



Современные представления о последствиях гиперактивации симпатoadренальной системы у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями: возможности модуляции

Жернакова Ю. В.^{1,2}

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в Российской Федерации и в мире в целом продолжает расти. В немалой степени это связано с эпидемией ожирения и ассоциированных с ним состояний — метаболического синдрома и сахарного диабета (СД) 2 типа. Наиболее распространенной и доказанной гипотезой взаимосвязи АГ и ожирения является активация симпатической нервной системы (СНС). Вместе с тем современные исследования показывают, что последствия гиперактивации СНС не ограничиваются только гемодинамическими эффектами, а распространяются на многие органы и системы. Если симпатическая активность повышена длительно — это может привести к развитию инсулинорезистентности и СД 2 типа. Нейротрансмиттеры влияют на жировые клетки, усиливая липолиз и приводя к увеличению выделения жирных кислот, на печень, увеличивая глюконеогенез, на β -клетки поджелудочной железы, снижая секрецию инсулина. СНС играет важную роль в управлении энергией посредством регуляции скорости метаболизма. У лиц с ожирением значительно менее выражен постпрандиальный термогенез, несмотря на более высокий инсулиновый ответ, снижен гемодинамический ответ на изометрические или гетерометрические упражнения. Хронический стресс, который является одним из составляющих синдрома ожирения, служит не только триггером, приводящим к поведенческим нарушениям, но и напрямую приводит к срыву различных физиологических систем, в т.ч. через активацию СНС. Однако выбор антигипертензивных препаратов, влияющих на активность СНС у больных с ожирением и метаболическими нарушениями, весьма ограничен. Согласно текущим рекомендациям, β -блокаторы не являются препаратами выбора у больных неосложненной АГ, в связи с тем, что они имеют меньшую доказательную базу, по сравнению с другими классами препаратов и обладают метаболическими и другими побочными эффектами. Учитывая это, селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов и, в частности моксонидин, могут быть препаратами выбора у этой категории больных. Использование моксонидина в комбинированной терапии пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, в т.ч. с менопаузальным метаболическим синдромом, а также с физиологическим снижением уровня эстрогенов значительно улучшает эффективность антигипертензивной терапии, повышает вероятность достижения целевых уровней артериального давления, а воздействие на метаболические процессы сопровождается улучшением прогноза у данной категории больных.

Ключевые слова: метаболический синдром, симпатическая нервная система, артериальная гипертензия, ожирение, моксонидин, менопауза.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. И. Е. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Жернакова Ю. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии; ученый секретарь, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-7895-9068.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
juli001@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ — активность теломеразы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ГИ — гиперинсулинемия, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, МС — метаболический синдром, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СНС — симпатическая нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 01.11.2023

Рецензия получена 18.11.2023

Принята к публикации 28.11.2023



Для цитирования: Жернакова Ю. В. Современные представления о последствиях гиперактивации симпатoadренальной системы у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями: возможности модуляции. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5681. doi:10.15829/1560-4071-2023-5681. EDN RDLH1H

Modern ideas about the consequences of sympathoadrenal hyperactivation in hypertensive patients with metabolic disorders: modulation possibilities

Zhernakova Yu. V.^{1,2}

The prevalence of hypertension (HTN) in the Russian Federation and the world continues to grow. This is largely due to the epidemic of obesity and related conditions — metabolic syndrome and type 2 diabetes. The most common and proven hypothesis of the relationship between hypertension and obesity is the activation of the sympathetic nervous system. However, modern research shows that the consequences of sympathetic hyperactivation are not limited only to hemodynamic effects, but extend to many organs and systems. Long-term sympathetic hyperactivation can lead to insulin resistance and type 2 diabetes. Neurotransmitters affect fat cells by increasing lipolysis and leading to increased fatty acid release, the liver by increasing gluconeogenesis, and pancreatic β -cells by decreasing insulin secretion. The sympathetic nervous system plays an important role in energy management by regulating metabolic rate. Obese individuals have significantly less pronounced postprandial thermogenesis, despite a higher insulin response, while the hemodynamic response to isometric or heterometric exercise

is reduced. Chronic stress serves not only as a trigger for behavioral disorders, but also directly leads to various physiological disorders, including through sympathetic activation. However, the choice of antihypertensive agents affecting the sympathetic activity in patients with obesity and metabolic disorders is very limited. According to current guidelines, β -blockers are not the drugs of choice in patients with uncomplicated HTN, since it has a weaker evidence base compared to other classes of drugs and have metabolic and other side effects. Therefore, selective I_1 -imidazoline receptor agonists, and in particular, moxonidine may be the drugs of choice in this category of patients. Moxonidine in combination therapy of patients with HTN and metabolic disorders, including metabolic disorders in menopause, as well as with a physiological estrogen decrease, significantly improves the effectiveness of antihypertensive therapy and increases the achievement of target blood pressure. In addition, its metabolic effects improve prognosis of such patients.

Keywords: metabolic syndrome, sympathetic nervous system, hypertension, obesity, moxonidine, menopause.

Corresponding author:
juli001@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 01.11.2023 **Revision Received:** 18.11.2023 **Accepted:** 28.11.2023

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²I. E. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Zhernakova Yu. V. ORCID: 0000-0001-7895-9068.

