

## Подходы к лечению неконтролируемой артериальной гипертензии. Место препарата Физиотенз®

Терещенко С. Н.<sup>1</sup>, Руксин В. В.<sup>2</sup>, Гапонова Н. И.<sup>3,4</sup>, Ткачева О. Н.<sup>5</sup>, Дупляков Д. В.<sup>6</sup>, Скибицкий В. В.<sup>7</sup>

В статье рассматриваются вопросы помощи пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией. Отмечается, что в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) отсутствует диагноз “гипертонический криз”, что затрудняет учет эпидемиологических показателей. В новых клинических рекомендациях Российского кардиологического общества вместо термина “неосложненный гипертонический криз” был предложен термин “внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение артериального давления (АД)” для описания клинической ситуации, характеризующейся выраженным повышением АД без поражения органов-мишеней. Поскольку термин “неосложненный гипертонический криз” не рекомендован к применению, но данное клиническое состояние пациентов часто встречается в реальной клинической практике, целесообразно заменить данный термин на “резкое повышение АД, не сопровождающееся поражением органов-мишеней” или “внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД”. При этом данные о том, что у пациентов с неосложненным гипертоническим кризом более быстрое снижение АД имеет преимущества по сравнению с начальной тактикой подбора стандартной терапии медленно действующими антигипертензивными препаратами по влиянию на риск развития осложнений, отсутствуют. Препарат Физиотенз® снижает АД плавно, без резких падений, при этом обладая положительными фармакокинетическими особенностями. Рассматриваются вопросы пересмотра текущих подходов к антигипертензивной терапии пациентов с частыми подъемами АД, а также вопросы использования оригинальных препаратов и дженериков.

**Ключевые слова:** гипертонический криз, неконтролируемая артериальная гипертензия, Физиотенз, моксонидин, клинические рекомендации.

**Отношения и деятельность.** Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки со стороны фармацевтических компаний при создании данной статьи.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБОУ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва; <sup>4</sup>Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; <sup>5</sup>Российский геронтологический научно-клинический

центр ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>6</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер Минздрава России, Самара; <sup>7</sup>ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Терещенко С. Н. — профессор, д.м.н., руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Руксин В. В. — д.м.н., профессор кафедры Скорой медицинской помощи, ORCID: нет, Гапонова Н. И.\* — д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи, главный внештатный специалист по терапии, ORCID: 0000-0003-4274-6401, Ткачева О. Н. — профессор, д.м.н., Главный внештатный специалист-гериатр Минздрава России, директор обособленного структурного подразделения, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Скибицкий В. В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4855-418X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
nade-gaponova@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, ГК — гипертонический криз, ДАД — диастолическое артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, SR — модифицированное высвобождение.

Рукопись получена 18.05.2021

Рецензия получена 11.06.2021

Принята к публикации 18.06.2021



**Для цитирования:** Терещенко С. Н., Руксин В. В., Гапонова Н. И., Ткачева О. Н., Дупляков Д. В., Скибицкий В. В. Подходы к лечению неконтролируемой артериальной гипертензии. Место препарата Физиотенз®. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4535. doi:10.15829/1560-4071-2021-4535

## Approaches to the treatment of uncontrolled hypertension. Place of the Physiotens®

Tereshchenko S. N.<sup>1</sup>, Ruksin V. V.<sup>2</sup>, Gaponova N. I.<sup>3,4</sup>, Tkacheva O. N.<sup>5</sup>, Duplyakov D. V.<sup>6</sup>, Skibitsky V. V.<sup>7</sup>

The paper discusses the issues of managing uncontrolled hypertension. It is noted that in the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision (ICD-10), there is no diagnosis “hypertensive crisis”, which complicates the epidemiological estimates. In the new Russian Society of Cardiology guidelines, instead of using the term “uncomplicated hypertensive crisis”, the term “sudden pronounced individually relevant blood pressure (BP) increase” was proposed to describe pronounced BP increase without target organ damage. Since the term “uncomplicated hypertensive crisis” is not recommended for use, but this condition is often diagnosed in practice, it is advisable to replace this term with “sharp BP increase not accompanied by target organ damage” or “sudden pronounced individually relevant BP increase”. At the same time, there is no evidence that in patients with uncomplicated hypertensive crisis, a more rapid BP decrease is more effective over the standard antihypertensive therapy in relation to the risk of complications. The drug Physiotens® lowers BP smoothly and without sudden falls, while having favorable pharmacokinetics. The issues of revising the current approaches to antihypertensive therapy in patients with frequent BP increases, as well as the use of original drugs and generics are considered.

**Keywords:** hypertensive crisis, uncontrolled hypertension, Physiotens, moxonidine, clinical guidelines.

**Relationships and Activities.** The authors declared absence of any financial support from pharmaceutical companies when creating this article.

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>2</sup>I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; <sup>3</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; <sup>4</sup>A. S. Puchkov Moscow Emergency Medical Care Station, Moscow; <sup>5</sup>Russian Gerontology Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>6</sup>Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; <sup>7</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Ruksin V. V. ORCID: none, Gaponova N. I.\* ORCID: 0000-0003-4274-6401, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-4855-418X.

\*Corresponding author:  
nade-gaponova@yandex.ru

Received: 18.05.2021 Revision Received: 11.06.2021 Accepted: 18.06.2021

**For citation:** Tereshchenko S. N., Ruksin V. V., Gaponova N. I., Tkacheva O. N., Duplyakov D. V., Skibitsky V. V. Approaches to the treatment of uncontrolled hypertension. Place of the Physiotens®. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4535. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4535

Артериальная гипертензия (АГ) — один из ведущих факторов риска сердечно-сосудистой, общей, а также преждевременной смертности [1]. Распространенность и бремя АГ растет во всем мире, особенно, в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. В 2005г прогнозировалось увеличение глобального бремени АГ с примерно 0,9 млрд в 2000г до 1,6 млрд в 2025г [2], при этом в 2010г глобальное бремя оценивалось уже в 1,4 млрд человек (31,1% взрослого населения мира), таким образом, к 2025г оно, вероятно, значительно превысит 1,6 млрд [3]. Распространенность гипертонии во всем мире растет из-за старения населения, а также увеличения воздействия факторов риска, связанных с образом жизни: высоким потреблением натрия, низким потреблением калия, недостатком физической активности и т.д. [3].

