

# МОКСОНІДИН: «центральный гравець» у веденні артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) є причиною більшої кількості смертей, ніж COVID-19, а в доковідні роки – ніж усі інфекційні хвороби разом [1]. Отже, на сьогодні людство програє боротьбу з АГ – «вбивцею» № 1 у світі. І це попри наявність чітких міжнародних і національних настанов і великої кількості антигіпертензивних препаратів (АГП) різних класів.

У світі загалом і в Україні зокрема діагностика, належне лікування й контроль АГ залишаються незадовільними (рис. 1) [2]. Цьому сприяють недостатня обізнаність щодо важливості контролю артеріального тиску (АТ) і шляхів його досягнення, клінічна інертність, низька прихильність пацієнтів до антигіпертензивної терапії й змін способу життя, побічні ефекти чи недостатня ефективність АГП тощо [3].

Згідно з чинними рекомендаціями, АГП першого ряду вважають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), бета-блокатори (ББ), блокатори кальцевих каналів (ББК) та тiazидні й тiazидоподібні діуретики. Усі ці класи АГП діють лише на периферичні механізми регуляції АТ, чого може бути недостатньо для ефективного контролю АГ. За неоптимального ефекту цих АГП, а також у багатьох інших клінічних ситуаціях доцільним може бути призначення моксонідину – препарату центральної дії з унікальними фармакодинамічними властивостями.

**Моксонідин – селективний агоніст I<sub>1</sub>-імідазолінових рецепторів другого покоління. Ці рецептори знаходяться переважно в ростральному відділі вентролатеральної частини довгастого мозку – ділянці, що відіграє важливу роль у центральному контролі симпатичної нервової системи (СНС). Ефектом такої взаємодії з імідазоліновими рецепторами є зміна активності СНС та зниження АТ [4].**

Моксонідин має дозозалежну антигіпертензивну дію в діапазоні доз 0,2-0,6 мг [5], проявляє корисні ефекти за ожиріння і метаболічного синдрому [6], захищає органи-мішені, як-от серце і нирки [7]. У найбільшому британському дослідженні TOPIC моксонідин продемонстрував високу антигіпертензивну ефективність й частоту досягнення контролю АГ при застосуванні в монотерапії та в комбінації з іншими АГП (ББК, ІАПФ або діуретиком) [8].

При лікуванні АГ визначальним фактором покращення прогнозу є зниження АТ. Метааналіз показав, що зниження систолічного АТ на 10 мм рт. ст. зменшує ризик великих кардіоваскулярних подій на 20%, ішемічної хвороби серця – на 17%, інсульту – на 27%, серцевої недостатності – на 28%, смерті від усіх причин – на 13% [9]. За умов монотерапії моксонідин, як порівняти з п'ятьма основними класами АГП, забезпечував найбільший ступінь зниження систолічного й діастолічного АТ (рис. 2) [8, 10].

В основі будь-якої успішної лікувальної стратегії є правильне визначення цілей терапії (у випадку АГ – досягнення оптимальних рівнів АТ за мінімальної кількості небажаних ефектів), а також основних «портретів пацієнтів» – груп осіб, які отримують максимальну користь від лікування. Розглянемо приклади застосування моксонідину на клінічних портретах, які часто зустрічаються в реальній практиці.

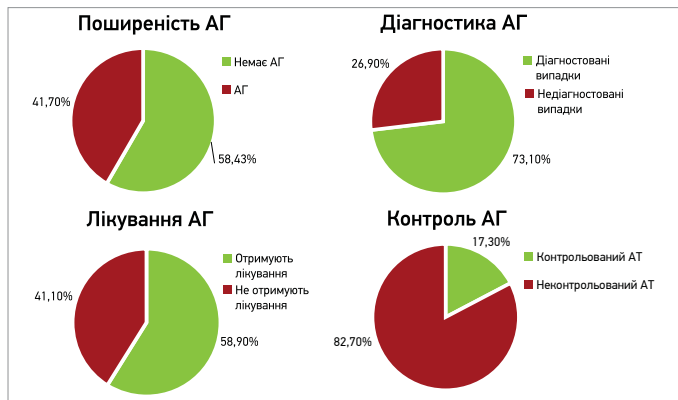


Рис. 1. Стандартизовані за віком поширеність АГ, частна пацієнтів із діагностованою АГ, хворих на АГ, котрі отримують лікування, та пацієнтів з АГ, у яких АТ ефективно контролюється на тлі лікування, в Україні станом на 2019 рік [2]