For citation: Zhernakova Yu. V. Modern ideas about the consequences of sympathoadrenal hyperactivation in hypertensive patients with metabolic disorders: modulation possibilities. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5681. doi:10.15829/1560-4071-2023-5681. EDN RDLHIN

За последние два десятилетия мы стали свидетелями быстрого роста распространенности ожирения в развивающихся и в промышленно развитых странах. Около 34% населения США в возрасте старше 20 лет страдают ожирением с индексом массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$ и почти столько же имеют избыточную массу тела (ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$)¹. Сходные данные были получены и в рамках исследования Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации (ЭСССЕ-РФ). Эпидемиологические исследования показывают, что ожирение и даже избыточная масса тела могут приводить к увеличению риска развития артериальной гипертензии (АГ) на 70-80% и на 80-90% риска развития диабета и других заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями [1]. Эпидемия ожирения наряду с увеличением продолжительности жизни привела к увеличению распространенности АГ и формированию нового фенотипа АГ. В настоящее время АГ, абдоминальное ожирение, нарушение углеводного, липидного обменов часто сочетаются и объединены в понятие метаболического синдрома (МС), являющегося основным предиктором сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета (СД) 2 типа. На риск развития диабета влияет продолжительность ожирения, а также распределение жировой ткани. Висцеральное ожирение ассоциировано с гораздо более высоким риском развития АГ и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с подкожным [2-4].

Механизмы развития АГ при ожирении многочисленны и до конца не изучены. Одной из наиболее распространенных и доказанных гипотез взаимосвязи АГ и ожирения является активация симпатической нервной системы (СНС). В исследовании Health, Aging, and Body Composition Study АГ была тесно связана с наличием висцерального ожирения, при этом ассоциация была сильной даже у лиц с низкой общей долей жира в организме [5]. В исследовании Framingham Heart Study Multidetector Computed Tomography Study были получены аналогичные дан-

ные. У мужчин систолическое артериальное давление (АД) (САД) увеличивалось на 3,3 мм рт.ст. на каждое стандартное отклонение увеличения объема висцеральной жировой ткани и на 2,0 мм рт.ст. для каждого стандартного отклонения увеличения объема подкожной жировой клетчатки [6]. При висцеральном типе ожирения в абсолютном большинстве случаев развивается гиперинсулинемия (ГИ), инсулинорезистентность (ИР) и другие метаболические нарушения [7]. Инсулин является мощным фактором, стимулирующим клеточный рост и клеточную пролиферацию, что было продемонстрировано в исследовании на культурах гладкомышечных клеток артерий человека и приматов [8]. ГИ, вызывая пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, суживает их просвет, что приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления. Инсулин способен повышать реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, таким образом, задерживая жидкость и способствуя развитию гиперволемии, а также повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов и их спазму [9]. Но еще более важно то, что инсулин активизирует СНС, проникая в перивентрикулярную область гипоталамуса и увеличивая скорость передачи возбуждающих импульсов на симпатические ядра спинного мозга.

Последствия симпатической гиперактивации многочисленны и включают сердечно-сосудистые, почечные и метаболические эффекты [10-12]. Состояние хронической симпатической активации связано с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного объема и общего периферического сосудистого сопротивления, что сопровождается структурными изменениями в сердце и сосудах [10, 13], способствуя развитию основных осложнений АГ, таких как аритмия, гипертрофия левого желудочка [10-14]. Кроме того, избыточная активность СНС связана с нарушением в системе гомеостаза, острая активация СНС приводит к гиперкоагуляции за счет повышенной агрегационной способности тромбоцитов.

Симпатическая активность, сопровождающая АГ, является одним из патофизиологических механизмов развития сердечной недостаточности и отвечает за начало и развитие заболевания [15-17]. Повышенная активность СНС при хронической сердечной недо-

¹ Fryar CD, Carroll MD, Afful J. Prevalence of overweight, obesity, and severe obesity among adults aged 20 and over: United States, 1960-1962 through 2017-2018. NCHS Health E-Stats, Centers for Disease Control and Prevention. 2020.

статочности приводит к десенсibilизации β -адренергических рецепторов миокарда, оказывая неблагоприятные эффекты на процессы возбуждения и сокращения миокарда и фиброз [15, 18].

Эффекты активации СНС опосредуются адренергическими нейромедиаторами (норадреналином, адреналином и дофамином), обладающими сосудосуживающими свойствами [19]. Было показано, что избыток норадреналина у пациентов с высоким АД наблюдается в основном в сердце и почках, которые непосредственно участвуют в контроле АД [19]. Высвобождение этих адренергических нейротрансмиттеров неблагоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему и метаболизм, путем вовлечения органов, участвующих в контроле гомеостаза, таких как сердце, почки, вены и артериолы.

Что касается метаболических эффектов, адренергические нейротрансмиттеры влияют на различные органы и ткани: на жировые клетки, усиливая липолиз и приводя к увеличению выделения жирных кислот, на печень, увеличивая глюконеогенез, на β -клетки поджелудочной железы, снижая секрецию инсулина. И наоборот, свободные жирные кислоты могут усиливать симпатическую активность [20]. Если симпатическая активность повышена длительно — это может привести к развитию ИР и СД, повышающих риск сердечно-сосудистых заболеваний. Роль подавления симпатической активности в профилактике метаболических нарушений и связанных с ними неблагоприятных исходов требует проведения рандомизированных контролируемых исследований [16, 17, 21–27].

В отличие от повышенной симпатической активности, парасимпатическая активность снижена у пациентов с АГ, что приводит к дисбалансу симпатической и парасимпатической систем² [28, 29]. Более высокая распространенность АГ наблюдается у пациентов со сниженным парасимпатическим контролем. Более того, существует связь между таким дисбалансом, профилем АД и риском развития сердечно-сосудистых осложнений [30].

