

# Роль повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией: фармакологические аспекты

С.Р.Гиляревский

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

## Резюме

В последние годы возобновился интерес к изучению роли симпатического отдела вегетативной нервной системы (СОВНС) в патогенезе артериальной гипертонии (АГ), а также к оценке роли вмешательств, подавляющих активность СОВНС, для лечения АГ, включая как применение антигипертензивных средств, так и нефармакологических методов. В этой статье обсуждаются данные об изменении автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных с АГ, возможная роль таких изменений в развитии функциональных и структурных изменений сердца, а также сосудов большого круга кровообращения, которые отмечаются при длительном течении АГ и приводят к развитию неблагоприятных клинических исходов. Приведены имеющиеся данные о влиянии нелекарственных и фармакологических подходов к автономной регуляции сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** симпатическая нервная система, артериальная гипертония, препараты центрального действия, моксонидин.

**The role of the vegetative part of sympathetic nervous system in development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension: pharmacological aspects**

S.R.Gilyarevsky

## Summary

Recently, we have determined new interest in studying the role of sympathetic part of autonomic division of nervous system (SANS) in the pathogenesis of arterial hypertension (AH), as well as in studying the role of agents, suppressing the activity of SANS, using for AH treatment, including the usage of antihypertensive agents and non-pharmacological methods. This article discusses the changes of autonomic regulation of the cardiovascular system in patients with AH. The role of these changes in the development of the functional and structured changes of the heart and systemic vessels can be observed during long-standing AH and will lead to the development of adverse clinical outcomes. We have been showing received data, associated with the impact of non-medicated and pharmacological approaches to the autonomic regulation of the cardiovascular system.

**Key words:** sympathetic nervous system, arterial hypertension, centrally-acting drugs, moxonidine.

## Сведения об авторе

Гиляревский Сергей Руджеревич – д-р мед. наук, проф. кафедры клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

В последние годы возобновился интерес к изучению роли симпатического отдела вегетативной нервной системы (СОВНС) в патогенезе артериальной гипертонии (АГ), а также к оценке роли вмешательств, подавляющих активность СОВНС, для лечения АГ, включая применение как антигипертензивных препаратов (АГП), так и нефармакологических методов [1]. Гипотеза о том, что АГ может развиваться вследствие нарушения регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) за счет симпатического и парасимпатического отдела ВНС, была подтверждена в нескольких исследованиях. Такое предположение основывалось на данных о том, что автономная регуляция ССС играет основную роль в регуляции гомеостаза ССС [2]. В исследованиях с экспериментальной моделью АГ у животных как увеличение активности СОВНС, так и снижение тонуса парасимпатической регуляции сердца сопровождалось развитием и сохранением высокого артериального давления (АД), а также была отмечена роль таких изменений в развитии осложненной АГ [3–5]. Несмотря на трудность подтверждения сходного влияния подобных изменений автономной регуляции на развитие и поддержание АГ у человека, относительно недавно оно было получено [6–9].

В этой статье будут обсуждаться данные об изменении автономной регуляции ССС у больных АГ, возможная роль таких изменений в развитии функциональных и структурных изменений сердца, а также сосудов большого круга кровообращения, которые отмечаются при длительном течении АГ и приводят к развитию неблагоприятных клинических исходов. Будут приведены имеющиеся

данные о влиянии нелекарственных и фармакологических подходов к автономной регуляции ССС.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о роли нарушений автономной регуляции в патогенезе АГ касаются в первую очередь эссенциальной АГ, так как вторичная АГ имеет меньшую распространенность, а к причинам ее развития обычно не относят нарушения вегетативной регуляции [2]. Кроме того, сопутствующие изменения регуляции ССС за счет симпатического и парасимпатического отдела ВНС, которые развиваются при вторичной АГ, подтверждены в меньшей степени, а мнения о роли таких изменений при вторичной АГ остаются противоречивыми [3, 6, 8]. В то же время считается, что СОВНС, особенно за счет опосредуемых им взаимодействий между почками и головным мозгом, играет важную роль в формировании устойчивой к лечению АГ [10].