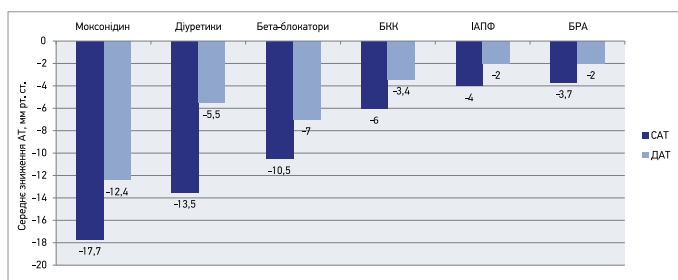


Рис. 2. Середнє зниження АТ у пацієнтів з АГ при монотерапії моксонідином та іншими класами АГП [8, 10]

\* За даними дослідження РНД TOPIC із моксонідином (Water J. і співавт., 1999) та огляду РНД інших АГП (Thomopoulos C. et al., 2015).

## Клінічний портрет 1



Пацієнт Т., 49 років, менеджер з продажів

**Скарги:**

- Частий головний біль у потилиці, переважно зранку.
- Періодичні запаморочення, шум у вухах.
- Підвищена тривожність, яку пов'язує з постійними стресами на роботі.

**Об'єктивно:**

• АТ 165/101 мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) 85 уд./хв, індекс маси тіла (ІМТ) 22,1 кг/м<sup>2</sup>.

• Швидкість клубочкової фільтрації 80 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, білок сечі 57 мг/л (мікроальбумінурія).

• Ознак гіпертензивного ураження інших органів-мішеней немає.

**Додаткові дані:** діагноз АГ був встановлений 3 роки тому, після гіпертензивного кризи (АТ 187/122 мм рт. ст.). Отримував фіксовану комбінацію амлодіпіну/валсартану (спочатку 5/80 мг, потім 10/160 мг), згодом через неоптимальний контроль АТ – фіксовану комбінацію амлодіпіну/валсартану/гідрохлортiazиду 10/16/12,5 мг. Спіронолактон й еplerенон протипоказані через гіперчутливість.

**Діагноз:** резистентна АГ, хронічна хвороба нирок (ХХН) 2 стадії.

**Рекомендовано:** амлодіпін/валсартан 10/160 мг 1 р/добу, ксипамід (Ксипогама) 10 мг 1 р/добу, моксонідин (Моксогама) 0,2 мг 1 р/добу.

## Коментар

За визначенням настанов Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) та британського Національного інституту здоров'я і адосконалення допомоги (NICE), резистентна гіпертензія (РГ) – це офісний АТ >140/90 мм рт. ст. попри одночасне застосування ≥3 АГП, один із яких є діуретиком [11, 12]. У нещодавньому глобальному дослідженні було продемонстровано, що серед пацієнтів з діагностованою АГ поширеність справжньої РГ становить 10,3%, а серед пацієнтів із ХХН і хворих похилого віку – 22,9 та 12,3% відповідно [13]. За рекомендаціями ESC/ESH (2018), у пацієнтів, у яких АТ не контролюється потрійною антигіпертензивною терапією препаратами першого ряду, можливі опції посилення лікування включають препарати центральної дії (як-от клонідин, моксонідин), спіронолактон у низькій дозі, високодозову терапію діуретиками, ББ, альфа-блокатори [11]. Препарати центральної дії також рекомендовані для лікування РГ іншими сучасними настановами з ведення АГ (ACC/AHA, 2017; ISH, 2020) [14, 15].