Распространенность АГ в российской популяции в 2014г, согласно данным исследования ЭССЕ-РФ, составила 44% среди взрослого населения 25-64 лет, при этом лишь 42,9% мужчин и 53,7% женщин с АГ, принимающих антигипертензивные препараты (АГП), контролируют артериальное давление (АД) [4, 5]. Однако при применении новых американских критериев [6] распространенность АГ во взрослой популяции увеличится до 71,2% [7]. Целевых значений АД в российской популяции пациентов с АГ достигает лишь каждый четвертый пациент. Среди основных проблем, препятствующих достижению целевых показателей, можно отметить низкую осведомленность пациентов о заболевании, низкую комплаентность, отсутствие повсеместной доступности квалифицированной медицинской помощи, качественного обследования и современных препаратов.

При недостаточном контроле АД течение АГ сопровождается высокой частотой гипертонических кризов (ГК), а также эпизодов выраженного повышения АД без поражения органов-мишеней. Так, самые частые неотложные состояния связаны именно с повышением АД: на их долю приходится ~20% обращений в службу скорой медицинской помощи [8]. Общее число вызовов скорой медицинской помощи в Москве в связи с АГ превышает 400 тыс., при этом >20% из них связаны с ГК [9]. Высокая частота обращений за медицинской помощью пациентов с выраженным повышением АД без поражения органов-мишеней связана с тем, что резкое повышение АД, как правило, сопровождается субъективными симптомами (головной болью, головокружением, тошнотой и вегетативными симптомами), которые

снижают качество жизни и работоспособность пациента [10]. При этом необходимо учитывать, что при оценке частоты повторных вызовов доля к пациентам с АГ составляет ~7%, однако при статистическом учете адресов, на которые осуществляются вызовы к таким пациентам, данный показатель увеличивается до 33%. В структуре повторных вызовов основную долю пациентов составляют больные в возрасте 61-80 лет. Чуть меньше трети вызовов приходится на пациентов старше 81 года. В связи с этим возрастает нагрузка на бригады скорой медицинской помощи.

В то же время необходимо отметить, что в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) отсутствует диагноз “ГК”, что затрудняет учет эпидемиологических показателей данного симптомокомплекса. В недавно обновленных европейских и российских клинических рекомендациях по лечению АГ произошло уточнение понятия “ГК” [11, 12]. Согласно новому определению, ГК — это состояние, вызванное значительным повышением АД, ассоциирующееся с острым поражением органов-мишеней, нередко жизнеугрожающим, требующее немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно с помощью внутривенной терапии АГП и в условиях стационара. Ранее использовавшийся термин “неосложненный ГК”, описывавший пациентов со значительным повышением АД, но без признаков острых изменений в органах-мишенях, в настоящее время не рекомендован к использованию. Экспертами Российского кардиологического общества для описания клинической ситуации, характеризующейся выраженным повышением АД без поражения органов-мишеней, было предложено использовать термин “внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД” [10].

Изменения терминологии связаны с отсутствием доказательных данных о том, что у пациентов с неосложненным ГК эффективность начальной тактики более быстрого снижения АД имеет преимущества по сравнению с начальной тактикой подбора стандартной терапии медленно действующими АГП по влиянию на риск развития осложнений [13]. Кроме того, прогноз пациентов, у которых диагностирован “неосложненный” ГК, не отличается от прогноза пациентов при ранее неэффективно леченной АГ, у которых начато применение стандартной терапии [13]. В то же время изменение терминологии не опровергает необходимость лечить эпизодическое повышение АД. Сохраняют свою актуальность необходимость подбора/коррекции базовой антигипер-

