DOI: 10.18087/cardio.2508

Дудинская Е. Н.[1], Ткачёва О. Н.[1], Базаева Е. В.[1,2],
Шарашкина Н. В.[1], Стражеско И. Д.[3], Котовская Ю. В.[1], Ларина В. Н.[4]
[1] – «РГНКЦ» МЗ РФ, ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16,
[2] – ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
[3] – «МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова», 119192, Москва, Ломоносовский пр-кт, д. 27, корп. 10
[4] – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1,

Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией

Ключевые слова: моксонидин, артериальная гипертония, остеопороз, остеопения, костный метаболизм

Ссылка для цитирования: Дудинская Е. Н., Ткачёва О. Н., Базаева Е. В., Шарашкина Н. В., Стражеско И. Д., Котовская Ю. В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. Кардиология. 2018;58(S7):36–45

Резюме

Цель. Оценка влияния терапии моксонидином на показатели костного метаболизма и плотность костной ткани у пациенток с артериальной гипертензией (АГ) и остеопенией в период постменопаузы. *Материалы и методы.* В рандомизированное открытое клиническое исследование включено 114 пациенток с АГ в период постменопаузы. Всем участницам исследования были выполнены оценка костного метаболизма и минеральной плотности кости, определение активности теломеразы (АТ). Проводилась рандомизация в 2 группы (терапия моксонидином и терапия бисопрололом) методом простых конвертов. Через 12 месяцев терапии проводилось динамическое обследование. *Результаты.* В обеих группах выявлено положительное влияние и моксонидина, и бисопролола на течение АГ при лечении как в качестве монотерапии, так и при комбинированной антигипертензивной терапии: снижение систолического и ДАД в группе терапии моксонидином составило 13,6 и 12,8% соответственно, а в группе терапии бисопрололом – 13,7 и 15% соответственно, достигая при этом нормальных значений. У большинства пациенток в группе терапии моксонидином в сравнении с группой терапии биоспрололом отмечалась нормализация массы тела (23,4 и 17,4% соответственно, p=0,043), дельта массы тела в группе терапии моксонидином составила 1,89%. Выявлено усиление процессов костеобразования в виде увеличения уровня маркеров – остеокальцина и остеопротегерина – и статистически значимое повышение АТ у пациенток, получавших моксонидин, в то время как у женщин, принимавших бисопролол, не выявлены динамические изменения показателей костного метаболизма, а также отмечались тенденция к снижению минеральной плотности кости и достоверное снижение АТ. *Заключение.* Выявленный возможный плейотропный эффект моксонидина на костный метаболизм и АТ позволит снизить риск развития или прогрессирования остеопении и остеопороза у пациенток с АГ в постменопаузе.

Dudinskaya E. N.[1], Tkacheva O.N.[1], Bazaeva E. V.[1,2],
Sharashkina N. V.[1], Strazhesko I. D.[3], Kotovskaya Yu. V.[1], Larina V. N.[4]
[1] – Russian Gerontology Clinical Research Center,
Pirogov Russian National Research Medical University, 1st Leonova str. 16, Moscow 129226,
[2] – National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, Bldg. 3, Moscow 101990, Russia,
[3] – Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center, Lomonosovskii prospect 27-10, Moscow 119192
[4] – Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997,

New possibilities of using moxonidin for blood pressure control in female patients with osteopenia

Keywords: moxonidine, arterial hypertension, osteoporosis, osteopenia, bone metabolism

For citation: Dudinskaya E. N., Tkacheva O.N., Bazaeva E. V., Sharashkina N. V., Strazhesko I. D., Kotovskaya Yu. V. et al. New possibilities of using moxonidin for blood pressure control in female patients with osteopenia. Kardiologiia. 2018;58(S7):36–45

Summary

Objective: To assess the effect of moxonidine on bone metabolism and bone mineral density (BMD) in postmenopausal patients with arterial hypertension (AH) and osteopenia. *Materials and methods:* A randomized, open, clinical trial included 114 postmenopausal patients with AH. All participants were evaluated bone metabolism), BMD, telomerase activity (TA). Randomization was carried out into 2 groups (moxonidine and bisoprolol therapy) using simple envelopes. After 12 months of therapy, a dynamic examination was performed. *Results:* Both groups showed a positive effect of both moxonidine and bisoprolol on hypertension during treatment

both as monotherapy and in the group of patients receiving combined antihypertensive therapy: a decrease in SBP and DBP in the 1st group was 13.6% and 12.8% respectively, and in the 2nd group – 13.7% and 15% respectively, while achieving normal values. In most patients of group 1, normalization of body weight was noted in comparison with group 2 (23.4% and 17.4%, respectively, p = 0.043), delta of body weight in the moxonidine group was –1.89%. The increase in the processes of bone formation in the form of increased markers of OC and Osteoprotegerin and a statistically significant increase in TA in patients receiving moxonidine were revealed, while in women who took bisoprolol there were no dynamic changes in bone metabolism rates, there was a tendency for a decrease in BMD and a significant decrease in AT. *Conclusions*: The detected pleiotropic effect of moxonidine on bone metabolism and replicative cell aging processes will reduce the risk of development or progression of osteopenia and osteoporosis in postmenopausal women with AH.

Известно, что ССЗ, связанные с атеросклерозом, являются основными причинами заболеваемости, инвалидизации и смертности в развитых странах [1–4]. В XX столетии еще одно заболевание получило статус эпидемии, но только «немой» – это остеопороз (ОП) [5].

В настоящее время уже имеется немало данных, свидетельствующих о независимой от возраста взаимосвязи и возможных общих механизмах развития ОП и ССЗ. В исследованиях показано, что снижение минеральной плотности кости (МПК) является независимым ФР атеросклероза коронарных артерий [6] и ассоциировано с более выраженным кальцинозом аорты [7].