У пацієнта Т. спостерігали непереносимість спіронолактону, тож посилення терапії моксонідином є обґрунтованим. У клінічних дослідженнях додаткове призначення моксонідину пацієнтам із РГ, які вже отримували 2-3 АГП, забезпечувало значне зниження офісного й 24-годинного амбулаторного систолічного й діастолічного АТ, водночас антигіпертензивний ефект моксонідину був значно більшим, ніж такий кардіоселективного ББ бисопрололу [16, 17].

Важливо, що порівняно з клонідином, іншим препаратом центральної дії, моксонідин значно краще переноситься [18]. Крім того, включення моксонідину в схему лікування в пацієнтів з АГ і ХХН зменшує кількість випадків термінальної стадії ниркової недостатності та є фармакоеконімічно вигідним [19].

➔ Заміна гідрохлортiazиду (ГХТЗ) на ксипамід зумовлена наявністю в пацієнта ХХН, за якої ГХТЗ може бути менш ефективним через переважно нирковий шлях елімінації (95%). Натомість ксипамід має подвійний шлях елімінації (30-40% нирки, 60-70% кишечник) і є ефективним навіть у випадках термінальної ниркової недостатності [46].

## Клінічний портрет 2



Пацієнт П., 55 років, керівник мережі закладів харчування

**Скарги:** відсутні.

**Об'єктивно:**

- АТ 145/87 мм рт. ст., ЧСС 83 уд./хв, ІМТ 31,0 кг/м<sup>2</sup>.
- Біохімічний аналіз крові: глюкоза натще 135 мг/дл, глікований гемоглобін (HbA1c) 6,7%, загальний холестерин 255 мг/дл, холестерин ліпопротеїнів низької щільності 171 мг/дл.

**Додаткові дані:** курить, алкоголем не зловживає. Спроби змінити спосіб життя за допомогою дієти, фізичних навантажень та відмови від куріння виявилися невдалими. Протягом останнього року отримує антигіпертензивну терапію у вигляді фіксованої комбінації раміприлу/амлодіпіну 10/10 мг.

**Діагноз:** АГ, ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, дисліпідемія.

**Рекомендовано:** метформін (Метфогама) 500 мг 3 р/добу під час прийому їжі, аторвастатин 20 мг, 10 мг 1 р/добу, раміприл/амлодіпіл 10/10 мг 1 р/добу, моксонідин (Моксогама) 0,2 мг 1 р/добу.

## Коментар

Метаболічний синдром (МС) і його компоненти, а також ЦД 2 типу є частими супутниками АГ [20, 21]. Спільним патогенетичним механізмом МС та АГ є гіперактивація СНС [22]. Активація I<sub>1</sub>-імідазолінових рецепторів під дією моксонідину знижує активність симпатичних нервів, завдяки чому послаблюються викид норадреналіну з адренергічних нейронів і виділення адреналіну з мозкової речовини надниркових залоз [23]. Водночас моксонідин підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну й зменшує інсулінорезистентність, яка лежить в основі МС [24]. Зрештою, унікальною серед усіх АГП особливістю моксонідину є здатність зменшувати масу тіла.

Отже, в пацієнта П., який страждає на АГ, ожиріння, ЦД 2 типу й дисліпідемію, призначення моксонідину сприятиме контролю АГ і діабету, а також покращенню основних кардіометаболічних параметрів.

## Клінічний портрет 3



Пацієнт С., 33 роки, науковий працівник  
**Скарги:** періодичні біль й оніміння стоп, переважно вночі.

**Об'єктивно:**

- АТ 144/96 мм рт. ст., ЧСС 65 уд./хв, ІМТ 20,5 кг/м<sup>2</sup>.
- Неврологічне обстеження: периферична нейропатія.
- Калій плазми 3,6 мЕкв/л.

