
20. Maheux P., Jeppesen J., Sheu W.H.H., et al. Additive effects of obesity, hypertension, and type 2 diabetes on insulin resistance // *Hypertension* 24: 695-698, 1994.
21. Scholze J., Sharma A.M. Treatment of hypertension in obesity // *Herz* 26: 209-221, 2001.
22. Hansson L. Therapy of hypertension and metabolic syndrome: Today's standard and tomorrow's perspectives // *Blood Press (Suppl 3)*: 20-22, 1998.
23. Johnston C.I. Future management of high blood pressure // *J. Cardiovascular Pharmacol.* 27 (Suppl. 3): S55-S60, 1996.
24. Jacob S., Klimm H.J., Rett K. et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 112: 315-322, 2004.
25. Koletsky R.J., Velliquette R.A., Ernsberger P. The role of I(1)-imidazoline receptors and alpha(2)-adrenergic receptors in the modulation of glucose and lipid metabolism in the SHROB model of metabolic syndrome X // *Ann. NY Acad. Sci.* 1009: 251-261, 2003.
26. Mukaddam-Daher S., Menaouar A., El-Ayoubi R. et al. Cardiac effects of moxonidine in spontaneously hypertensive obese rats // *Ann. NY Acad. Sci.* 1009: 244-250, 2003.
27. Ernsberger P., Koletsky R.J., Friedman J.E. Molecular pathology in the obese spontaneous hypertensive Koletsky rat: A model of syndrome X // *Ann. NY Acad. Sci.* 892: 272-288, 1999.
28. Friedman J.E., Ishizuka T., Liu S. et al. Anti-hyperglycemic activity of moxonidine: Metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats // *Blood Press (Suppl. 3)*: 32-39, 1998.
29. Henriksen E.J., Jacob S., Fogt D.L. et al. Antihypertensive agent moxonidine enhances muscle glucose transport in insulin resistant rats // *Hypertension* 30: 1560-1565, 1997.
30. Kaan E.C., Bruckner R., Frohly P. et al. Effects of agmatine, and moxonidine on glucose metabolism: An integrated approach towards pathophysiological mechanisms in cardiovascular metabolic disorders // *Cardiovascular Risk Factors* 5 (Suppl. 1): 19-27, 1995.
31. Strojek K., Grzeszczak W., Gorska J. et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by sympathoplegic agent: Novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? // *J. Am. Soc. Nephrol.* 12: 602-605, 2001.
32. Amann K., Rump L.C., Simonaviciene A. et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats // *J. Am. Soc. Nephrol.* 11: 1469-1478, 2000.
33. Ritz E., Amann K., Fliser D. The sympathetic nervous system and the kidney: Its importance in renal diseases // *Blood Press (Suppl 3)*: 14-19, 1998.
34. Amann K., Nichols C., Tornig J. et al. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 11: 1003-1011, 1996.
35. Tornig J., Amann K., Ritz E. et al. Arteriolar wall thickening, capillary rarefaction and interstitial fibrosis in the heart of rats with renal failure: The effects of ramipril, nifedipine and moxonidine // *J. Am. Soc. Nephrol.* 7: 667-675, 1996.
36. Irzyniec T., Mall G., Greber D., Ritz E. Beneficial effect of nifedipine and moxonidine on glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats. A micromorphometric study // *Am. J. Hypertens.* 5: 437-443, 1992.
37. Ernsberger P., Ishizuka T., Liu S. et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the spontaneously hypertensive Koletsky rat (SHROB) // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288: 139-147, 1999.
38. Rosen P., Ohly P., Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat // *J. Hypertens (Suppl. 15)*: S31-S38, 1997.
39. Wiecek A., Fliser D., Nowicki M., Ritz E. Effect of moxonidine on urinary electrolyte excretion and renal haemodynamics in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 48: 203-208, 1995.

Перевод с англ. П. Огилько

Оригинал статті опублікован в *Kidney International*, Vol. 67, Supplement 93 (2005), pp. S20-S24

Получено 20.05.14 ■

Abellan J., Leal M., Hernandez-Menarguez F.,  
Garcia-Galbis J.A., Martinez-Pastor A., De Vinuesa S.G.,  
Luno J.