С каждым годом появляется все больше информации о значении клеточного старения в развитии старения кости. Одна из основных теорий клеточного старения связана с укорочением теломер. Основной механизм поддержания длины теломер заключается в достраивании теломерных повторов ДНК ферментом теломеразой. Оценка активности теломеразы (АТ) в сочетании с другими показателями позволяет судить о скорости процессов старения в организме. Ускоренное укорочение теломер, снижение АТ происходят под влиянием окислительного стресса, хронического воспаления и всех процессов, с ними связанных, в частности, с инсулинорезистентностью (ИР) [8].

Среди механизмов потери костной ткани при артериальной гипертензии (АГ) большую роль играет активация ренин-ангиотензиновой системы и повышенная потеря кальция с мочой с последующей активацией синтеза паратгормона и резорбцией костной ткани [9, 10].

Заболевания сердечно-сосудистой системы и их осложнения значительно снижают качество жизни и ассоциированы с высокой преждевременной смертностью, поэтому препараты для лечения ССЗ (в частности, АГ) занимают лидирующие позиции по частоте назначения. Длительный опыт применения антигипертензивных препаратов позволил не только хорошо изучить их эффективность, но и выявить дополнительные (плейотропные) эффекты, актуальным из которых является их влияние на костный метаболизм [11]. В некоторых экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирован положительный эффект разных классов сердечно-сосудистых препаратов на количество и качество костной ткани за счет прямого или опосредованного действия на костные клетки [12].

Перспективным является наличие плейотропных эффектов у препаратов, применяемых для лечения основного заболевания. Так, для пациентов с АГ и риском развития ОП оптимальным терапевтическим решением было бы применение антигипертензивного препарата, оказывающего дополнительное противоостеопоретическое действие.

Потенциально таким препаратом может являться моксонидин – агонист имидазолиновых рецепторов I1 типа. Данный препарат вызывает снижение активности симпатической нервной системы, приводит к снижению тонуса сосудодвигательного центра. Изучена способность моксонидина улучшать чувствительность тканей к инсулину, а также его кардиопротективные, нефропротективные и вазопротективные эффекты. В экспериментальных исследованиях показана способность моксонидина замедлять потерю костной массы у лабораторных животных [13]. Результаты пилотного исследования подтвердили ранее полученные экспериментальные данные: показано достоверное снижение активности процессов костной резорбции в виде уменьшения концентрации маркера костной резорбции, а также выявлена тенденция к увеличению МПК на фоне применения моксонидина [14], что служит предпосылкой для дальнейшего изучения влияния моксонидина на плотность костной ткани [15].

Цель исследования – оценка влияния терапии моксонидином в сравнении с терапией бисопрололом на показатели костного метаболизма, плотность костной ткани и АТ у пациенток с АГ и остеопенией в период постменопаузы.

Материалы и методы

В рандомизированное открытое интервенционное сравнительное клиническое исследование включались пациенты, прошедшие амбулаторное обследование в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦПМ») в 2014–2016 гг. Группу исследования составили женщины с эссенциальной АГ [САД ≥140 и <180 мм рт. ст. и ДАД ≥90 и <110 мм мм рт. ст. независимо от получения антигипертензивной терапии (АГТ)]

и остеопенией поясничного отдела позвоночника и/или проксимального отдела бедренной кости [показатели Т-критерия от –1 до –2,5 стандартных отклонений (SD)] в период постменопаузы.

Критерии исключения: АД < 140 и > 180 мм рт. ст., остеопороз, иная клинически значимая патология, способная повлиять на результаты исследования, противопоказания к приему моксонидина и бисопролола, прием лекарственных препаратов, способных повлиять на результаты исследования, вторичные формы АГ, любые воспалительные заболевания, клинически значимые нарушения ритма сердца и проводимости, кардиомиопатии, ХСН II–IV ФК (NYHA), наличие клапанных пороков сердца, хронической печеночной и почечной недостаточности, онкологических заболеваний, беременности, период лактации, отказ от участия в исследовании. Дизайн исследования отражен на рисунке 1.

Всеми пациентками было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦПМ» Минздрава России. Протокол заседания № 03–06/15 от 02.04.2015 г.

После подписания информированного согласия на этапе скрининга всем пациенткам проводилось стандартное клиническое обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, в том числе измерение веса и роста с расчетом ИМТ, измерение ЧСС, САД и ДАД на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). АД измеряли после 10 мин отдыха на правой руке в положении сидя 3 раза через 2 мин, в анализ включали среднее из 3 измерений. АГ, включая впервые выявленную, диагностировали при уровне АД ≥140/90 мм рт. ст., а также при значениях АД <140/90 мм рт. ст. Проводился забор крови для лабораторных анализов [клинический анализ крови для исключения воспалительных процессов, определение уровня паратгормона, клинический и биохимический: креатинин (с расчетом скорости клубочковой фильтрации по MDRD), АСТ, АЛТ, общий кальций, неорганический фосфор, щелочная фосфатаза на биохимическом анализаторе Hitachi 912 стандартными набор] и регистрация ЭКГ.

Для оценки МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью аппарата Prodigy, GE Lunar (DXA) измерялись суммарная МПК поясничного отдела позвоночника (L1-L4), МПК области шейки бедренной кости, МПК трохантера, суммарная МПК бедренной кости. Данные представлены в виде абсолютных величин – г/см^3 и Т-критерия. В соответствии с критериями ВОЗ считается, что у пациенток в постменопаузе имеет место остеопения, если значение Т-критерия находится между –1 и –2,5 SD, остеопороз – когда значение Т-критерия менее –2,5 SD[1].