**Додаткові дані:** із 12 років страждає на ЦД 1 типу, перебуває на інсулінотерапії. АГ діагностована 6 міс тому, призначено раміприл. Протягом останніх 2 міс спостерігалися два епізоди набряку язика зі свербежем у ротовій порожнині. Під час другого епізоду потребував госпіталізації з уведенням адреналіну й глюкокортикоїдів; лабораторне дослідження показало нормальні рівні С1-естерази й еозинофілів. Замість раміприлу пацієнту призначили амлодипін, який погано переносився (непокоїли сильний головний біль і набряки нижніх кінцівок).

**Діагноз:** АГ, ЦД 1 типу, ІАПФ-індукований ангіоневротичний набряк в анамнезі.

**Рекомендовано:** тіоктова кислота (Тіогама) по 1 таблетці 600 мг 1 р/добу, моксонідин (Моксогама) 0,2 мг 1 р/добу.

**Коментар**

ІАПФ, як і БРА, зазвичай добре переносяться, проте можуть зумовлювати таку небезпечну реакцію, як ангіоневротичний набряк (до 0,7% пацієнтів) [25]. Тіазидні й тіазидоподібні діуретики, як-от ГХТЗ та індапамід, спричиняють підвищену екскрецію калію з можливістю розвитком гіпокаліємії [26, 27]. Менш тяжкими, але такими, що часто призводять до припинення лікування, побічними ефектами основних АГП є сухий кашель (ІАПФ) [28], головний біль й периферичні набряки (недигідропіридинової БКК) [29-31], астения й еректильна дисфункція (ББ) [32, 33].

У пацієнта С. застосування ІАПФ/БРА може бути небезпечним через ІАПФ-індукований ангіоневротичний набряк в анамнезі, амлодипін погано переносився, а використання тіазидних й тіазидоподібних діуретиків є небажаним через плазмознижувальний ефект калію на нижній межі норми (імовірно, внаслідок інсулінотерапії – інсулін сприяє входу К<sup>+</sup> у клітини скелетних м'язів і печінки шляхом підвищення активності Na-K-помпи [34]), так само як і ББ з огляду на молодий вік.

Водночас моксонідин є розумним вибором для антигіпертензивної терапії, оскільки цей препарат зазвичай добре переноситься (основні побічні ефекти – сухість у роті й седація в <10% хворих [35]), а також, як було продемонстровано в дослідженні Pina & Kaaja (2003), може суб'єктивно й об'єктивно покращувати еректильну функцію [36].

➔ Тіоктову кислоту пацієнту С. призначили для зменшення проявів периферичної нейропатії й профілактики її подальшого прогресування [47].

## Клінічний портрет 4



Пацієнт М., 51 рік, вантажник

**Скарги:** біль у правому підбер'єв'ї та епігастрії з іррадіацією в спину після епізодів надмірного вживання алкоголю, загальна слабкість, поганий апетит, диспепсія.

**Об'єктивно:**

- АТ 151/92 мм рт. ст., ЧСС 77 уд./хв., ІМТ 21,5 кг/м<sup>2</sup>.
- Загальний білірубін 3,2 мг/дл, аланінамінотрансфераза (АЛТ) 115 МО/л, аспаргатамінотрансфераза (АСТ) 258 МО/л, співвідношення АСТ/АЛТ 2,2.
- Амілаза сироватки 140 од./л, ліпаза сироватки 186 од./л.
- УЗД: підвищена ехогенність печінки й підшлункової залози.
- ЕКГ: початкові ознаки кардіомопатії.

**Додаткові дані:** не курить, зловживає алкоголем протягом останніх 10 років.

**Діагноз:** АГ, алкогольна хвороба печінки, хронічний панкреатит.

**Рекомендовано:** бенфотіамін (Бенфогома 300) 1 таблетка 1 р/добу, моксонідин (Моксогама) 0,2 мг 1 р/добу на тлі повної відмови вживання алкоголю.