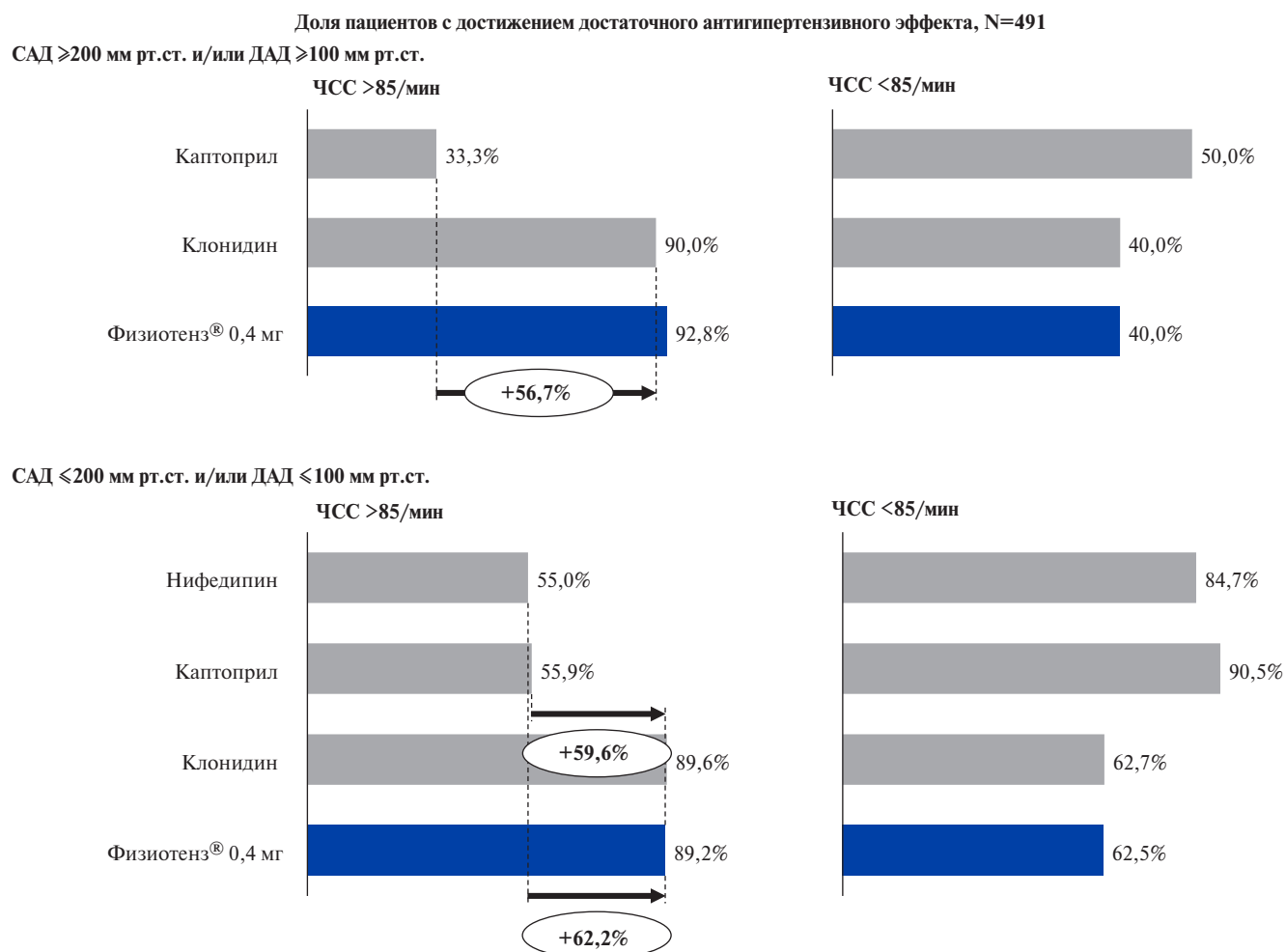


Рис. 1. Эффективность АГП при АГ, не угрожающей жизни, через 30 мин после назначения [16].

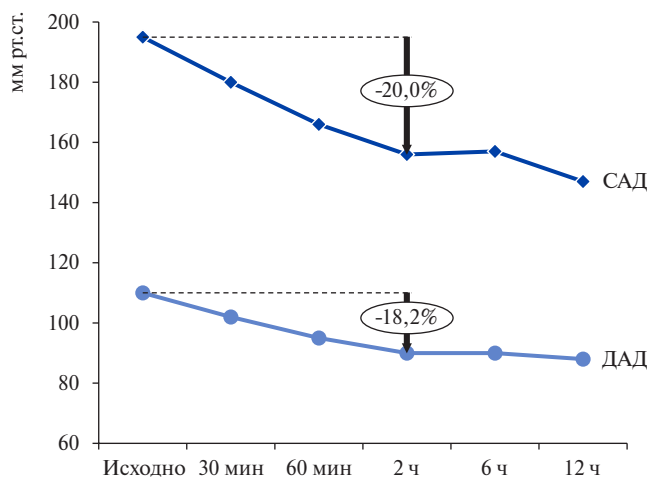
Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

тензивной терапии, а также необходимость терапии больных с симптоматическим повышением АД.

Развитие ГК можно заподозрить при значительном повышении АД и появлении одного из следующих признаков: сильная головная боль, боли в грудной клетке, одышка, сонливость, растерянность, нарушения зрения, любой из признаков инсульта. Выбор медикаментозной терапии при неконтролируемой АГ должен проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями, сопровождаемая тщательным контролем АД до достижения целевых значений. Основой антигипертензивной терапии для снижения АД и уменьшения риска сердечно-сосудистых событий являются 5 классов АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-II, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики. Кроме того, рациональным дополнением к терапии АГ являются препараты центрального действия, единственным представителем которых в России является моксонидин.

Механизм действия моксонидина связан со снижением активации симпатической нервной системы посредством селективной стимуляции имидазолинчувствительных рецепторов в стволовых структурах мозга. Основным эффектом препарата является снижение общего периферического сосудистого сопротивления и АД. Моксонидин разрабатывался как альтернатива клонидину, с которым сопоставим по выраженности антигипертензивного эффекта, но с меньшей вероятностью вызывает развитие сонливости и сухости во рту, что связано с более низким сродством к альфа-2-адренорецепторам [14]. Эта же селективность объясняет отсутствие “рикошетной” гипертонии, иногда развивающейся после отмены клонидина.

В ситуации внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД применение данной группы препаратов, в частности моксонидина, является обоснованным с точки зрения фармакологических характеристик (быстрое начало действия — максимальная концентрация в сыворотке дости-



**Рис. 2.** Динамика САД и ДАД после приема препарата Физиотенз® 0,4 мг перорально [15].

**Примечание:** АД снижалось постепенно (не более 25% за первые 2 ч), эффект развивался в течение 30 мин, N=225.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

гается примерно через 1 ч, короткий период полувыведения — 2,5 ч и 5,0 ч для метаболита с низкой активностью, всасывается ~90% дозы препарата, принятой внутрь, высокая биодоступность (88%) за счет отсутствия метаболизма при первом прохождении через печень, отсутствие влияния приема пищи на фармакокинетику), доказанной эффективности снижения АД при его резком повышении и возможности комбинации с любым другим классом АГП [15, 30, 31]. Несомненным преимуществом моксонидина является возможность его применения при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении АД у пациентов, получающих другие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), без увеличения риска ухудшения функции почек. Применение каптоприла в данной ситуации не рекомендовано [9].