## Роль нарушения автономной регуляции на разных стадиях развития АГ

Результаты нескольких исследований свидетельствовали о патологическом повышении концентрации адренергических нейротрансмиттеров норадреналина и адреналина у лиц с нормальным уровнем АД, но семейным анамнезом АГ. Более того, такие патологические отклонения могут выявляться при измерении на фоне применения проб, которые повышают активность систем, участвующих в автономной регуляции ССС [11–15]. Было также установлено, что прессорная ответная реакция на различные стрессорные стимулы в лабораторных условиях позволяет прогнозировать развитие в последующем АГ [16, 17]. Результа-

ты экспериментальных исследований, включавших лиц с семейным анамнезом АГ и нормальным уровнем АД, в ходе которых оценивали клиренс норадреналина после инфузии его небольших количеств, меченных радиоизотопными индикаторами, свидетельствовали о том, что увеличение концентрации норадреналина обусловлено не замедлением разрушения его в тканях, но увеличением выделения его из нейроэффекторных синапсов, а следовательно, вызвано повышенной секрецией норадреналина из окончаний симпатических нервов [18]. Наконец, результаты исследований с применением нейрографии, цель которых состояла в количественной оценке проведения импульсов по симпатическим мышечным нервам, свидетельствовали о том, что не только у лиц с нормальным уровнем АД и семейным анамнезом АГ [19], но и у лиц с АГ «белого халата» и маскированной АГ [20–22], при которых имеется существенное увеличение риска развития истинной АГ, были выше как число, так и амплитуда импульсов в симпатических нервах [23].

Таким образом, по мнению экспертов [2], имеющиеся данные с очень большой долей вероятности позволяют считать, что у лиц, предрасположенных к развитию АГ, имеется повышенная активность центральных отделов симпатической нервной системы (СНС), что может быть обусловлено как генетическими факторами, так и особенностями фенотипа. Следует также отметить, что такая повышенная активность СОВНС, вероятно, сопровождается нарушениями парасимпатической регуляции сердца [24]. Таким образом, по-видимому, в целом нарушения автономной регуляции ССС играют причинную роль в развитии АГ.

Дальнейшие подтверждения причинно-следственной связи между нарушениями вегетативной регуляции и развитием АГ были получены в ходе выполнения исследований, свидетельствующих о том, что у молодых лиц и больных с ранними стадиями АГ также имеется повышение активности СОВНС и снижение активности парасимпатического отдела ВНС [25, 26].

Давно были получены данные о более выраженном снижении частоты сердечных сокращений при внутривенном введении β-адреноблокатора (β-АБ) пропранолола у лиц с пограничным повышением АД по сравнению с контролем, что подтверждает роль повышения тонуса СОВНС на ранних стадиях развития АГ [27]. В ходе выполнения исследований с использованием норадреналина, меченного радиоактивным препаратом, также были получены данные, указывающие на повышение активности СОВНС при пограничной АГ [28]. Наконец, прямые свидетельства повышения активности центральных адренергических механизмов регуляции сосудистого тонуса у больных АГ были получены в исследованиях с использованием микронейрографии постганглионарных эфферентных волокон мышечных симпатических нервов у молодых лиц либо с высоким нормальным АД, либо с пограничной АГ [29, 30]. Следует отметить, что, если на ранних стадиях развития АГ повышается только ответная реакция на внутривенное введение катехоламинов [31], при пограничной АГ отмечается увеличение плотности β-адренорецепторов как в сердце, так и сосудах [32]. Такие данные позволяют предположить, что повышение адренергической активности на ранних стадиях АГ отмечается не только в центральных, но и периферических отделах нервной системы, что может обуславливать усиление влияния адренергических стимулов на ССС. Указанные изменения могут изменять последующее течение АГ, но стойкое повышение симпатического тонуса приводит к понижению регуляции адренорецепторов [33], что может ослаблять отрицательные эффекты чрезмерного повышения симпатического тонуса. Пониженную регуляцию β-адренорецепторов отмечали уже на I стадии АГ, что подтверждает гипотезу о том, что такое понижение регуляции приводит к нарушению энергетического баланса, способствующему увеличению массы тела [34].