**Коментар**

У хворих із тяжким гепатитом і цирозом зазвичай спостерігають нижчі рівні АТ, що пов'язано з вазодилатативним станом [37]. Утім, хронічна хвороба печінки початкових стадій та АГ є частими коморбідностями [38]. Більшість АГП першого ряду метаболізуються в печінці, що за наявності печінкової недостатності підвищує ризик небажаних реакцій або унеможливає призначення цих препаратів через протипоказання. Приміром, у пацієнтів із порушенням функції печінки підвищується період напіввиведення та параметри АUC амлодипіну [29], а біодоступність телмісартану зростає до 100% [39]. Описані випадки, коли у хворих із печінковою недостатністю на тлі прийому ІАПФ розвивається синдром, що починається з холестатичної жовтяниці та прогресує у швидкоплинний некроз печінки й іншої смерть [40]. Застосування тіазидоподібних діуретиків у пацієнтів із дисфункцією печінки може спричинити печінкову енцефалопатію, особливо при порушеннях електролітного балансу [41]. У подібних ситуаціях, коли застосування АГП першого ряду може бути небезпечним або протипоказане, призначення моксонідину в монотерапії є раціональним вибором.

➔ Крім моксонідину, пацієнту М. призначили бенфотіамін (жиророзчинний аналог тіаміну – вітаміну В<sub>1</sub>) для профілактики наслідків дефіциту тіаміну, який спостерігають за зловживання алкоголем [48].

## Клінічний портрет 5



Пацієнтка О., 65 років, пенсіонерка

**Скарги:** задишка, вранішня скутість і біль у суглобах.

**Об'єктивно:**

- АТ 153/101 мм рт. ст., ЧСС 82 уд./хв, ІМТ 24 кг/м<sup>2</sup>.
- Систолічна функція в нормі.

**Додаткові дані:** має супутні захворювання – остеоартрит (ОА; 10 років), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ; 6 років). Отримує ібупрофен 200 мг 4-6 р/добу під час загострень ОА, тіотропій/олодатерол як підтримувальну терапію ХОЗЛ, раміприл 10 мг/добу, амлодипін 10 мг/добу, спіронолактон 25 мг/добу.

**Діагноз:** АГ, ХОЗЛ, остеоартрит.

**Рекомендовано:** продовжувати лікування ОА та ХОЗЛ, як раніше призначено; раміприл 10 мг 1 р/добу, амлодипін 10 мг 1 р/добу, спіронолактон 25 мг 1 р/добу, моксонідин 0,2 мг 1 р/добу.

**Коментар**

Хворі на АГ похилого віку часто мають коморбідність й отримують низку супутніх препаратів, що зумовлює ризик небажаних лікарських взаємодій [42]. Так, пацієнтка О. страждає на ОА, під час загострення якого приймає нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). При одночасному застосуванні ІАПФ або БРА з НПЗП може виникнути ослаблення антигіпертензивного ефекту [43, 44]. Тіазидні й тіазидоподібні діуретики можуть підвищувати ризик гіпокаліємії – потенційного побічного ефекту олодатеролу [45]. Своєю чергою, додаткове призначення ББ може послаблювати ефекти олодатеролу й протидіяти йому [45].

Важливою перевагою моксонідину є вигідний профіль лікарських взаємодій – несприятливі взаємодії відзначені лише для трициклічних антидепресантів центральної дії, транквілізаторів, седативних і снодійних засобів, лорезепаму [4]. Тому для нормалізації АГ обґрунтованим буде додаткове призначення моксонідину 0,2 мг 1 р/добу на ніч.

➔ У нещодавньому рандомізованому дослідженні Erusanova і співавт. (2021) за участі жінок з АГ (середній вік 63 роки) було встановлено, що моксонідин, крім значного зниження АТ, чинить позитивну дію на активність тельомерази, а отже, забезпечує геропротекторний ефект [49]. Це відкриття є додатковим аргументом на користь призначення моксонідину пацієнтам з АГ старшого віку.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Олексій Терещенко

## 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>4</sup>
- ▶ Варіабельність дозування<sup>5</sup>



PHARMA

Представництво компанії «Фармаг Фарма ГейХ І Ко.ЛТД», Німеччина: 04112, Кель, вул. Діттерска, 62. E-mail: info@worgapharma.de, www.worgapharma.de.