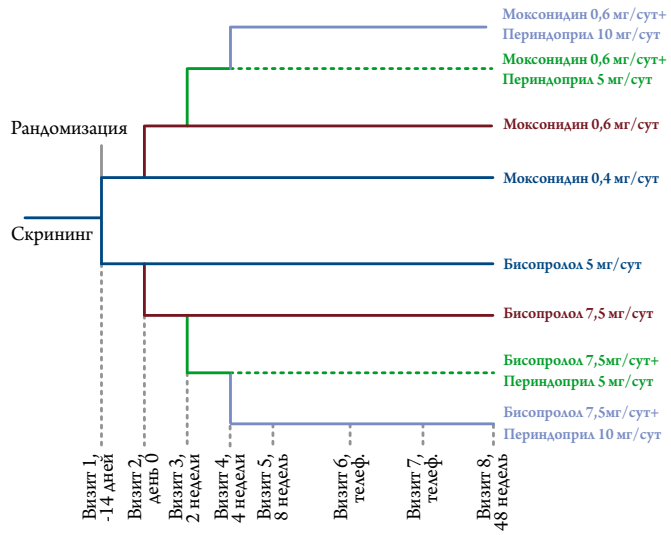


Рис. 1. Общий дизайн исследования

Лица с отклонениями в анализах крови, нарушениями ритма и проводимости сердца по данным электрокардиографии, с нормальными значениями МПК или наличием ОП считались не соответствовавшими критериям включения в исследование.

После получения результатов скринингового обследования, при соответствии пациента критериям отбора, проводился Визит включения (не позднее чем через 14 дней после подписания пациенткой информированного согласия), включающий исследование метаболизма костной ткани: уровней остеокальцина (ОК), С-концевого телопептида коллагена 1 типа (Ctx), остеопротегерина (ОПГ), лиганда рецептора активатора ядерного фактора кβ (RANKL), которые определялись методом электрохемолюминисценции на автоматическом анализаторе Elecsys 2010 с использованием коммерческих наборов фирмы Roche.

Измерение АТ проводилось на основе методики Kim N. W с некоторыми модификациями [16] «container-title»:«Science (New York, N. Y.. Определение АТ проводилось на чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови (примерно 10 тыс. клеток на анализ). Клетки моноцитов лизировались буфером с мягким детергентом, отделялся экстракт. С полученным экстрактом проводилась теломеразная полимеразная реакция, далее готовилась смесь и полученные продукты амплифицировались с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Количество продуктов теломеразной реакции пропорционально АТ [амплификатор Mastercycler («Eppendorf», Германия)].

Всем пациенткам, включенным в программу, назначалась терапия препаратами кальция и витамина Д (1000 мг

[1] – Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by the University of Sheffield

элементарного кальция в составе кальция карбоната и 800 МЕ витамина Д в виде 2 жевательных таблеток в сутки) в соответствии с рекомендациями по профилактике остеопороза [17]. Всем пациенткам после проведенного обследования были даны рекомендации по соблюдению здорового образа жизни (режим питания с преобладанием в рационе растительной пищи, достаточным количеством калия, кальция за счет овощей, фруктов, зерновых и магния за счет молочных продуктов и ограниченным потреблением животных жиров, увеличение физической активности, ограничение потребления поваренной соли). На каждом визите проводились тематические беседы, посвященные формированию здорового образа жизни.

Пациентки методом конвертов были рандомизированы для терапии моксонидином или бисопрололом.

Моксонидин назначался в дозе 0,4 мг 1 раз в сутки. В течение 8 недель проводился подбор АГТ. При достижении целевых уровней АД (менее 140/90 мм рт. ст.) через 2 недели от начала терапии доза моксонидина оставалась прежней, а при сохранении повышенного уровня АД – доза моксонидина увеличивалась до 0,6 мг/сут. При недостижении целевых уровней АД к терапии моксонидином 0,6 мг/сут через 4 недели от начала терапии добавлялся периндоприл в дозе 5 мг/сут.

Стартовая доза бисопролола составляла 5 мг 1 раз в сутки. В течение 8 недель проводился подбор АГТ. При достижении целевых уровней АД (менее 140/90 мм рт. ст.) через 2 недели от начала терапии доза бисопролола оставалась прежней, а при сохранении повышенного уровня АД – доза бисопролола увеличивалась до 7,5 мг/сут. При недостаточном контроле АГ к терапии бисопрололом 7,5 мг/сут. через 4 недели от начала терапии добавлялся периндоприл в дозе 5 мг/сут. Таким образом, период подбора АГТ мог составлять до 8 недель. Группы не различались по классам препаратов сопутствующей терапии.

Критерием эффективности проводимой АГТ являлась частота ответа на терапию (определяемая как доля (%) больных, достигших целевого уровня клинического АД <140/90 мм рт. ст.) после 8 и 48 недель приема исследуемой терапии.

Через 12 месяцев на завершающем визите выполняли клинический осмотр, измерение веса и роста с расчетом ИМТ, измерение окружности талии, измерение АД, ЧСС, определение содержания биохимических маркеров костного метаболизма: ОК, Ctx, ОПГ, RANKL. Проводилась рентгеновская абсорбциометрия для оценки МПК в поясничных позвонках, проксимальном отделе бедренной кости.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SAS 9.1 (StatisticalAnalysisSystem, SAS Institute Inc., США). После введения полученных данных в табличный процессор проведен разведочный анализ данных на предмет выявления ошибок ввода и пропущенных значений. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) для показателей с нормальным распределением (критерий согласия Колмогорова-Смирнова), в виде среднего и ошибки среднего (M±m), медианы (Me) и интерквартильного интервала Q25-Q75 (25-й процентиль; 75-й процентиль) для показателей с ненормальным распределением. Качественные признаки отражены в процентах. Проводился сравнительный анализ независимых выборок. Независимые группы сравнивали по количественным показателям, используя t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и U-критерий Манна-Уитни при ненормальном распределении. Сравнение независимых групп по качественным показателям осуществлялось с применением точного двустороннего критерия Фишера. Для выявления связи между параметрами проводился корреляционный анализ (ранговые корреляции Спирмена). Для выявления независимых взаимосвязей между параметрами использовались многофакторный линейный регрессионный анализ, многофакторный логистический регрессионный анализ с применением статистики Вальда χ^2. Для построения 95% доверительного интервала и точечной оценки отношения шансов применяли метод бинарной логистической регрессии. Нулевая гипотеза отвергалась при $p<0,05$.