Тонус симпатических нервов измеряли с помощью разных методов у больных АГ, имеющих различные характеристики. Результаты исследований свидетельствовали о повышении симпатической активности как у женщин, так и у мужчин, но у женщин такое повышение было более выраженным только на поздних стадиях течения АГ [35, 36]. Повышение активности симпатических нервов отмечалось у больных АГ как молодого, так и среднего и пожилого возраста, а также при АГ, развившейся на фоне беременности, при АГ с повышением систолического и диастолического АД и при изолированной систолической АГ [6, 8, 9, 37–39]. Сходные данные были получены и при сочетании АГ и таких метаболических факторов риска, как ожирение, метаболический синдром или сахарный диабет [40–42]. На основании таких данных были сделаны выводы о том, что повышенная симпатическая активность характерна для АГ в целом независимо от особенностей сопутствующих АГ заболеваний. В то же время результаты обсервационных исследований свидетельствовали о более высокой симпатической активности у больных АГ с ожирением по сравнению с худыми больными АГ [40], возможно, в связи с тем, что при ожирении часто имеется резистентность к инсулину [43], при которой повышен уровень циркулирующего инсулина в крови, оказывающего стимулирующее влияние на симпатическую активность [44]. Учитывая высокую распространенность ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета в популяции, а также их частое сочетание с АГ [45], можно предполагать, что в целом у больных АГ степень повышения симпатической активности может быть выше, чем у больных, которых включали в клинические исследования [2].

Результаты исследований позволяют предположить, что симпатическая активность при АГ повышается по мере прогрессирования АГ и при развитии ее осложнений [21, 38]. В частности, были получены данные о том, что у больных АГ с нарушенной функцией почек имеется повышенная активность симпатических нервов, которая усиливается по мере ухудшения функции [46, 47]. Симпатическая активность также была более выраженной у больных АГ при наличии гипертрофии левого желудочка [48], нарушенной диастолической или систолической функции левого желудочка [49, 50] и тяжелых желудочковых аритмий [51]. Кроме того, имеются данные о том, что при одинаковой исходной степени повышения АД активность мышечного симпатического нерва у больных выражена в гораздо меньшей степени, если имеется хорошая ответная реакция на прием АГП, и достаточном снижении АД по сравнению с больными, у которых была так называемая устойчивая к лечению АГ [52], у которых действие нескольких факторов приводит к сохранению высокого уровня АД, несмотря на применение АГП, относящихся к нескольким классам.

Таким образом, имеются непротиворечивые данные о том, что активация СНС участвует в прогрессировании АГ от менее к более тяжелой, а также что такая активация усиливается по мере увеличения не только уровня АД, но и развития поражения органов-мишеней, клинических проявлений поражения почек или сердца, а также при неэффективности терапии.

Имеются ограниченные, но не вызывающие сомнения данные о неравномерном распределении чрезмерной активации СНС в организме больных устойчивой АГ и наличии региональных различий в такой активации при ее высокой выраженности в одних областях и умеренной выраженности или даже отсутствии – в других. В частности, результаты исследований с использованием радиоактивных меток свидетельствовали о том, что у больных стойкой АГ имеется повышенное выделение норадреналина в мозговой, коронарный и почечный кровоток, но не в сосуды висцеральных органов или легких [9, 28]. Результаты исследований с измерением проведения импульсов с помощью микронейрографии свидетельство-

вали об отсутствии повышения активности симпатических нервов кожи у больных АГ, но увеличении ее в мышцах [53]. Однако такое несоответствие характерно не только для АГ, так как усиление симпатической активности в нервах мышц в отсутствие ее в коже отмечается и для больных с сердечной недостаточностью, циррозом печени, ожирением, обструктивным апноэ во время сна и метаболическим синдромом [8, 54, 55].