Согласно данным исследования профессора Руксина В. В. (2011) [16], моксонидин (Физиотенз®) эффективно снижал АД при умеренном и выраженном повышении и высокой симпатической активности (рис. 1). По данным исследования AVES, после однократного приема внутрь моксонидина (Физиотенз®) в дозе 0,4 мг или каптоприла в дозе 25 мг антигипертензивный эффект в виде достоверного снижения систолического АД (САД) в обеих группах достигался через 30 мин, диастолического АД (ДАД) — через 60 мин от начала терапии, при этом степень снижения АД не превышала 25% от исходного уровня (рис. 2). Было выявлено преимущество моксонидина в отношении длительности антигипертензивного действия с устойчивым снижением уровня АД на протяжении всего периода наблюдения (до 24 ч),

а также улучшение клинического состояния пациентов в виде снижения интенсивности головной боли, боли в груди, психомоторного возбуждения и других симптомов. В группе моксонидина доля пациентов с эффективностью лечения выше удовлетворительной была больше на 26,9%, а с переносимостью терапии выше удовлетворительной — на 18,8%, по сравнению с пациентами, получавшими каптоприл [15].

Следует отметить, что осторожный и взвешенный подход к назначению АГП особенно актуален в случае с пациентами пожилого возраста, которые составляют основную массу пациентов, к которым совершаются выезды бригад скорой медицинской помощи. Необходимо учитывать, что ГК у пожилых пациентов имеет свои особенности: риск осложненного ГК выше, чем у пациентов молодого возраста, высокая частота поражения органов-мишеней, ГК сопровождается нарушениями памяти, отсутствием выраженных вегетативных симптомов. Кроме того, в пожилом возрасте необходимо учитывать полиморбидность и сопутствующую терапию. Таким образом, внезапное повышение АД у пациентов пожилого возраста представляет собой большую проблему. Среди подходов, применяемых при снижении АД при ГК у пожилых пациентов, можно отметить индивидуальный уровень целевого АД, контроль ортостатической гипотонии, а также медленное титрование доз препаратов, избегание агрессивного снижения АД. Для пациентов моложе 80 лет пороговым значением клинического АД для инициации лечения является АД равное или >140/90 мм рт.ст., тогда как для пациентов старше 80 лет — равное или >160/90 мм рт.ст. У пациентов со значительным постуральным снижением АД или симптомами гипотонии целевые уровни должны основываться на уровне АД в положении стоя.

Данные исследования COMPASS показывают, что на фоне терапии моксонидином в течение 12 мес. у пациенток с АГ и остеопенией в период постменопаузы эффективно контролировалось АД. Кроме этого, отмечалось усиление процессов костеобразования и повышение активности теломеразы, снижение веса тела по сравнению с бисопрололом [17]. Регистрировалось снижение артериальной жесткости, что выражалось в статистически значимом снижении скорости пульсовой волны. Данные результаты свидетельствуют о протективном эффекте моксонидина при возрастных изменениях в сосудистой стенке и на костный метаболизм. Таким образом, моксонидин имеет потенциал применения не только в кардиологической, но и в гериатрической/геронтологической практике.

Помимо когорты пожилых пациентов, необходимо учитывать особенности АГ у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Метаболические нарушения, сопутствующие предиабету и СД2, в значительной степени влияют на течение АГ, т.к. данные

Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями, Δ%

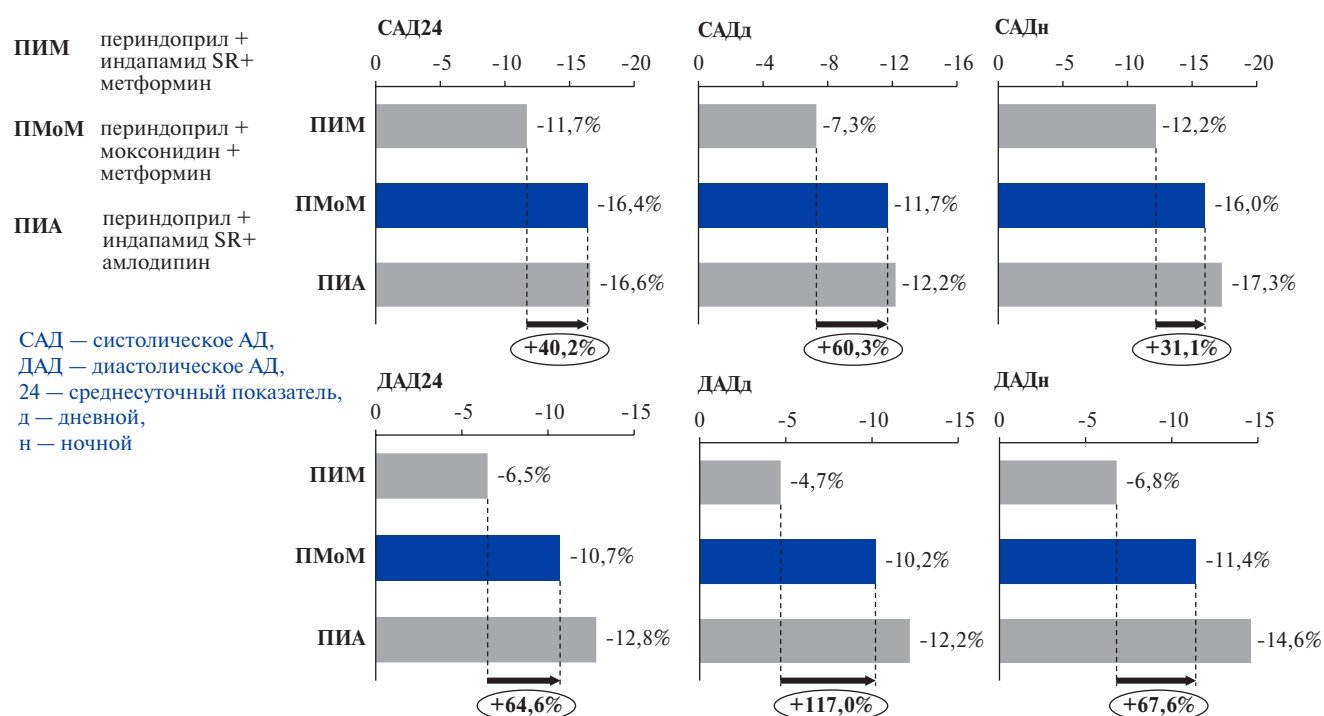


Рис. 3. Сравнительная эффективность влияния терапии на некоторые показатели суточного мониторинга АД [25].