Результаты

Характеристика группы наблюдения

На этапе скрининга обследовано 300 пациенток (средний возраст 65±9,2 лет) в постменопаузе (длительность менопаузы 9,9±1,2 лет) и с наличием АГ (САД 149±7,1 мм рт. ст., ДАД 89±7,2 мм рт. ст.).

По данным рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости остеопения выявлена у 132 пациенток, остеопороз у 102 пациенток, у 66 не было изменений МПК.

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой распространенности остеопении и остеопороза среди обращающихся за медицинской помощью российских женщин с АГ в постменопаузе.

Из 132 пациенток, подходящих по критериям включения в исследование, 13 пациенток отказались от участия в исследовании по причине отдаленного места жительства, 5 пациенток не были включены в исследование по психосоматическим аспектам (низкая приверженность лечению). Таким образом, в исследование было включено 114 пациенток.

Всем включенным в исследование пациенткам проводилась рандомизация в 2 группы исследования – группа моксонидина (1 группа) и бисопролола (2 группа). Моксонидин в дозе 0,4 мг получали 49 пациенток, в дозе

Таблица 1. Исходные демографические, клинические, биохимические и рентгенологические данные пациенток

Параметр	Группа терапии моксонидином (n=57)	Группа терапии бисопрололом (n=57)	p*
Возраст, лет	63,0±9,1	60,5±9,1	0,062
Длительность менопаузы, лет	8,76 ±2,17	7,17±91,78	0,051
Вес, кг	75,7±12,8	76,7±13,8	0,747
ИМТ, кг/м²	29,4±4,7	29,0±4,6	0,723
Нормальная масса тела, n (%)	14,7	16,3	0,064
Избыточная масса тела, %	42,7	42,5	0,086
Ожирение, %	42,7	41,3	0,073
САД, мм рт. ст.	149±6,12	150±5,10	0,084
ДАД, мм рт. ст.	90±6,94	90±5,68	0,403
ЧСС, уд./мин	71±8	73±8	0,075
Креатинин, мкмоль/л	75±11	74,7±9,754	0,766
СКФ (мл/мин/1,73 м²)	80±14	79±12	0,666
Кальций общ., ммоль/л	2,38±0,23	2,38±0,36	0,404
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,23±0,98	1,24±0,82	0,876
ОК, нг/мл	18,2 [12,4; 21,9]	19,4 [12,9; 26,2]	0,266
Ctx, нг/мл	0,4 [0,3; 0,5]	0,4 [0,3; 0,6]	0,937
Т-критерий L1 – L4, г/см²	–1,4 [–2,2; –3,0]	–1,2 [– 1,9; –0,3]	0,372
Т-критерий Neck, г/см²	–1,3 [–1,8; –0,7]	–1,5 [– 1,8; –0,62]	0,376
Т-критерий Total Hip, г/см²	–1,0 [–1,7; –0,2]	–0,55 [–1,3; –0,2]	0,063
Паратгормон, пг/мл	62,6±2,4	62,9±2,1	0,896
RANKL, пмоль/мл	0,109 [0,06; 0,18]	0,133 [0,06; 0,182]	0,608
ОПГ, пмоль/мл	3,6 [1,3; 5,9]	3,9 [1,7; 5,6]	0,718
RANKL/ОПГ	0,03	0,034	0,401
АТ, усл. ед.	0,87 [0,16; 1,18]	0,89 [0,16; 1,15]	0,231

* – значение p для U-теста Манна-Уитни.
Нормальный вес: ИМТ<25 кг/м². Избыточный вес: ИМТ 25–29,9 кг/м². Ожирение: ИМТ> 30 кг/м².

0,6 мг – 8 пациенток. Бисопролол в дозе 5 мг получали 46 пациенток, в дозе 7,5 мг – 11 пациенток. Периндоприл в группе терапии моксонидином был добавлен 2 пациенткам, а в группе терапии бисопрололом – 4 пациенткам.

В течение 12 месяцев из исследования не выбыло ни одной женщины. Все 114 пациенток завершили исследование через 12 месяцев.

Оценка исходных демографических, антропометрических и биохимических показателей не выявила различия между пациентками двух исследуемых групп (табл. 1).

Пациентки обеих групп не отличались по возрасту, длительности менопаузы, уровню САД, ДАД, ИМТ, АТ, МПК. Показатели кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма, системы ОПГ/RANKL и параметры биохимического анализа крови не отличались достоверно между группами и находились в пределах референсных значений.

У большинства пациенток в обеих группах преобладали ожирение (42,7 и 41,3% соответственно) и избыточная масса тела (42,7 и 42,5% соответственно). Нормальная масса тела по оценке ИМТ определялась всего у 14,7% пациенток в 1 группе и 16,3% пациенток во 2 группе.

Эффективность АГТ оценивали по степени снижения САД и ДАД.

Результаты сравнительного исследования моксонидина и бисопролола

В таблице 2 представлены динамические данные (клинические, биохимические и рентгенологические) у пациенток, принимавших моксонидин, исходно и через 12 месяцев лечения.

Через 12 месяцев терапии моксонидином отмечаются не только значимый антигипертензивный эффект и нормализация уровня АД (доля пациенток, достигших нормализации уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., составила 87,6%), но и достоверное снижение массы тела, ИМТ (дельта веса составила –1,89%) и ЧСС (p=0,009).