Увеличение симпатической активности приводит к набору массы тела. Действительно, СНС играет важную роль в управлении энергией, расходы в ответ на определенные физиологические стимулы (например, изменение энергетических состояний, потребление пищи, ГИ и воздействие холода) посредством регуляции скорости метаболизма в покое и усиления термогенеза возрастают [31, 32]. Тем не менее ожирение связано с увеличением активности СНС, которая рассматривается как компенсаторный механизм для увеличения расходов энергии, что по-

зволяет восстановить энергетический баланс [33]. В частности, симпатическая активность тесно коррелирует с висцеральным ожирением [34]. Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что у лиц с ожирением симпатический ответ значительно снижен по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Исследования показывают, что у лиц с ожирением значительно менее выражен постпрандиальный термогенез (ответ на прием пищи богатой углеводами или пероральной глюкозы), несмотря на более высокий инсулиновый ответ [35–37]. У лиц с ожирением менее выражен гемодинамический ответ на изометрические или гетерометрические упражнения [38], а также сосудосуживающий ответ на симпатическую активацию во время глубокого вдоха [39].

Низкий симпатический ответ и симпатический резерв могут способствовать увеличению веса и усугублению ИР с последующей ГИ, создавая таким образом замкнутый порочный круг: увеличение веса — ИР — симпатическая активация со сниженным ответом — увеличение веса и т.д.

Увеличение секреции лептина адипоцитами белого жира у пациентов с ожирением также способствует дисфункции СНС и системной резистентности к инсулину [40, 41]. Лептин важный регулятор накопления жира, потребления пищи, нейроэндокринных взаимодействий и метаболизма, однако его избыток ведет к хронической симпатической активации с вовлечением сердечно-сосудистой системы, почек и кровеносных сосудов [42, 43]. Лептин играет ключевую роль в регулировании энергетических расходов через активацию СНС путем воздействия на дугообразное ядро для активации соответствующих сигнальных путей [44]. Нарушение секреции адипонектина у пациентов с ожирением также приводит к активации СНС и стимулированию резистентности к инсулину [41].

Результаты исследования деятельности животных и человека показывают, что центральная симпатическая гиперактивация участвует в развитии осложнений МС [31]. У взрослых с ожирением были обнаружены повышенные уровни норадреналина и его метаболитов в моче по сравнению с лицами с нормальной массой тела [45, 46]. Кроме того, у взрослых с ожирением наблюдается увеличение симпатической активности в скелетных мышцах в покое [47–49]. Ожирение также связано с повышенной симпатической импульсацией к различным органам и тканям, в частности почкам, приводящей к сужению сосудов и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [43]. Одной из причин этого является лептинорезистентность и гиперлептинемия, наблюдающаяся у лиц с избыточным накоплением жировой ткани [43].

Высокая активность СНС определяет особенности течения АГ у женщин в перименопаузе — преимуще-

² Diabetes in Cardiovascular Disease: a companion to Braunwald's Heart Disease. 1st edition. <https://www.elsevier.com/books/diabetes-in-cardio-vascular-disease-a-companion-to-braunwalds-heart-disease/mcguire/978-1-4557-5418-2>.

пещественное повышение САД, более высокие уровни пульсового АД, ЧСС, сердечного индекса и вариабельности АД. Повышенная реактивность сосудов на норадреналин вызывает чрезмерный рост АД в ответ на психоэмоциональный стресс, а нарушение регуляции выброса катехоламинов определяет высокую вариабельность АД в течение суток [50]. С наступлением менопаузы отмечается стремительное снижение секреции эстрогенов, в то время как секреция андрогенов снижается более медленно и плавно. Таким образом, наступает относительная гиперандрогения. Это, в свою очередь, вызывает развитие андрогенного ожирения и перераспределение жировой ткани с глутеофemorального (свойственного женщинам в пременопаузе) на абдоминальный (висцеральный). Прогрессированию висцерального ожирения способствует также снижение уровня соматотропного гормона, являющееся следствием дефицита эстрогенов, что в дальнейшем приводит к формированию ИР, компенсаторной ГИ и активации СНС.

Существуют доказательства того, что снижение массы тела на фоне изменения образа жизни может улучшить липидный профиль, метаболизм глюкозы, чувствительность к инсулину и привести к снижению САД и диастолического АД (ДАД) [27]. Исследования также демонстрируют, что в ходе некоторых специализированных диет снижается симпатическая активность, повышается барорецепторная чувствительность и чувствительность к инсулину [27]. Тем не менее для пациентов с АГ и ожирением одних диетических программ бывает недостаточно для контроля АД, поэтому, как правило, применяются различные фармакологические стратегии.

Еще одна крайне актуальная на сегодняшний момент клиническая ситуация — стресс и АГ. Психоэмоциональный стресс является защитно-приспособительной реакцией, мобилизующей организм на преодоление разнообразных угрожающих нарушением жизнедеятельности препятствий, при возникновении многих конфликтных ситуаций, в которых субъект ограничен в возможностях удовлетворения своих основных жизненно важных биологических и социальных потребностей. Принято считать, что стресс — это любые раздражители (физические, социальные и психологические). Хронический стресс, который является одним из составляющих синдрома ожирения, служит не только триггером, приводящим к поведенческим нарушениям, перееданию, злоупотреблению алкоголем, кофеином, что сопровождается высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, но и сам напрямую приводит к срыву различных физиологических систем, в т.ч. через активацию СНС [51]. Казалось бы стресс — очевидный фактор риска хронической активации СНС и соответственно фактор риска АГ. Однако до сих пор нет единого мнения относительно взаимосвязи

стресса и АГ. В ответ на острое воздействие стрессовых факторов происходит немедленная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadреналовой системы, что обеспечивает поддержание гомеостаза и является необходимым защитным механизмом. Острый психологический стресс приводит к возрастанию уровней кортиколиберина, кортизола и провоспалительных цитокинов. Все эти факторы в совокупности приводят к развитию дисфункции эндотелия, снижению вазодилатации в ответ на химические и механические стимулы, ослаблению вазопротекции, уменьшению перфузии и развитию ишемии [52]. Однако при (часто) повторяющихся стрессах со временем происходит потенциация синаптической передачи — изменение силы синапса (величины трансмембранного потенциала) в ответ на активацию постсинаптических рецепторов. Повторное воздействие стрессоров приводит к перепрограммированию центральной нейронной сети, увеличивая ответ на стрессоры, что сопровождается более выраженной вазоконстрикцией, увеличением объема циркулирующей крови и функциональными нарушениями работы сердечно-сосудистой системы, которые в последующем приводят к развитию АГ и увеличению сердечно-сосудистого риска.