патологии сопровождаются микро- и макрососудистыми осложнениями [18, 19]. Предиабет часто ассоциируется с такими сердечно-сосудистыми факторами риска, как избыточная масса тела, дислипидемия, АГ, метаболический синдром, системное воспаление, окислительный стресс [20]. Анализ 53 проспективных исследований с общим числом пациентов >1,6 млн показал, что риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом увеличивается на 13%, риск ишемической болезни сердца — на 10%, риск острого нарушения мозгового кровообращения — на 6%, а риск смерти — на 13% по сравнению с пациентами без предиабета [21]. При этом, согласно последним данным [22], у пациентов с предиабетом частота сердечно-сосудистых событий сопоставима с данным показателем у пациентов с СД2 и/или АГ. При сочетании АГ и предиабета частота сердечно-сосудистых событий превышала таковую в группе пациентов только с СД2 [23].

Стратегия ведения пациентов как с предиабетом, так и с СД2 включает в себя немедикаментозные мероприятия, фармакотерапию, активный скрининг для выявления АГ и дислипидемии, при наличии АГ — комбинированную антигипертензивную терапию, обеспечивающую не только достижение целевых значений АД, но и регресс структурно-функциональных изменений сосудистой стенки и миокарда левого желудочка, снижение центрального аортального давления, а также коррекцию липидного спектра [24].

В исследовании с участием пациентов с АГ и предиабетом применение блокатора РААС с моксонидином и метформином позволило обеспечить клинически значимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты, сопоставимые с таковыми на фоне стандартной тройной терапии [25]. Через 24 нед. терапии у пациентов всех групп отмечалось статистически значимое улучшение большинства параметров суточного мониторинга АД (рис. 3). Эффективность двойной антигипертензивной терапии Физиотенз® с периндоприлом и метформином была выше по сравнению с комбинированной терапией периндоприлом, индапамидом с модифицированным высвобождением (SR) и метформином, и была сравнима с эффективностью тройной антигипертензивной терапии периндоприлом, индапамидом SR и амлодипином у пациентов с предиабетом. Так, величина снижения среднего суточного САД на терапии Физиотенз® с периндоприлом и метформином составила 16,4 мм рт.ст., а на комбинированной терапии периндоприлом, индапамидом SR и метформином — 11,7 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ); на терапии периндоприлом, индапамидом SR и амлодипином — 16,6 мм рт.ст. ( $p > 0,05$  относительно группы, принимающей Физиотенз®). Величина снижения среднего суточного ДАД: 10,7 мм рт.ст., 6,5 мм рт.ст. и 12,8 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,05$  между группами принимающими периндоприл, индапамид SR, метформин и периндоприл, Физиотенз® и метформин;

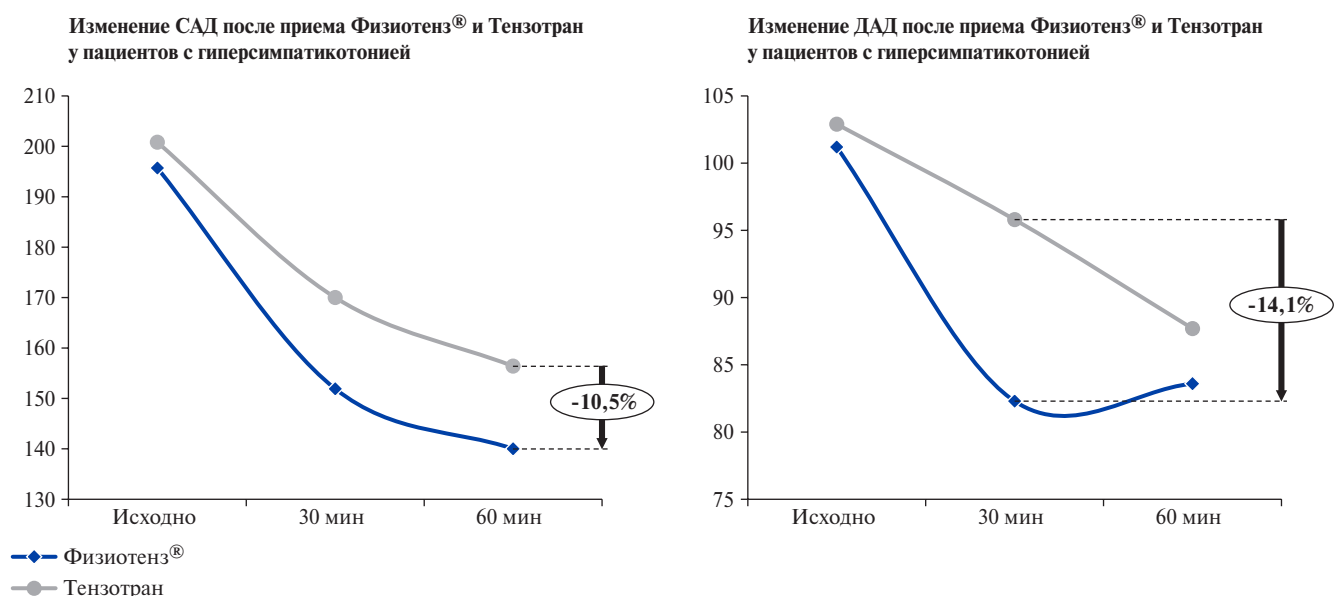


Рис. 4. Изменение АД после приема препарата Физиотенз® и препарата Тензотран [28].