Обращает на себя внимание достоверное изменение показателей костного метаболизма: увеличение уровня маркера костеобразования ОК и снижение маркера костной резорбции Ctx (p=0,028 и p=0,001 соответственно). Лечение моксонидином в течение года ассоциировалось со значим повышением АТ на 32,2% (p<0,001).

Отмечается достоверное увеличение МПК в области шейки бедра (p=0,013) и увеличение уровня ОПГ (p<0,001) при неизменном уровне RANKL, что указывает на подавление костной резорбции и стимулирование костеобразования.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S7)

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СРОЧНО КУПИРОВАТЬ КРИЗ

ИЛИ НАЗНАЧИТЬ ПЛАНОВУЮ ТЕРАПИЮ

Физиотенз

ДЛЯ ЭКСТРЕННЫХ СЛУЧАЕВ И ЕЖЕДНЕВНОГО КОНТРОЛЯ АГ [1]

• КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ [2] • ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АГ [3]
• РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА [4]

ФИЗИОТЕНЗ®
Регистрационный номер: П N015691/01. **МНН:** моксонидин, 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. Фармакодинамика*: моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинрезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; ангионевротический отек в анамнезе; синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада; тяжелая печеночная недостаточность; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин); атриовентрикулярная блокада II или III степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии), заболевания коронарных артерий (в т.ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период), заболевания периферического кровообращения (в т.ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейно), эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия, глаукома; умеренная почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин, креатинин сыворотки 105-160 мкмоль/л), печеночная недостаточность, беременность. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: **Беременность**: клинические данные о применении лекарственного препарата Физиотенз® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе - 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка*:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одномоментно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*:** совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания*:** в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и механизмами*:** имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска:** по рецепту. *Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.
СИП от 20.02.2018 на основании ИМП от 16.01.2018
RUFST181540 / от 12.04.2018

ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: + 7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81
www.abbott-russia.ru

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации: – М., 2013. – 64 с.
2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 3. – С. 2–7.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г.
4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. http://www.gipertonik.ru/ access on 07.06.2016

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

Таблица 2. Клинические, лабораторные и инструментальные данные группы терапии моксонидином через 12 месяцев лечения (n=57)

Параметр	Исходно	Через 12 мес терапии	p*
Вес, кг	75,7±12,77	74,5±11,79	<0,001
ИМТ, кг/м²	29,3±4,7	28,9±3,8	<0,001
САД, мм рт. ст.	149±6,12	127±8,08	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	90±6,94	74±7,522	<0,001
ЧСС, уд./мин	71±8,0	67±6,9	0,009
АД <140/90 мм рт. ст., %	0%	87,6%	<0,001
ОК, нг/мл	18,2 [12,4; 21,9]	19,6 [15,4; 23,5]	0,028
Ctx, нг/мл	0,4 [0,3; 0,5]	0,3 [0,2; 0,4]	0,001
Т-критерий L1 – L4, г/см²	–1,4 [– 2,2; – 3,0]	–1,1 [– 1,8; – 0,6]	0,884
Т-критерий Neck, г/см²	–1,3 [– 1,8; – 0,7]	–0,9 [– 1,5; – 0,4]	0,101
Т-критерий Total Hip, г/м²	–1,0 [– 1,7; – 0,2]	–0,6 [– 0,9; – 0,1]	0,013
RANKL, пмоль/мл	0,109 [0,06; 0,18]	0,09 [0,05; 0,17]	0,588
ОПГ, пмоль/мл	3,6 [1,3; 5,9]	5,7 [4,4; 6,3]	<0,001
RANKL/ОПГ	0,03	0,015	<0,001
АТ, усл. ед.	0,87 [0,16; 1,18]	1,15 [0,74; 1,59]	<0,001

* – значение p для U-теста Манна-Уитни; выделены статистически значимые различия.

В таблице 3 представлены динамические данные (клинические, биохимические и рентгенологические) у пациенток, принимавших бисопролол, исходно и через 12 месяцев лечения.

В группе пациенток, принимавших бисопролол, также отмечалась нормализация уровней САД, ДАД (доля пациентов, достигших нормализации уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., составила 84,7%), снижение ЧСС (p<0,001), однако наблюдалось увеличение массы тела и ИМТ (дельта веса составила +2,22%). При достоверном повышении уровня ОПГ (p<0,001) не была выявлена динамика маркеров костного метаболизма и МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедра.

Отмечается тенденция к снижению МПК как в области поясничного отдела позвоночника, так и в проксимальном отделе бедра, однако эти изменения статистически недостоверны. Также лечение бисопрололом не сопровождалось повышением АТ, напротив, через год терапии у пациенток этой группы выявлено достоверное снижение АТ на 21,1% (p=0,001).

В таблице 4 представлены сравнительные данные (клинические, биохимические и рентгенологические) у пациенток обеих групп через 12 месяцев лечения.

Таблица 3. Клинические, лабораторные и инструментальные д анные группы терапии бисопрололом через 12 месяцев лечения (n=57)

Параметр	Исходно	Через 12 мес терапии	p*
Вес, кг	76,6±13,754	78,1±13,72	<0,001
ИМТ, кг/м²	29,037±4,6	29,6±4,7	<0,001
САД, мм рт. ст.	150±5,10	125±8,0	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	90±5,68	73±7,9	<0,001
АД <140/90 мм рт. ст.	0%	84,7%	<0,001
ЧСС, уд./мин	73±8,4	65,7±6,1	<0,001
ОК, нг/мл	19,4 [12,9; 26,2]	18,7 [12,8; 22,79]	0,083
Ctx, нг/мл	0,4 [0,3; 0,6]	0,4 [0,3; 0,5]	0,157
Т-критерий L1 – L4, г/см²	–1,2 [– 1,9; – 0,3]	–1,6 [– 1,6; – 0,8]	0,207
Т-критерий Neck, г/см²	–1,5 [– 1,8; – 0,62]	–1,6 [– 1,9; – 0,75]	0,801
Т-критерий Total Hip, г/м²	–0,55 [– 1,3; – 0,2]	–1,2 [– 1,9; – 0,75]	0,123
RANKL, пмоль/мл	0,133 [0,06; 0,182]	0,111 [0,07; 0,163]	0,268
ОПГ, пмоль/мл	3,9 [1,7; 5,6]	6,03 [4,6; 7,5]	<0,001
RANKL/ОПГ	0,034	0,018	0,0458
АТ, усл. ед.	0,89 [0,16; 1,15]	0,64 [0,46; 1,01]	0,00

* – значение p для U-теста Манна–Уитни; выделены статистически значимые различия.