### **Связь между повышением симпатической активности, поражением органов-мишеней и риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний**

Учитывая выявляемую в ходе выполнения обзорных исследований связь между повышением активности СНС и тяжестью поражения органов-мишеней у больных АГ, возникает вопрос о том, можно ли такую связь считать причинно-следственной, т.е. играет ли повышение симпатической активности патогенетическую роль в развитии осложнений АГ. Результаты экспериментальных исследований на животных свидетельствовали о том, что СОВНС становится причиной (или, по крайней мере, способствует развитию) изменений структуры или функции сердца и сосудов [56, 57]. Причем такие изменения развиваются независимо от изменений уровня АД.

Данные о влиянии повышенной симпатической активности на поражение органов-мишеней были получены и у человека. Так, в группе больных, которым выполняли операцию по поводу болезни Дюпюитрена, анестезия плечевого сплетения приводила к выраженному уменьшению жесткости ипсилатеральной лучевой артерии в отсутствие изменений уровня АД [58].

Однако более важно, что повышенная активность симпатических нервов может быть прогностическим фактором развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний или смерти от таких осложнений. Во-первых, повышенная симпатическая активность связана с повышенным уровнем АД, а возможно, обуславливает высокую вариабельность АД [6, 8], которая может быть фактором риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний независимо от среднего уровня АД [59]. Во-вторых, несмотря на отсутствие данных для больных АГ, известно, что у больных с сердечной недостаточностью, терминальной стадией почечной недостаточности, тяжелыми нарушениями ритма сердца, обструктивным заболеванием легких и у перенесших инсульты повышенная симпатическая активность относится к истинным факторам риска развития неблагоприятного исхода [60–66].

### **Изменения автономной регуляции за счет применения АГП**

В ходе выполнения нескольких исследований оценивали активность СОВНС или ее влияние на ССС на фоне применения антигипертензивной терапии. Обычно симпатическая активность увеличивается в течение первых нескольких дней после назначения АГП, включая препараты центрального действия и препараты, подавляющие активность СОВНС. Такое повышение может быть обусловлено рефлекторной активацией за счет разгрузки барорецепторов артерий после быстрого снижения АД [67, 68]. В целом на фоне длительной антигипертензивной терапии начальная активация СОВНС обычно уменьшается (поскольку чувствительность барорефлексов восстанавливается по мере снижения АД за счет терапии) с возвращением симпатической активности к уровню, который близок к таковому до начала лечения [68]. Однако повышенная активность полностью не возвращается к исходному уровню при использовании тиазидных диуретиков и антагонистов кальция (особенно короткодействующих), применение которых характеризуется хронической активацией СОВНС по сравнению с больными, которые не принимали АГП [68]. Это также относится и к блокаторам  $\alpha$ -адренорецепторов, применение которых

сопровождается рефлекторным повышением симпатического тонуса центральной нервной системы и выраженной стимуляцией сердца [69]. Такая активация не развивается при использовании препаратов центрального действия (клофелина и моксонидина),  $\beta$ -АБ, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы или антагонистов минералокортикоидных рецепторов – применение таких средств может уменьшить выраженность симпатической активности по сравнению с отсутствием их применения и улучшить автономную регуляцию за счет парасимпатического отдела ВНС [68, 69]. Однако использование таких средств не позволяет восстановить характеристики симпатической активности лиц с нормальным уровнем АД [68]. Следует также отметить, что по сравнению с лицами контрольной группы чрезмерная симпатическая активность и нарушение парасимпатической активности сохраняются у больных АГ даже при эффективном снижении АД за счет использования указанных средств [2].