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

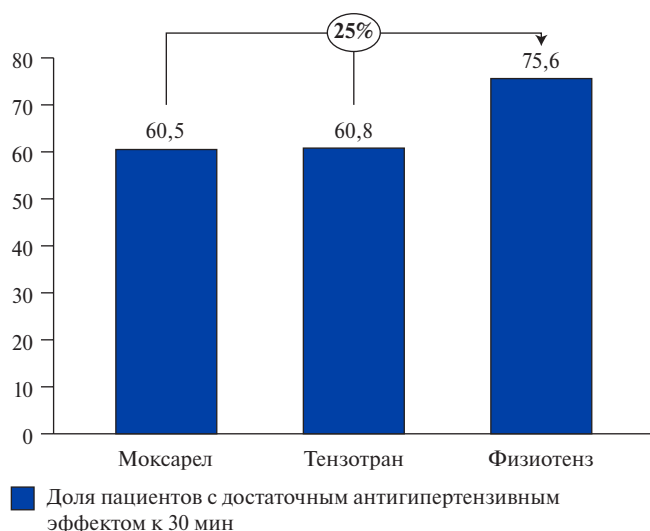


Рис. 5. Достижение достаточного антигипертензивного эффекта на фоне применения оригинального и воспроизведенных препаратов моксонидина [29].

$p > 0,05$  между группами периндоприл, Физиотенз®, метформин и периндоприл, индапамид SR и амлодипин). В течение периода наблюдения у пациентов всех групп отмечалось статистически значимое уменьшение параметров жесткости артериальной стенки, при этом показатели групп периндоприл, Физиотенз®, метформин и периндоприл, индапамид SR, амлодипин были статистически сопоставимы. Таким образом, применение периндоприла с препаратом Физиотенз® и метформином обеспечивало клинически значимые антигипертензивный и вазопротекторный эффекты. Необходимо отметить, что применение блокатора РААС с препаратом

Физиотенз® и метформином решает сразу несколько проблем: обеспечивает клинически значимый антигипертензивный эффект, корректирует имеющуюся инсулинорезистентность, сохраняет комплаентность пациентов. Таким образом, комбинация блокатора РААС, моксонидина и метформина может быть предпочтительна для лиц с АГ и предиабетом, благодаря положительным метаболическим эффектам. Эффективность такой комбинированной терапии можно объяснить направленным действием всех трех препаратов на ключевые механизмы повышения АД при нарушениях углеводного обмена.

При назначении терапии необходимо учитывать наличие на рынке воспроизведенных лекарственных препаратов (дженериков). Предполагается, что воспроизведенный лекарственный препарат терапевтически эквивалентен оригиналу. Для производства воспроизведенных препаратов не требуется проведения полной программы клинических исследований, а их регистрация проходит на основании данных по фармакокинетической эквивалентности, биоэквивалентности. Чаще всего испытания проводятся с участием небольшой группы здоровых добровольцев. Таким образом, производство препарата-копии требует значительно меньше материальных и временных затрат, чем создание оригинального препарата. Применение многих воспроизведенных препаратов может иметь скрытые проблемы, как то: низкое качество исходных материалов, иные методы синтеза субстанции, изменение в составе вспомогательных веществ, изменение упаковочных материалов, влекущее за собой изменения в стабильности лекарственного препарата [26]. Согласно опросам, 83% пациентов и 88% врачей полагают, что небольшие различия

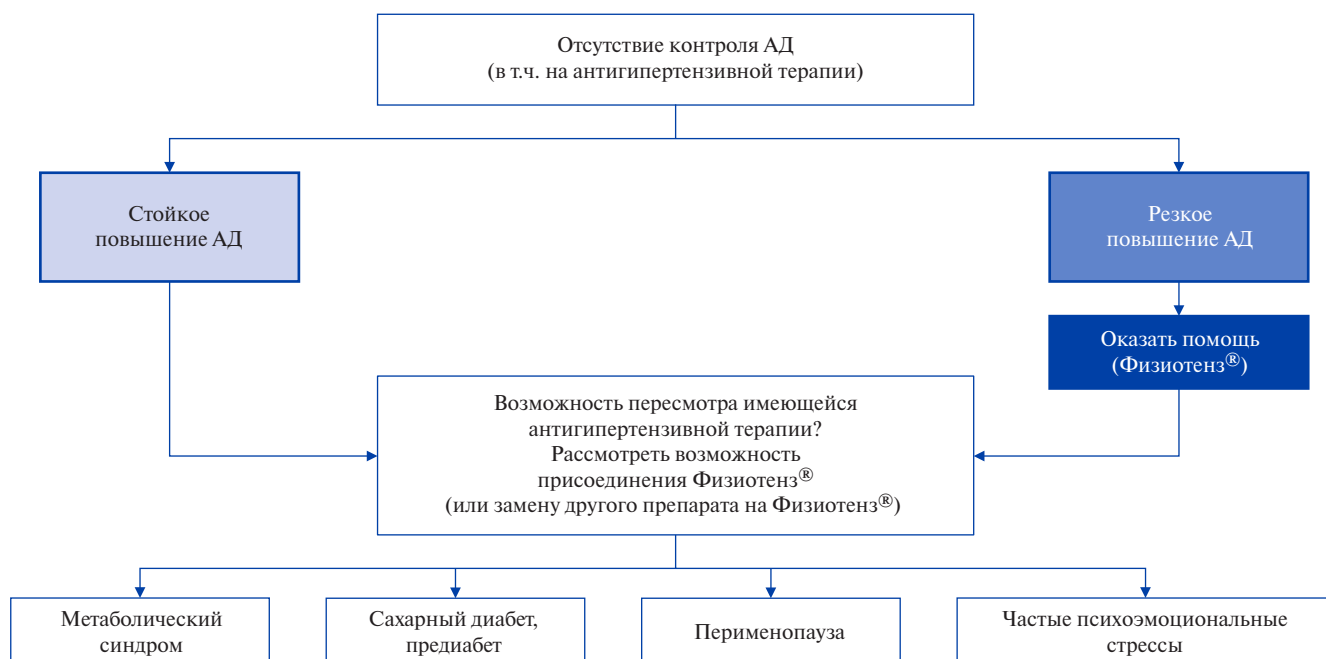


Рис. 6. Предлагаемый алгоритм использования Физиотенз® в клинической практике.