Catedra de Riesgo Cardiovascular, Universidad Catolica de  
Murcia, Hospital General Universitario Gregorio Maranon,  
Madrid, Spain

### ЕФЕКТИВНІСТЬ МОКСОНІДИНУ ПРИ ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕКОНТРОЛЬОВАНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

**Резюме.** *Передумови.* В останні роки ожиріння — захворювання, що спричинює розвиток метаболічного синдрому, діабету 2-го типу, гіпертензії та серцево-судинної патології, — стало розглядатися як епідемія. У популяції пацієнтів, які страждають від ожиріння, надзвичайно складно досягти адекватного контролю артеріального тиску, і в більшості випадків необхідно застосовувати різні комбінації лікарських препаратів. Перспективною є фармакотерапія моксонідіном — центральним агоністом  $I_1$ -імідазолінових рецепторів, що впливає на механізми розвитку артеріальної гіпертензії. Крім того, препарат позитивно впливає на периферичну інсулінорезистентність, що часто трапляється в пацієнтів, які страждають від ожиріння, що сприяє підтримці високого артеріального тиску.

*Методи.* Було ухвалене рішення провести інтервенційне дослідження, у якому пацієнтам, які страждають від ожиріння і неконтрольованої артеріальної гіпертензії і перебувають на гіпокалорійній дієті, додавався моксонідин. Для можливої участі в дослідженні були відібрані 135 пацієнтів із 25 центрів первинної медичної допомоги.

*Результати.* Дослідження завершили 112 пацієнтів, 25 із них страждали від цукрового діабету 2-го типу. Середнє зниження систолічного й діастолічного артеріального тиску після 6 місяців терапії моксонідіном становило 23,0 і 12,9 мм рт.ст. відповідно. Середній систолічний та діастолічний тиск на початку дослідження становив  $158,5 \pm 10,6$  мм рт.ст. і  $95,1 \pm 9,0$  мм рт.ст. відповідно, після завершення терапії —  $135,5 \pm 11,6$  мм рт.ст. і  $82,2 \pm 5,8$  мм рт.ст. Кліренс креатиніну в пацієнтів, які страждають від ожиріння з гіперфільтрацією, значно знизився (з  $143,6 \pm 31$  до  $128,2 \pm 27,9$ ,  $P < 0,0001$ ), при цьому в пацієнтів із нормальною або злегка зниженою функцією нирок істотної зміни не спостерігалось ( $81,9 \pm 18,9$  порівняно з  $80,9 \pm 17,5$ ). Під час дослідження лише в 7 пацієнтів відзначалися 8 помірних побічних реакцій.

*Висновок.* Моксонідин може застосовуватися для лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів, які страждають від ожиріння.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, моксонідин.

Abellan J., Leal M., Hernandez-Menarguez F.,  
Garcia-Galbis J.A., Martinez-Pastor A., De Vinuesa S.G.,  
Luno J.

Catedra de Riesgo Cardiovascular, Universidad Catolica de  
Murcia, Hospital General Universitario Gregorio Maranon,  
Madrid, Spain

### EFFICACY OF MOXONIDINE IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION IN OBESE, NONCONTROLLED HYPERTENSIVE PATIENTS

**Summary.** *Background.* Obesity has become an epidemic problem, contributing to metabolic syndrome, type 2 diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. An adequate blood pressure control in this population of obese individuals is extremely difficult to achieve, and in most cases, therapeutic combinations are required. Pharmacologic treatment with moxonidine, a central  $I_1$ -imidazole receptor agonist, is a very interesting option because it acts upon the mechanisms implicated in the development of arterial hypertension in these patients. In addition, the drug improves the peripheral insulin resistance often found in obese patients, which contributes to maintain high blood pressure.

*Methods.* An interventional study has been designed, adding moxonidine to noncontrolled hypertensive, obese subjects in whom a hypocaloric diet was previously recommended. A total of 25 primary care centers participated in the study, with a total of 135 patients recruited.

*Results.* One hundred twelve patients were included in the study; 25 of them had type 2 diabetes. The mean reduction in systolic and diastolic blood pressure after 6 months treatment with moxonidine was 23.0 and 12.9 mm Hg, respectively. The mean systolic and diastolic pressures were  $158.5 \pm 10.6$  and  $95.1 \pm 9.0$  mm Hg, respectively, at baseline, versus  $135.5 \pm 11.6$  and  $82.2 \pm 5.8$  mm Hg at the end of the study. Creatinine clearance was significantly decreased in hyperfiltrating obese patients ( $143.6 \pm 31.0$  vs.  $128.2 \pm 27.9$ ,  $P < 0.0001$ ), without any significant change in patients with normal or slightly decreased renal function ( $81.9 \pm 18.9$  vs.  $80.9 \pm 17.5$ ). Only 8 mild adverse reactions in 7 patients were recorded during the study.

*Conclusion.* Moxonidine is useful and safe for controlling arterial hypertension in obese patients.

**Key words:** hypertension, obesity, moxonidine.