Имеются данные о том, что снижение симпатической активности и увеличение парасимпатического тонуса может достигаться за счет таких вмешательств по изменению образа жизни, как физические упражнения и снижение массы тела, которые применяются в клинической практике для снижения АД [70, 71]. В таких случаях снижение АД сопровождается снижением активности мышечных симпатических нервов и увеличением способности барорецепторов к активации; кроме того, разгрузка сосудов может приводить к улучшению регуляции симпатического тонуса. Однако не все изменения образа жизни приводят к таким изменениям автономной регуляции. В частности, имеются данные о том, что у больных АГ ограничение потребления натрия с пищей может приводить к усугублению дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим отделом ВНС, т.е. обуславливать нарушение рефлекторной симпатической регуляции, и к дальнейшему увеличению числа симпатических импульсов к сосудам скелетных мышц [72–74]. Причем эффект такого ограничения становится особенно выраженным при существенном ограничении потребления натрия, но может отмечаться даже при умеренном ограничении (до 80 ммоль хлорида натрия в сутки) [73], что позволяет предположить возможность усугубления связанных с АГ нарушений автономной регуляции сердца при соблюдении диеты с низким содержанием натрия.

### **Изменения автономной регуляции за счет нефармакологических вмешательств**

Относительно недавно были предложены два инвазивных вмешательства, которые считались возможными методами снижения АД у больных устойчивой к лечению АГ: длительная стимуляция барорецепторов сонных артерий и денервация почек [9, 75, 76]. Двусторонняя, а затем и односторонняя стимуляция барорецепторов с помощью имплантированного устройства в течение 4 лет приводила к снижению АД [77]. Как и предполагалось, антигипертензивное действие сопровождалось снижением симпатической активности, но не приводило к развитию брадикардии или лишь в небольшой степени обуславливало снижение частоты сердечных сокращений. Двусторонняя денервация почек (с помощью катетеров с датчиками для выделения радиочастотной или ультразвуковой энергии) в ходе выполнения первых исследований сопровождалась выраженным антигипертензивным эффектом, который сохранялся в течение длительного времени после вмешательства [78, 79]. В то же время результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) SYMPLICITY HTN-3 с более высоким методологическим качеством, которое определялось использованием слепого метода и имитации вмешательства в группе контроля, выполнение денервации почек по сравнению с ее имитацией не приводило к статистически значимому снижению АД как по данным его измерения в исследовательском центре, так и данным суточного мониторинга

АД [80]. При обсуждении отрицательных результатов исследования SYMPLICITY HTN-3 помимо, возможно, недостаточно эффективной денервации указывалось на применение в обеих группах эффективной антигипертензивной терапии, на фоне которой не удавалось добиться различий в снижении АД за счет инвазивного вмешательства. В группе денервации и группе контроля частота применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов достигала 22,5 и 28,7% соответственно, а препаратов центрального действия – 49,2 и 43,9% соответственно. Такая высокая частота применения препаратов центрального действия, по-видимому, отражает мнение практикующих врачей о высокой эффективности использования таких средств при лечении больных устойчивой к лечению АГ и о важности повышения тонуса СНС в патогенезе устойчивой к лечению АГ. Следует также напомнить сомнения в эффективности и/или безопасности применения других средств, влияющих на СОВНС, включая  $\alpha$ - и  $\beta$ -АБ [81, 82]. Также в одном исследовании, в отличие от большинства других, были получены данные об отсутствии влияния денервации почек на активность симпатического мышечного нерва [83].

Таким образом, по мнению экспертов [2], которое основано на существующих объективных данных, при АГ имеются ослабление автономной регуляции ССС и чрезмерная адренергическая активность. Активация СНС отмечается уже на ранних стадиях течения АГ, а ее степень возрастает по мере утяжеления АГ. Кроме того, имеются данные о том, что адренергические механизмы играют важную роль в развитии поражения органов-мишеней, которые часто отмечаются у больных АГ. В целом имеются достаточные основания для предположения о том, что нефармакологические и фармакологические воздействия на СНС должны играть большую роль в достижении целевого уровня АД и профилактике осложнений, обусловленных АГ.