С 2018г Европейскими и национальными рекомендациями "По диагностике и лечению артериальной гипертензии" подход к выбору антигипертензивных препаратов унифицирован, абсолютному большинству пациентов с АГ рекомендована стартовая комбинированная терапия, основой которой являются блокаторы РААС. В качестве препаратов второго ряда рекомендованы блокаторы кальциевых каналов (БКК) или диуретики. Преимуществом должны пользоваться БКК дигидропиридинового ряда пролонгированного действия, их антигипертензивная эффективность довольно высока, и они не оказывают влияния на метаболические параметры. Но необходимо помнить, что прием БКК может сопровождаться появлением или усилением отеков на нижних конечностях, что особенно актуально у больных с ожирением. Без применения диуретиков иногда сложно достичь целевых уровней АД, однако их негативные эффекты у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями хорошо известны. Для лечения АГ у больных с МС предпочтение должно отдаваться метаболически нейтральным тиазидоподобным диуретикам — индапамиду, а также малым дозам гидрохлортиазида (12,5–25 мг). Кроме того, прием диуретиков ограничен у больных с гиперурикемией и абсолютно противопоказан больным с подагрой.

Согласно текущим рекомендациям, β-блокаторы не являются препаратами выбора у больных неосложненной АГ. Вместе с тем механизмы, лежащие в основе антигипертензивного эффекта этого класса препаратов (снижение активности СНС и ренина),

кажутся привлекательными для пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями. Показано, что β -блокаторы снижают риск инсульта по сравнению с плацебо у больных АГ [53], но также было показано, что они уступают блокаторам рецепторов к ангиотензину и антигипертензивной терапии, основанной на применении БКК в снижении количества жестких конечных точек в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [54, 55]. Важно, что β -блокаторы предотвратили статистически значимо меньше событий, чем другие классы препаратов в данном исследовании в подгруппе пациентов с ожирением [55, 56]. Недостатки β -блокаторов могут включать увеличение веса (3–4 кг при длительном использовании), повышение риска СД 2 типа, увеличение липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [53, 57], β -блокаторы также снижают толерантность к физическим нагрузкам и могут вызывать эректильную дисфункцию. Эти побочные эффекты отчасти могут быть нивелированы применением высокоселективных β -блокаторов и β -блокаторов с дополнительными эффектами (небиволол и карведилол). В связи с тем, что β -блокаторы имеют меньшую доказательную базу по сравнению с другими классами препаратов и обладают метаболическими и другими побочными эффектами, которые особенно нежелательны при ожирении, этот класс не должен использоваться в качестве терапии первой линии [58, 59].

Таким образом, выбор антигипертензивных препаратов, влияющих на один из центральных механизмов повышения АД у больных с ожирением и метаболическими нарушениями (гиперактивация СНС), весьма ограничен. Учитывая это, селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, и в частности моксонидин, могут быть препаратами выбора для проведения комбинированной терапии у этой категории больных. Имидазолиновые рецепторы находятся в двух важнейших органах регуляции АД — в головном мозге и почках. Они расположены в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга и в проксимальных канальцах почек. Доказана связь между активностью баро- и хеморецепторов каротидного синуса и аорты и I_1 -рецепторами. В норме при повышении АД возбуждение барорецепторов через воздействие на имидазолиновые рецепторы приводит к снижению симпатической активности, уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, снижению АД. При ожирении и МС активность имидазолиновых рецепторов снижена. Считается, что рецептор I_1 может принадлежать семейству нейроцитокининовых рецепторов, поскольку его сигнальные пути аналогичны путям интерлейкинов [60]. Рецепторы I_1 также локализованы на плазматической мембране нейронов мозгового слоя над-

почечников, почечного эпителия, островков поджелудочной железы, тромбоцитов и простаты [60, 61]. В соответствии с этим эффекты моксонидина могут включать усиление экскреции натрия, улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину [62] и толерантности к глюкозе, защиту органов-мишеней (почек, сердца, сосудов) [63]. Было показано, что моксонидин уменьшает прогрессирование почечной недостаточности, уменьшение выраженности гипертрофии левого желудочка и улучшение эндотелиальной функции у больных АГ [63, 64]. Кроме того, имидазолиновые I_1 -рецепторы расположены на мембранах адипоцитов, стимуляция которых приводит к усилению липолиза.

Клинические исследования показывают высокую антигипертензивную эффективность моксонидина, который снижает САД в среднем на 20–30 мм рт.ст. и ДАД на 10–20 мм рт.ст. Антигипертензивная эффективность моксонидина сопоставима с основными классами препаратов [65–69].