Сокращение: АД — артериальное давление.

между воспроизведенными и оригинальными препаратами скажутся на эффективности лечения [27].

Подобные проблемы необходимо учитывать и при назначении терапии моксонидином. В исследовании, проведенном с участием 163 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с повышением АД, не угрожающим жизни, было показано, через 60 мин после применения оригинального препарата и воспроизведенного частота достижения положительного терапевтического эффекта в группах не отличалась. Однако при подробном рассмотрении динамики снижения АД отчетливо видно отставание терапевтического эффекта воспроизведенного препарата от эффектов оригинального моксонидина. При этом частота нежелательных явлений в обеих группах была сопоставимо низкой. Таким образом, оригинальный препарат (Физиотенз®) обеспечивает более быстрое и эффективное снижение АД по сравнению с воспроизведенным лекарственным препаратом (рис. 4), а препараты, имеющие одно и то же международное непатентованное название, могут значительно отличаться как по терапевтической активности, так и по времени, необходимому для получения ожидаемого эффекта [28]. В другом исследовании с участием 179 пациентов с повышением АД на догоспитальном этапе было показано [29], что оригинальный моксонидин и оба исследуемых воспроизведенных препарата были эффективны для оказания неотложной медицинской помощи. Однако оба дженерика снижали АД в меньшей степени, а что важнее — существенно позже, чем оригинальный препарат: к 30-й мин после приема препаратов АД

снижалось на 25% быстрее в группе пациентов, принимавших Физиотенз® (рис. 5).

На основании изученной эффективности моксонидина (Физиотенз®) у пациентов с внезапными подъемами АД при длительной плановой терапии предлагается рассмотреть следующий подход к терапии (рис. 6). Так, при частых эпизодах резкого повышения АД без поражения органов-мишеней, особенно сопровождающегося признаками высокой симпатической активности, следует оказать помощь моксонидином при отсутствии противопоказаний, а затем — решить вопрос о возможности пересмотра имеющейся у пациента антигипертензивной терапии: присоединение препарата Физиотенз® к схеме или замену другого препарата на Физиотенз®. При стойком повышении АД также рекомендуется пересмотреть имеющуюся антигипертензивную терапию. Согласно Российским рекомендациям по АГ [12], назначение моксонидина возможно при ведении пациентов с АГ, ожирением и инсулинорезистентностью. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с избыточной массой тела, АГ и инсулинорезистентностью и нарушением углеводного обмена. Также в рекомендациях отмечается возможность применения препарата в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина-II, антагонистами кальция и диуретиками при недостаточной эффективности классических комбинаций. Таким образом, наибольшую пользу от применения препарата Физиотенз® смогут получить пациенты, имеющие повышенную активность симпатической

нервной системы и метаболические нарушения, такие как с метаболическим синдромом, нарушениями углеводного обмена (сахарный диабет, предиабет), ожирением, пациентки в перименопаузе, а также больные, испытывающие частый психоэмоциональный стресс.

### Заключение

1. Поскольку термин “неосложненный ГК” не рекомендован к применению, при этом клиническое состояние пациентов часто встречается в практике врача, целесообразно заменить данный термин на “резкое повышение АД, не сопровождающееся поражением органов-мишеней” или “внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД”, или любой другой, соответствующий характеристикам клинической картины.

2. Физиотенз® снижает АД плавно и без резких падений, при этом обладает положительными фармакокинетическими особенностями (быстрое начало действия максимальная концентрация в сыворотке примерно через 1 ч, короткий период полувыведения (2,5 ч и 5,0 ч для метаболита с низкой активностью), высокая биодоступность — 88%). Прием пищи не влияет на фармакокинетику.

3. Моксонидин совместим со всеми классами АГП, возможно его применение для пациентов, получающих блокаторы РААС для длительной терапии.

4. Физиотенз® по сравнению с воспроизведенными лекарственными препаратами быстрее и более выраженно снижает АД в течение первых 30 мин; более эффективен, чем каптоприл, при кризах с высокой симпатической активностью. Выявлено преимущество моксонидина прежде всего в отношении длительности антигипертензивного действия: после применения препарата Физиотенз® у пациентов отсутствует повышение АД через 4-12 ч после криза,

в отличие от каптоприла. Кроме того, применение моксонидина возможно для пациентов, получающих блокаторы РААС, в отличие от каптоприла, который не показан в таких клинических ситуациях.

5. При ГК (по старой классификации — осложненном ГК) необходима специализированная скорая медицинская помощь. Для случаев внезапно выраженного индивидуально-значимого повышения АД целесообразно обучить пациентов методам самопомощи купирования подъемов АД. Бригады скорой медицинской помощи должны иметь ресурсы для возможности помощи пациентам для случаев резкого индивидуально-значимого повышения АД, которые могут возникнуть при различных неотложных состояниях как сопутствующее явление.

6. При частых внезапно выраженных индивидуально-значимых повышениях АД необходимо оптимизировать текущие подходы к антигипертензивной терапии пациентов, учитывая возможность присоединения препарата моксонидин (Физиотенз®).

7. Согласно Российским рекомендациям по АГ, назначение моксонидина возможно при ведении пациентов с АГ, ожирением и инсулинорезистентностью. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с избыточной массой тела, АГ и инсулинорезистентностью, нарушениями углеводного обмена. Назначение моксонидина врачом возможно на любом этапе терапии АГ при наличии клинической целесообразности и обосновании терапии, особенно, у больных, которым назначение моксонидина принесет наибольшую пользу — пациентам с метаболическими нарушениями, в перименопаузе, частыми психоэмоциональными стрессами.

**Отношения и деятельность.** Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки со стороны фармацевтических компаний при создании данной статьи.