Таблица 4. Клинические, лабораторные и инструментальные данные пациенток обеих групп через 12 месяцев лечения (n=114)

Параметр	Моксонидин (n=57)	Бисопролол (n=57)	P*
ЧСС, уд./мин	67±6,9	65,75±6,1	0,067
САД, мм рт. ст.	127±8,08	125±8,0	0,492
ДАД, мм рт. ст.	74±7,522	73±7,9	0,894
АД <140/90 мм рт. ст., %	87,6%	84,7%	0,089
Вес, кг	74,5±11,79	78,1±13,72	0,136
ИМТ, кг/м^2	28,9±3,8	29,6±4,7	0,302
Нормальная масса тела, %	23,4%	17,4%	0,043
Избыточная масса тела, %	39,2%	37,8%	0,032
Ожирение, %	37,4%	44,8%	<0,001
Вес, дельта,%	–1,89%	2,22%	<0,001
Т-критерий L1 – L4, г/см^2	–1,1 [– 1,8; – 0,6]	–1,6 [– 1,6; – 0,8]	0,154
Т-критерий Neck, г/см^2	–0,9 [– 1,5; – 0,4]	–1,6 [– 1,9; – 0,75]	0,004
Т-критерий Total Hip, г/см^2	–0,6 [– 0,9; – 0,1]	–1,2 [– 1,9; – 0,75]	0,065
ОК, нг/мл	19,6 [15,4; 23,5]	18,7 [12,8; 22,79]	0,084
Ctx, нг/мл	0,3 [0,2; 0,4]	0,4 [0,3; 0,5]	0,009
RANKL, пмоль/мл	0,09 [0,05; 0,17]	0,111 [0,07; 0,163]	0,344
ОПГ, пмоль/мл	5,7 [4,4; 6,3]	6,03 [4,6; 7,5]	0,114
RANKL/ОПГ	0,015	0,018	0,041
АТ, усл. ед.	1,15 [0,74; 1,59]	0,64 [0,46; 1,01]	0,014
АТ дельта, %	45,46 [9,8; 345,4]	–13,99 [– 35,34; 6,93]	<0,001

* – значение p для U-теста Манна – Уитни; выделены статистически значимые различия.

В обеих группах выявлено положительное влияние и моксонидина и бисопролола на течение АГ при лечении как в качестве монотерапии, так и в группе пациенток, получавших комбинированную АГТ. Так, снижение САД и ДАД в 1-й группе составило 13,6 и 12,8% соответственно, а во 2-й группе – 13,7 и 15% соответственно, в большинстве случаев достигая нормальных значений. ЧСС достоверно изменилась в обеих группах, что, однако, не имело клинического значения.

Отмечалась нормализация массы тела (23,4 и 17,4% соответственно, p=0,043), дельта массы тела в группе терапии моксонидином составила –1,89%, в то время как дельта массы тела в группе терапии бисопрололом составила +2,22%.

В группе моксонидина после года лечения отмечалось значимое повышение АТ с 0,87 до 1,15 (p<0,01) в отличие от группы контроля, где АТ значимо уменьшилась с 0,89 до 0,64 (p=0,01); дельта АТ в группе терапии моксонидином составила 45,46%, в то время как дельта АТ в группе терапии бисопрололом составила –13,99%.

По данным рентгеновской абсорбциометрии, в группе терапии моксонидином выявлено достоверное увеличение МПК в области шейки бедренной кости и снижение концентрации Ctx с 0,4 до 0,3 нг/мл (p=0,009). У 12 пациенток 1-й группы с исходной остеопенией через 12 месяцев наблюдения МПК – в пределах нормы, а у 6 пациенток 2-й группы с исходной остеопенией через 12 месяцев наблюдения был выявлен остеопороз (рис. 2).

Обсуждение

В ходе исследования показан положительный эффект моксонидина на течение АГ при лечении как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной АГТ.

Известно, что гиперинсулинемия, присущая ИР, может оказывать влияние на АТ, будучи связана с хроническим воспалением, и может способствовать укорочению теломер в стволовых клетках и последующему снижению их функциональной способности. С другой стороны, сама ИР может быть результатом нарушения процессов дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые адипоциты при врожденной изначально небольшой длине теломер в стволовых клетках. Поскольку ИР является важным фактором в развитии изменений стенки артерий и биологии теломер, именно она представляет собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств.

Роль медикаментозной коррекции ИР в профилактике старения организма была показана в работе Bogacka с соавт. (2005) [18]. Было установлено, что регенерация митохондрий происходит в ответ не только на ограничение калорийности питания, но и вследствие приема метформина – препарата, снижающего ИР. Этими же авторами было показано, что терапия метформином ассоциировалась с более высокой АТ и более длинными теломерами [18]. Вполне вероятно, что в данном исследовании повышение АТ у пациенток на фоне терапии моксонидином также связано с усилением инсулиночувствительности, что подтверждается и снижением массы тела.