В литературе имеется большое количество данных, свидетельствующих о позитивном влиянии моксонидина на чувствительность к инсулину. Данные о влиянии моксонидина и метформина на гликемический контроль у пациентов с избыточной массой тела, АГ 1 степени, резистентностью к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе или СД 2 типа, контролируемым диетой, были продемонстрированы в исследовании ALMAZ [70]. Исследование было проспективным, открытым, многоцентровым, в параллельных группах (PROBE-дизайн). Основной целью исследования была оценка влияния моксонидина и метформина на "площадь под кривой" инсулина при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) после 16 нед. лечения в сравнении с исходными данными. На фоне назначения моксонидина (0,2 мг 2 раза/сут.) отмечено уменьшение "площади под кривой" инсулина на 16,2% ($p=0,0523$). Улучшение чувствительности к инсулину в группе, получавшей моксонидин, было более выражено у больных с исходной ЧСС >80 уд./мин. Эти данные свидетельствуют о том, что влияние моксонидина на уровни инсулина плазмы и чувствительность к инсулину может быть более выраженным у лиц с признаками повышенной активности СНС. В то время как назначение метформина (500 мг 2 раза/сут.) сопровождалось некоторым увеличением этого показателя. Изменения в уровне глюкозы на фоне лечения были различными в группе моксонидина и метформина, разница между группами была статистически достоверной и равнялась 0,35 ммоль/л в пользу метформина. Концентрация инсулина в плазме крови при проведении ПГТТ на фоне лечения моксонидином достоверно снижалась через 2 ч после нагрузки глюкозой, через 1 и 3 ч это снижение было недостоверным. Назначение метформина вовсе не влияло на

уровни инсулина при выполнении ПГТТ. Индекс чувствительности к инсулину достоверно увеличился как при лечении моксонидином, так и при назначении метформина, что указывало на то, что оба препарата достоверно снижают ИР. По-видимому, моксонидин уменьшает ИР путём снижения уровня инсулина в плазме крови, но очень мало влияет на уровень глюкозы, в то время как метформин снижает уровни глюкозы. Уровень гликированного гемоглобина исходно, как уже упоминалось, был сходным в обеих группах. В группе моксонидина на фоне лечения его уровень достоверно не менялся, в то время как применение метформина привело к достоверному снижению гликированного гемоглобина до $6,05 \pm 0,62\%$. Достоверных изменений показателей липидного спектра на фоне применения как моксонидина, так и метформина обнаружено не было. ИМТ достоверно снижался как при назначении моксонидина (с $33,6 \pm 4,7$ до $33,0 \pm 4,42$ кг/м²), так и на фоне лечения метформином (с $34,3 \pm 6,24$ до $33,3 \pm 5,7$ кг/м²). При этом более выраженное снижение данного показателя отмечено при назначении последнего. Это было первое исследование, показавшее сопоставимое влияние на инсулиночувствительность антигипертензивного и сахароснижающего препарата.

В исследовании Sanjuliani AF, et al. с параллельными группами, рандомизированными на прием моксонидина и амлодипина (препарат сравнения), участвовало 40 человек с ожирением и АГ [71]. Эффективный контроль АД был достигнут у 58% в группе моксонидина и 52% в группе амлодипина. Через 24 нед. терапии моксонидином, назначавшимся в дозе 0,4 мг/сут., с подбором средней дозы до 0,6 мг/сут., уровни адреналина и норадреналина в артериальной крови достоверно снизились на 22,5% и 20,4%, соответственно. Также наблюдалось достоверное снижение уровня норадреналина в венозной крови в ортостазе. Терапия амлодипином не сопровождалась достоверными изменениями концентрации катехоламинов. Помимо этого, на фоне лечения моксонидином улучшалась чувствительность к инсулину. Концентрация иммунореактивного инсулина натощак снизилась на 23%, через 120 мин после нагрузки глюкозой на 45,6% (с $139,7 \pm 31,2$ до $76,0 \pm 15,2$ Ед/мл), индекс ИР по модели НОМА — на 18%. Через 6 мес. терапии только моксонидин (в отличие от группы амлодипина) достоверно снижал уровни лептина в плазме до 22,6 пг/мл при исходной концентрации 27,2 пг/мл (на 16,9%). Важно отметить, что у пациентов с эффективным контролем АД на фоне терапии моксонидином концентрации иммунореактивного инсулина и лептина в плазме крови достоверно снижались в большей степени, в отличие от пациентов с неэффективным контролем АД.

Антигипертензивная эффективность моксонидина сопоставима с таковой у ингибиторов ангио-

тензинпревращающего фермента, диуретиков, β -адреноблокаторов и антагонистов кальция. Соотношение Т/Р, характеризующее продолжительность антигипертензивного эффекта и, следовательно, возможность назначения препарата 1 раз в сутки, у моксонидина составляет 70% [69].

В сравнительном исследовании антигипертензивной эффективности моксонидина и телмисарта (блокатора ренин-ангиотензина, активирующего рецепторы PPAR- γ), влияния этих препаратов на ИР и показатели липидов установлено, что оба препарата значимо снижали АД. На фоне моксонидина (Физиотенз) в дозе 0,3 мг/сут. целевой уровень АД был достигнут у 80% больных, а на фоне лечения телмисартаном в дозе 40 мг/сут. — у 67%. На фоне лечения моксонидином и телмисартаном отмечены благоприятные изменения метаболизма — снижались индекс ИР, концентрация глюкозы и инсулина плазмы натощак, а терапия моксонидином сопровождалась также снижением уровня триглицеридов плазмы [72].