### Литература/References

- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:223-37. doi:10.1038/s41581-019-0244-2.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23. doi:10.1016/s0140-6736(05)17741-1.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation*. 2016;134:441-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
- Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: Prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovasc Ther Prev*. 2014;13:4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE-RF-2 study). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2019;15:450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
- Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation — Importance of choice of criteria of diagnosis. *Kardiologiya*. 2019;59:5-11. (In Russ.) Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019;59(6):5-11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595.
- Plavunov NF, Gaponova NI, Kadyshchev VA, et al. Analysis of emergency ambulance recalls among patients with high blood pressure in Moscow. *Arch Intern Med*. 2017;7:358-63. (In Russ.) Плавунов Н.Ф., Гапонова Н.И., Кадышев В.А. и др. Анализ повторных вызовов бригад скорой медицинской помощи к пациентам с повышением артериального давления в городе Москва. Архив внутренней медицины. 2017;7(5):358-63. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-5-358-363.
- Tereshchenko SN, Arutyunov GP, Galyavich AS, et al. Emergency care in a sudden individually significant blood pressure increase without clinically overt target organ damage: Rationale for captopril use. Expert council opinion. *Russ J Cardiol*. 2020;25(2):3748. (In Russ.) Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Галевич А.С. и др. Неотложная помощь при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления без клинически явного поражения органов-мишеней. Место каптоприла. Заключение Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3748. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3748.

10. Gaponova NI, Abdrakhmanov VR. Patient management tactics during sudden high blood pressure. *RMJ*. 2020;3:22-6. (In Russ.) Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Тактика ведения пациентов с внезапным подъемом артериального давления. *РМЖ*. 2020;3:22-6.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
12. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
13. Van Den Born BJH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Hear J — Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5:37-46. doi:10.1093/ehjcvp/pvy032.
14. Rupp H, Maisch B, Brilla CG. Drug withdrawal and rebound hypertension: Differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1996;10:251-62. doi:10.1007/BF00120495.
15. Tereschenko SN, Gaponova NI, Abdrakhmanov VR. Randomized comparative study of the moxonidine effectiveness in patients with uncomplicated hypertensive crisis. (AVES). "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2011;17(4):316-324. (In Russ.) Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (ABEC, AVES). *Артериальная гипертензия*. 2011;17(4):316-324. doi:10.18705/1607-419x-2011-17-4-316-324.
16. Ruksin VV, Grishin OV. Emergency help in high blood pressure with no threat to life. *Kardiologiya*. 2011;2:45-51. (In Russ.) Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. *Кардиология*. 2011;2:45-51.
17. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Bazaeva EV, et al. New possibilities of using moxonidin for blood pressure control in female patients with osteopenia. *Kardiologiya*. 2018;58(7S):36-45. (In Russ.) Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Базаева Е.В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациентов с остеопенией. *Кардиология*. 2018;58(7S):36-45. doi:10.18087/cardio.2508.
18. Dudinskaya E, Tkacheva O, Bazaeva E, et al. Influence of moxonidine and bisoprolol on morphofunctional condition of arterial structure and telomerase activity in postmenopausal women with arterial hypertension and osteopenia. The results from Moscow randomized study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021. (in press).
19. Alijanvand MH, Aminorroaya A, Kazemi I, et al. Prevalence and predictors of prediabetes and its coexistence with high blood pressure in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes: A 9-year cohort study. *J Res Med Sci*. 2020;25:31. doi:10.4103/jrms.JRMS\_472\_18.
20. Sun D, Zhou T, Heianza Y, et al. Type 2 Diabetes and Hypertension: A Study on Bidirectional Causality. *Circ Res*. 2019;124(6):930-937. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.314487.
21. Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2013;43(3):504-13. doi:10.1007/s12020-012-9830-9.
22. Huang Y, Cai X, Mai W, et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:i5953. doi:10.1136/bmj.i5953.
23. Liu HH, Cao YX, Li S, et al. Impacts of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on the coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertension*. 2018;71(6):1039-1046. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11063.
24. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Clinical Guidelines. Дата обращения: 26.04.2021. [https://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement\\_1](https://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1).
25. Skibitskiy VV, Gutova SR, Fendrikova AV, Skibitskiy AV. Antihypertensive and vasoprotective effects of combined pharmacotherapy in patients with arterial hypertension and prediabetes. *Kardiologiya*. 2020;60:10-7. (In Russ.) Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. *Кардиология*. 2020;60:10-7. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1112.
26. Videau J, Fundafunda B. Generic drugs: hidden problems of quality and cost. *Farmateka*. 2001;2(44). (In Russ.) Воспроизведенные препараты: скрытые проблемы качества и стоимости. *Фарматека*. 2001;2(44). Дата обращения: 26.04.2021. <https://pharmateka.ru/en/archive/article/5956>.
27. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;7:98-105. doi:10.1016/j.yebeh.2005.04.005.
28. Ruksin VV, Grishin OV, Onuchin MV. Comparison of the effectiveness of drugs containing moxonidine in emergency antihypertensive therapy. *Systemic hypertension*. 2015;12(2):8-12. (In Russ.) Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. *Системные Гипертензии*. 2015;12(2):8-12.
29. Ruksin VV, Grishin OV, Syamtomov AS. Hypertension Emergencies. *Brands or Generics? Emergency Medical Care*. 2015;16(3):16-20. (In Russ.) Руксин В.В., Гришин О.В., Сямтомов А.С. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления — оригинальный препарат или дженерик? *Скорая Медицинская Помощь*. 2015;16(3):16-20. doi:10.24884/2072-6716-2015-16-3-16-20.
30. Ruksin VV, Grishin OV, Chiritso MM, et al. The use of moxonidine and the combination of moxonidine with furosemide for emergency medical care with increased blood pressure. *Arterial hypertension*. 2014;20(1):53-9. (In Russ.) Руксин В.В., Гришин О.В., Чиритсо М.М. и др. Применение моксонидина и сочетания моксонидина с фуросемидом для оказания неотложной медицинской помощи при повышении артериального давления. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(1):53-9. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-1-53-59.
31. The prescribing information of Physiotens® from 09/28/2020. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.09.2020.