На фоне терапии моксонидином отмечалась стабилизация МПК у пациенток с остеопенией за счет снижения костной резорбции в виде уменьшения маркера Ctx (p=0,009), по сравнению с пациентками 2-й группы, у которых не отмечалось тенденции к увеличению МПК и маркеров костного метаболизма. Выявлено усиление процессов костеобразования в виде увеличения маркеров ОК и ОПГ в 1-й группе в сравнении с пациентками 2-й группы, у которых не обнаружено динамических изменений показателей костного метаболизма и отмечалась тенденция к снижению МПК.

Известно, что работа остеокластов и остеобластов регулируется системой RANK/RANKL/ОПГ. В костной ткани объединение лиганда (RANKL) с рецептором (RANK) активирует внутриклеточный каскад реакций с участием ядерного фактора кβ, стимулирующий формирование остеокластов, их слияние, дифференцировку, активацию, выживание, приводя к увеличению костной резорбции. Биологический эффект ОПГ является противоположным RANKL, так как препятствует взаимодействию лиганда с рецептором. Таким образом, баланс RANKL/ОПГ значимо определяет интенсивность костного ремоделирования и костную массу[2] [19, 20]. В данном исследовании выявлено достоверно большее снижение RANKL/ОПГ в группе терапии моксонидином в сравнении группой терапии бисопрололом (p=0,041).

Вероятнее всего, данные результаты связаны с особенностями действия препарата, которые были описаны в 2007 г. в ходе регистрации молекулы моксонидина. В ряде экспериментальных исследований было показано ингибирование или снижение активности Na+-независимого Cl-/бикарбонатного обменного протеина (AE-протеина), которое имеет существенное значение в процессах жизнедеятельности остеокласта.

Остеокласты играют важнейшую роль в процессах костной резорбции. На стороне прилегания остеобласта к разрушаемой поверхности различают 2 зоны. 1-я зона – наиболее обширная, которую называют «щеточная каемка» или «гофрированный край»; она является областью секреции гидролитических ферментов. Костная резорбция происходит под ««гофрированным краем» в замкнутом пространстве. На остеокластах в изобилии имеется и Na+/K+-АТФаза, с помощью которой происходит транспорт протонов через вакуолярную H+-АТФазу через «щеточную каемку» в резорбционную лакуну Хаушипа с последующим протеолизом коллагена и других белков матрикса[3].

Продукты протеолиза удаляются из остеокластических лакун трансцеллюлярным транспортом. В целом процесс снижения pH в лакуне осуществляется 2 механизмами: путем экзоцитоза кислого содержимого вакуолей в лакуну и благодаря действию протонных насосов – H+-АТФаз, локализованных в мембране «гофрированной каемки». Процесс образования катионов водорода включает цепь последовательных реакций, источником которых служит вода и диоксид углерода, являющиеся результатом митохондриальных реакций окисления. Данную реакцию катализирует фермент карбоангидраза. В самом остеокласте протоны под влиянием гидратации CO2 диссоциируются на протоны и ионы бикарбоната, которые разряжаются с помощью AE-протеинов, находящихся на другой стороне остеокласта с одновременным поглощением ионов хлора[3]. Снижение активности AE-протеинов, которое происходит под влиянием молекулы моксонидина, доказано

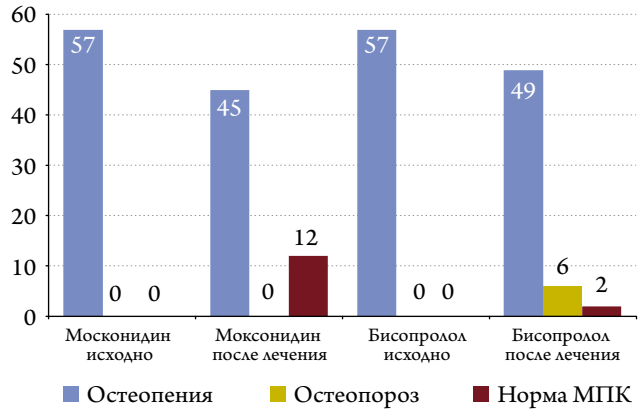
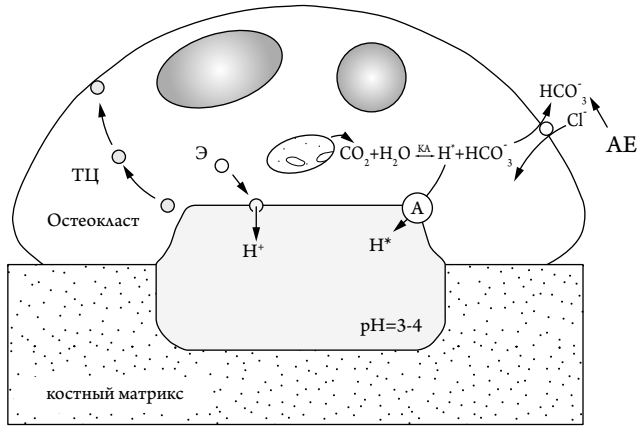


Рис. 2. Изменения МПК у пациенток с исходной остеопенией через 12 месяцев наблюдения



КА – карбоангидраза ТЦ – трансцеллюлярный транспорт
А – Н+АТФаза Э – экзоцитоз кислых продуктов

Рис. 3. Процессы трансцеллюлярного транспорта в остеокластах

[2] – Баринова И. В. Состояние сосудистой стенки и возможности терапии бисфосфонатами и статинами у женщин с различным сердечно-сосудистым риском и постменопаузальным остеопорозом: диссертация кандидата медицинских наук. Дисс. … канд. мед. наук. – М., 2014. – 156с. Доступно на: https://dlib.rsl.ru/01005099534.

[3] – Rupp H, Eisele B, Ziegler D et al. United States Patent. Method for the treatment of diseases requiring inhibition or reduction in the activity of pH value-regulating bicarbonate transporter proteins. US 7.309.706. B2. Dec 18, 2007.