В исследовании Бахшалиева А. В. и др. изучалась эффективность и переносимость моксонидина в сочетании с менопаузальной гормональной терапией (МГТ) 17- β -эстрадиолом и дидрогестероном, у женщин с АГ в постменопаузе [73]. Были обследованы 68 женщин с эссенциальной АГ 1-2 степени и климактерическим синдромом. Больные были рандомизированы на 2 группы для приема моксонидина (группа I) и для приема моксонидина в сочетании с МГТ (группа II). В ходе исследования измеряли офисное АД, проводили эхокардиографию, регистрировали показатели липидного спектра и коагулограммы (фибриноген, протромбиновый индекс, тромбиновое время), определяли качество жизни с помощью модифицированного менопаузального индекса. Хорошая переносимость терапии и уменьшение менопаузального индекса были отмечены в обеих группах. На фоне лечения моксонидином в режиме монотерапии выявлено достоверное снижение САД и ДАД к 3 мес. ($p < 0,005$), уменьшение выраженности проявлений климактерического синдрома (частота приливов, вестибулопатий, головных болей) к 6 мес. терапии. Вместе с тем сочетание моксонидина с МГТ привело к статистически значимо более выраженному ($p < 0,005$) улучшению показателей липидного обмена и гемостаза по сравнению с монотерапией моксонидином. Таким образом, моксонидин является эффективным препаратом для лечения женщин с АГ в постменопаузе. МГТ способствует увеличению антигипертензивного эффекта моксонидина и улучшению показателей липидного обмена и гемостаза.

Исследование КОМПАС было посвящено оценке влияния терапии моксонидином на показатели костного метаболизма и плотность костной ткани у пациенток с АГ и остеопенией в период пост-

менопаузы [74]. В рандомизированное открытое клиническое исследование было включено 114 пациенток с АГ в период постменопаузы. Всем участницам исследования были выполнены оценка костного метаболизма и минеральной плотности кости, а также определение активности теломеразы (АТ). Пациенток разделили на 2 группы (терапия моксонидином и терапия бисопрололом) методом простых конвертов. Через 12 мес. терапии в обеих группах выявлено положительное влияние моксонидина и бисопролола на течение АГ, как в качестве монотерапии, так и в составе комбинации (в сочетании с периндоприлом): снижение САД и ДАД в группе терапии моксонидином составило 13,6% и 12,8%, соответственно, а в группе терапии бисопрололом — 13,7% и 15%. У большинства пациенток в группе терапии моксонидином в сравнении с группой терапии бисопрололом отмечалась нормализация массы тела (23,4% и 17,4%, соответственно, $p=0,043$), динамика массы тела в группе терапии моксонидином составила 2,0%. На фоне терапии моксонидином выявлено усиление процессов костеобразования в виде увеличения уровня маркеров остеокальцина и остеопротегерина и статистически значимое повышение АТ, в то время как у женщин, принимавших бисопролол, не выявлены динамические изменения показателей костного метаболизма, а также отмечалась тенденция к снижению минеральной плотности кости и достоверное снижение АТ. Выявленный возможный плеiotропный эффект моксонидина в отношении костного метаболизма и АТ позволяет использовать препарат для снижения риска развития и/или прогрессирования остеопении и остеопороза у пациенток с АГ в постменопаузе.

Моксонидин является препаратом центрального действия, который оказывает дополнительные метаболические эффекты. Однако до конца не известно опосредованы ли его эффекты нейромедиаторами, в частности нейропептидом Y в периферической нервной системе или исключительно регуляцией симпатического тонуса. Одно из недавних исследований было посвящено оценке влияния моксонидина на сывороточный нейропептид Y у людей. 90 человек с АГ 1-2 степени рандомизировали по возрасту, полу и ИМТ как нормальный вес ($n=30$), избыточный вес ($n=30$) и ожирение ($n=30$). Моксонидин назначали в терапевтических дозах до 0,6 мг ежедневно в течение 12 нед. и регистрировали антропометрические, клинические и биохимические параметры. Во всех трех группах было показано снижение САД и ДАД, ЧСС. После лечения ИМТ уровень катехоламинов и метаболитов катехоламинов в суточной моче, а также общего холестерина в сыворотке крови были снижены. Самое главное, было обнаружено снижение уровней нейропептида Y в сыворотке во всех исследовательских группах, причем наибольшее среднее

снижение выявлено в группе участников с ожирением и избыточным весом по сравнению с лицами с нормальным весом. Таким образом, моксонидин приводит к улучшению кардиометаболических параметров, а также к снижению уровня нейропептида Y в сыворотке, что представляет собой мощный фактор против АГ, связанной с ожирением. Его участие в регулировании энергетического баланса требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, ожирение увеличивает АД с помощью нескольких механизмов, включая симпатическую гиперактивацию, повышение активности РААС, задержку натрия и жидкости. Гиперлептинемия в сочетании с селективной устойчивостью к лептину также играет важную роль. Это имеет клиническое значение для лечения АГ у лиц с ожирением и метаболическими нарушениями. На данный момент не существует конкретного класса антигипертензивных препаратов, который имеет лучшую эффективность у данной категории пациентов. Блокаторы РААС, по-видимому, могут предотвращать больше сердечно-сосудистых событий у пациентов с ожирением и МС. В то же время β -адреноблокаторы имеют больше побочных эффектов и меньшую доказательную базу в отношении жестких конечных точек. Одновременно с фармакотерапией всем пациентам необходимо рекомендовать снижение веса, которое направлено на основные патогенетические механизмы формирования АГ у данной категории пациентов, часто это помогает снизить уровень АД, а у молодых пациентов вовсе избежать антигипертензивной терапии. Важно отметить, что потеря веса, по-видимому, снижает симпатическую активацию при ожирении. Вмешательство в образ жизни должно оставаться краеугольным камнем лечения, однако выполнение рекомендаций является трудным для пациента, как правило, эффекты его невелики и уменьшаются с течением времени. Около 80% пациентов не достигают значимой потери веса через 1 год с использованием модификации образа жизни. Значительно лучшие результаты можно получить с использованием фармакотерапии ожирения или применением бариатрической хирургии, однако и эти методы имеют свои ограничения. Кроме того, хронические стрессовые ситуации усугубляют гиперактивацию СНС, способствуя набору веса и утяжеляя течение АГ. В связи с этим выбор антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями является крайне актуальной и сложной задачей. Достижение целевых уровней у этой категории пациентов затруднено в связи с частой рефрактерностью к проводимой терапии, а также ограничением использования некоторых антигипертензивных препаратов. Использование комбинации средств,

обладающих выраженными антигипертензивными свойствами и одновременно обладающими возможностями положительно влиять на метаболический профиль, может помочь в решении этой задачи.

Комбинация блокаторов РААС и агонистов имидазолиновых рецепторов соответствуют всем этим требованиям, при этом влияя на основные патогенетические механизмы формирования АГ у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями. Уменьшение гиперактивации СНС с помощью моксонидина сопровождается многочисленными позитивными гемодинамическими и метаболическими эффектами: снижением уровня АД, ЧСС, общего периферического сосудистого сопротивления, улучшением состояния сердца и сосудов. Метаболические эффекты подавления активности СНС выражаются в снижении глюконеогенеза, ИР, липолиза с выделением свободных жирных кислот. Кроме того, современные исследования показывают возмож-

ность моксонидина влиять на уровень нейромедиаторов, в частности нейропептида Y в периферической нервной системе, который отвечает не только за повышение АД, но также участвует в регуляции энергетического баланса. Использование моксонидина в комбинированной терапии пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, в т.ч. с менопаузальным МС, а также с физиологическим снижением уровня эстрогенов значительно улучшает эффективность антигипертензивной терапии, повышает вероятность достижения целевых уровней АД, а воздействие на метаболические процессы сопровождается улучшением прогноза у данной категории больных, как в отношении СД 2 типа, так и в отношении сердечно-сосудистых исходов.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res.* 2012;35(1):4-16.
- Anari R, Amani R, Latifi SM, et al. Association of obesity with hypertension and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus subjects. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(1):37-41. doi:10.1016/j.dsx.2016.07.004.
- Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011;377(9771):1085-95. doi:10.1016/S0140-6736(11)60105-0.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002;162(16):1867-72.
- Bazzocchi A, Diano D, Ponti F, et al. Health and ageing: a cross-sectional study of body composition. *Clin Nutr.* 2013;32(4):569-78. doi:10.1016/j.clnu.2012.10.004.
- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116:39-48.
- Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Regional distribution of body fat, plasma insulin, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis.* 1990;10:497-511.
- Stout RW, Beierman EI, Ross R. The effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res.* 1975;36:319-27.
- Kopf D, Muhlen I, Kroning G, et al. Insulin sensitivity and sodium excretion in normotensive offspring and hypertensive patients. *Metabolism.* 2001;50(8):929-35.
- Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertens Dallas Tex.* 1979;2009(54):690-7.
- Cosson E, Valensi P, Laude D, et al. Arterial stiffness and the autonomic nervous system during the development of Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes Metab.* 2009;35:364-70.
- Cosson E, Herisse M, Laude D, et al. Aortic stiffness and pulse pressure amplification in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H2506-2512.
- Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res.* 2015;116:976-90.
- Manolis AJ, Poulimenos LE, Kallistratos MS, et al. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12:4-15.
- Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens.* 2000;13:99S-105S.
- Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res.* 2014;114:1804-14.
- Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33:1058-66.
- Tripodiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1747-62.
- Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens JASH.* 2016;10:457-66.
- Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, et al. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:26.
- Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol.* 2014;4:177-97.
- Yahagi N. Hepatic control of energy metabolism via the autonomic nervous system. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24:14-8.
- Carnagari R, Matthews VB, Herat LY, et al. Autonomic regulation of glucose homeostasis: a specific role for sympathetic nervous system activation. *Curr Diabetes Rep.* 2018;18:107.
- Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens.* 2000;13:112S-122S.
- Morton GJ, Muta K, Kaiyala KJ, et al. Evidence that the sympathetic nervous system elicits rapid, coordinated, and reciprocal adjustments of insulin secretion and insulin sensitivity during cold exposure. *Diabetes.* 2017;66:823-34.
- Schumann U, Jenkinson CP, Alt A, et al. Sympathetic nervous system activity and antilipolytic response to iv-glucose load in subcutaneous adipose tissue of obese and obese type 2 diabetic subjects. *PLoS ONE.* 2017;12:e0173803.
- Straznicki NE, Grima MT, Sari CI, et al. Reduction in peripheral vascular resistance predicts improvement in insulin clearance following weight loss. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:113.
- Edwards KM, Wilson KL, Sadja J, et al. Effects on blood pressure and autonomic nervous system function of a 12-week exercise or exercise plus DASH-diet intervention in individuals with elevated blood pressure. *Acta Physiol Oxf Engl.* 2011;203:343-50.
- Goit RK, Ansari AH. Reduced parasympathetic tone in newly diagnosed essential hypertension. *Indian Heart J.* 2016;68:153-7.
- Ayad F, Belhadj M, Pariés J, et al. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2010;27:804-11.
- Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res.* 2015;2015:341583.
- Chapelot D, Charlot K. Physiology of energy homeostasis: models, actors, challenges and the glucostatic loop. *Metabolism.* 2019;92:11-25.
- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2000;36:538-42.
- Lindmark S, Lönn L, Wiklund U, et al. Dysregulation of the autonomic nervous system can be a link between visceral adiposity and insulin resistance. *Obes Res.* 2005;13:717-28.
- Tentolouris N, Tsigos C, Perea D, et al. Differential effects of high-fat and high-carbohydrate isoenergetic meals on cardiac autonomic nervous system activity in lean and obese women. *Metabolism.* 2003;52:1426-32.
- Nagai N, Sakane N, Hamada T, et al. The effect of a highcarbohydrate meal on postprandial thermogenesis and sympathetic nervous system activity in boys with a recent onset of obesity. *Metabolism.* 2005;54:430-8.
- Straznicki NE, Lambert GW, Masuo K, et al. Blunted sympathetic neural response to oral glucose in obese subjects with the insulin-resistant metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:27-36.
- Valensi P, Ngoc PB, Idriss S, et al. Haemodynamic response to an isometric exercise test in obese patients: Influence of autonomic dysfunction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:543-9.