снижает процессы костной резорбции (рис. 3). Таким образом, результаты экспериментальных работ показали способность агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (Физиотенз®, Эбботт Лэбораториз) активировать фермент теломеразу за счет усиления инсулиночувствительности и снижать или ингибировать процессы костной резорбции путем снижения активности АЕ-протеинов в остеокластах. В ходе нашего исследования было показано достоверное повышение АТ, в отличие от группы сравнения, и снижение активности процессов костной резорбции в виде уменьшения концентрации маркера Ctx у пациенток, принимавших моксонидин, и снижения отношения RANKL/ОПГ в этой группе исследования.

Заключение

Не вызывает сомнений, что чрезвычайно перспективной областью для исследования является поиск эффективной терапии основных хронических неинфекционных заболеваний, нацеленной не только на лечение непосредственно заболевания, но и на замедление процессов старения. Возможный плейотропный эффект моксонидина на костный метаболизм и репликативное клеточное старение позволит снизить риск развития или прогрессирования остеопении и остеопороза, а также может стать дополнительным аргументом в пользу назначения данного препарата пациенткам с АГ в постменопаузе.

Конфликт интересов не заявляется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В., Карпов Ю. А., Белоусов Ю.Б. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные Гипертензии. 2010; (3):5–26. [Chazova I. E., Ratova L. G., Boitsov S. A., Nebieridze D. V., Karpov Yu. A et al. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. System hypertension. 2010;3:5–26.]
2. Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, Griffith J, Naimark DM, Walker S et al. Risk Prediction Models for Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. Annals of Internal Medicine. 2013;158 (8):596. DOI:10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00004
3. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Doumas M, Petidis K, Aslanidis S, Stella D. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Journal of Clinical Rheumatology. 2012;18 (8):422–30. DOI:10.1097/RHU. 0b013e31827846b1
4. Weiss IA, Bloomgarden N, Frishman WH. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Risk: Recommendations for Treatment. Cardiology in Review. 2011;19 (6):291–9. DOI:10.1097/CRD. 0b013e318227df87
5. Vassalle C, Sabatino L, Cecco PD, Maltinti M, Ndreu R, Maffei S et al. Relationship between Bone Health Biomarkers and Cardiovascular Risk in a General Adult Population. Diseases. 2017;5 (4):24. DOI:10.3390/diseases5040024
6. Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin Cet al. Association of Coronary Artery and Aortic Calcium With Lumbar Bone Density: The MESA Abdominal Aortic Calcium Study. American Journal of Epidemiology. 2008;169 (2):186–94. DOI:10.1093/aje/kwn303
7. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. Osteoporosis International. 2008;19 (8):1161–6. DOI:10.1007/s00198-007-0539-1
8. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. Nature Medicine. 2006;12 (10):1133–8. DOI:10.1038/nm1006–1133
9. Chen C–I, Yeh J-S, Tsao N-W, Lin F-Y, Shih C–M, Chiang K-H et al. Association between renin – angiotensin – aldosterone system blockade and future osteoporotic fracture risk in hypertensive population: A population-based cohort study in Taiwan. Medicine. 2017;96 (46):e8331. DOI:10.1097/MD. 0000000000008331
10. Ikeda K. Renin-aldosterone and bone metabolism. Clin Calcium. 2014;24 (6):885–91. DOI: CliCa1406885891
11. Assaf AR, Bushmakin AG, Joyce N, Louie MJ, Flores M, Moffatt M. The Relative Burden of Menopausal and Postmenopausal Symptoms versus Other Major Conditions: A Retrospective Analysis of the Medical Expenditure Panel Survey Data. Am Health Drug Benefits. 2017;10 (6):311–21. PMID:28975014
12. Xiao X, Xu Y, Wu Q. Thiazide diuretic usage and risk of fracture: a meta-analysis of cohort studies. Osteoporosis International [Internet]. 2018 [cited 2018]; DOI:10.1007/s00198-018-4486-9
13. Cobos-Puc LE, Sánchez-López A, Centurión D. Pharmacological analysis of the cardiac sympatho-inhibitory actions of moxonidine and agmatine in pithed spontaneously hypertensive rats. European Journal of Pharmacology. 2016;791:25–36. DOI:10.1016/j. ejphar. 2016.08.017
14. Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Дополнительные преимущества антигипертензивной терапии моксонидином у женщин с АГ в период постменопаузы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13 (1):8–15. [Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N. Additional benefits of antihypertensive therapy moxonidine in women with arterial hypertension in postmenopause. Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13 (1):8–15]
15. Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Перспективы использования моксонидина (Физиотенза®) в профилактике костной резорбции и старения сосудистой стенки. Терапия. 2016; (4):114–20. [Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N. Prospects for the use of moxonidine (Physiotens®) in the prevention of bone resorption and aging of the vascular wall. Therapy. 2016;4:114–120]
16. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. Science. 1994;266 (5193):2011–5. PMID:7605428
17. Остеопороз. Руководство. Лесняк О. М., editor. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 p. ISBN: 978-5-9704-3986-9
18. Bogacka I, Xie H, Bray GA, Smith SR. Pioglitazone induces mitochondrial biogenesis in human subcutaneous adipose tissue in vivo. Diabetes. 2005;54 (5):1392–9. PMID:15855325
19. Silva I, Branco JC. Rank/Rankl/opg: literature review. Acta Reumatol Port. 2011;36 (3):209–18. PMID:22113597
20. Quercioli A, Montecucco F, Bertolotto M, Ottonello L, Pende A, Mach F et al. Coronary artery calcification and cardiovascular risk: the role of RANKL/OPG signalling: CALCIUM SCORE AND CARDIOVASCULAR RISK. European Journal of Clinical Investigation. 2010;40 (7):645–54. DOI:10.1111/j. 1365–2362.2010.02308. x

Материал поступил в редакцию 29/05/2018