39. Valensi P, Smagghue O, Pariès J, et al. Impairment of skin vasoconstrictive response to sympathetic activation in obese patients: Influence of rheological disorders. *Metabolism*. 2000;49:600-6.
40. Coats AJS, Cruickshank JM. Hypertensive subjects with type-2 diabetes, the sympathetic nervous system, and treatment implications. *Int J Cardiol*. 2014;174:702-9.
41. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:364-76.
42. Ma D, Feitosa MF, Wilk JB, et al. Leptin is associated with blood pressure and hypertension in women from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Hypertens Dallas Tex*. 1979;2009(53):473-9.
43. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension. *Curr Obes Rep*. 2016;5:397-404.
44. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, et al. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Front Physiol*. 2017;8:665.
45. Vaz M, Jennings G, Turner A, et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation*. 1997;96:3423-9.
46. Lee ZS, Critchley JA, Tomlinson B, et al. Urinary epinephrine and norepinephrine interrelations with obesity, insulin, and the metabolic syndrome in Hong Kong Chinese. *Metabolism*. 2001;50:135-43.
47. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertens Dallas Tex*. 1979;1995;25:560-3.
48. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, et al. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens*. 2004;22:2363-9.
49. Straznicki NE, Lambert EA, Lambert GW, et al. Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):5998-6005. doi:10.1210/jc.2005-0961.
50. Maas AH, Franke HR. Women's health in menopause with a focus on hypertension. *Neth Heart J*. 2009;17(2):68-72. doi:10.1007/BF03086220.
51. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(6):360-70. doi:10.1038/nrcardio.2012.45.
52. Poitras VJ, Pyke KE. The impact of acute stress on vascular endothelial function: Evidence, mechanisms and importance. *Int J Psychophysiol*. 2013;88(2):124-35.
53. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli F. A meta-analysis of 94492 patients with hypertension treated with beta-blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2007;100:1254-62.
54. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
55. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood-Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
56. Simone G, Wachtell K, Palmieri V, et al. Body build and risk of cardiovascular events in hypertension and left ventricular hypertrophy: the LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) Study. *Circulation*. 2005;111:1924-31.
57. UKPDS. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317:713-20.
58. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2227-36.
59. Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, et al. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mid-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press Suppl*. 2003;2:35-40.
60. Ernsberger P. The 11-imidazoline receptor and its cellular signaling pathways. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;881:35-53.
61. Ernsberger P, Graves ME, Graf LM, et al. 11-imidazoline receptors. Definition, characterization, distribution, and transmembrane signaling. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;763:22-42.
62. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens Suppl*. 1999;17:S29-35.
63. Fenton C, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Moxonidine: a review of its use in essential hypertension. *Drugs*. 2006;66:477-96.
64. Edwards LP, Brown-Bryan TA, McLean L, Ernsberger P. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:199-208.
65. Prichard BNC, Simmons R, Rooks MJ, et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20:45-9.
66. Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20:42-4.
67. Lotti G, Gianrossi R. Moxonidine vs. captopril in minor to intermediate hypertension. Double-blind study of effectiveness and tolerance. *Fortschr. Med*. 1993;111(27):429-32.
68. Kraft K, Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24 Suppl. 1:S29-S33.
69. Küppers HE, Jäger BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens*. 1997;15(1):93-7.
70. Results of the ALMAZ study: for the first time, moxonidine has been shown to increase insulin sensitivity in patients with hypertension and obesity. *Obesity and metabolism*. 2006;3(1):50-1. (In Russ.) Результаты исследования ALMAZ: впервые показано, что моксонидин повышает чувствительность к инсулину у больных артериальной гипертензией с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2006;3(1):50-1. doi:10.14341/2071-8713-4943.
71. Sanjuliani AF, Francischetti EA, Genelhu de Abreu V, et al. Effects of Moxonidine on the Sympathetic Nervous System, Blood Pressure, Plasma Renin Activity, Plasma Aldosterone, Leptin, and Metabolic Profile in Obese Hypertensive Patients. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 2004;7(1-4):19-25.
72. Rai J, Sandhu PS. A comparative study of the effect of moxonidine and telmisartan on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients. *J Drug Delivery Ther*. 2015;5(4):9-13.
73. Bakhshaliev AB, Sabzalieva GM, Jahangirov TS. Optimization of hypertension therapy in postmenopausal women using an imidazoline receptor agonist — moxonidine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(1):37-44. (In Russ.) Бахшалиев А.Б., Сабзалиева Г.М., Джахангиров Т.Ш. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(1):37-44.
74. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Bazaeva EV, et al. New possibilities of using moxonidine in blood pressure control in patients with osteopenia. *Cardiologia*. 2018;58(S7):36-45. (In Russ.) Дудинская Е.Н., Ткачёва О.Н., Базаева Е.В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. *Кардиология*. 2018;58(S7):36-45. doi:10.18087/cardio.2508.