Тем не менее остается много вопросов о роли адренергической активации в развитии АГ, а также о ее клиническом значении. В частности, в реальной клинической практике трудно выявить группу больных, у которых симпатическая гиперактивность становится ведущим механизмом развития АГ. Более того, в случае предположения о такой чрезмерной активации или ее подтверждении важно установить относительную роль адренергической активности по сравнению с другими возможными механизмами. Следует также учитывать, что прогностическое значение повышенной активности СОВНС и ее влияние на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертность установлены при ряде заболеваний и их осложнений [60–65], но никогда специально не изучались у больных АГ [2]. Несмотря на разочаровывающие данные крупных исследований, в частности исследования ALLHAT [84], которые позволяли предположить недостаточную безопасность применения доксазозина у больных АГ, очевидна необходимость продолжения изучения роли антиадренергических препаратов при лечении больных АГ. Наконец, следует отметить, что недавно были получены данные об эффективности применения препарата центрального действия моксонидина для профилактики развития фибрилляции предсердий (ФП), что имеет большое значение для широкого круга больных АГ, у которых нередко имеется пароксизмальная форма ФП. Остановимся подробнее на таких данных, так как они могут иметь не только теоретический, но и практический интерес, учитывая ограниченные возможности антиаритмической терапии для профилактики пароксизмов ФП.

### Новые данные о применении препарата моксонидин для профилактики развития пароксизмов ФП

Прежде чем рассмотреть результаты двух РКИ по оценке эффективности применения моксонидина для профи-

лактики развития ФП, остановимся коротко на возможной роли автономной регуляции сердца в развитии ФП.

Имеется довольно много данных о том, что автономная нервная система играет важную роль в патогенезе развития ФП [85]. Несмотря на то, что в некоторых случаях повышенная активность преимущественно симпатического или парасимпатического отдела ВНС обуславливает развитие ФП, в большинстве случаев ее развитию способствует одновременная активация как симпатического, так и парасимпатического отдела [86–88]. Причем результаты ранее выполненных экспериментальных [89] и клинических [90] исследований позволяли предположить, что воздействие на функцию автономной нервной системы, и особенно СОВНС, может снизить риск развития ФП. Были, в частности, получены данные о том, что симпатическая денервация почек (вмешательство, которое приводит к уменьшению тонуса центральных отделов СНС) приводила к статистически значимому уменьшению возможности индукции ФП и рецидива ФП в постаблационном периоде.

В ходе выполнения небольшого двойного слепого перекрестного РКИ [91] проверяли гипотезу о том, что воздействие на центральный отдел СНС за счет применения моксонидина (Физиотенз, «Эбботт») приведет к снижению продолжительности эпизодов ФП у больных АГ и пароксизмальной формой ФП. После вводного периода, в течение которого применялась подобранная стабильная оптимальная терапия, больных ( $n=56$ ; медиана возраста 63,5 года; 63% – мужчины) распределяли в группу начальной терапии моксонидином (по 0,2 мг/сут в течение первых 3 нед, а затем 0,4 мг/сут) в течение 6 нед или начальной терапии плацебо. Через 6 нед больные, начинавшие принимать моксонидин, переводились на прием плацебо, а больные, начинавшие принимать плацебо, переводились на прием моксонидина еще в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали о том, что на фоне применения моксонидина продолжительность пароксизмов ФП снижалась в среднем с 28 мин в день (межквартильный диапазон – МКД от 15 до 57,8 мин в день) до 16,5 мин в день (МКД от 4 до 36,3 мин;  $p<0,01$ ). Выраженность симптомов ФП, которую оценивали с помощью классификации Европейской ассоциации аритмологов, снижалась со II класса (МКД от I до II класса) до I класса (МКД от I до II класса;  $p=0,01$ ). Следует отметить, что уровень систолического АД был сходным в течение обоих периодов исследования (т.е. периода приема моксонидина и периода приема плацебо); в период приема моксонидина по сравнению с периодом приема плацебо уровень диастолического АД был статистически значимо ниже ( $p<0,01$ ). В ходе выполнения исследования не отмечалось тяжелых побочных эффектов, а наиболее частой жалобой была сухость во рту (у 28,6% больных). Таким образом, применение моксонидина у больных АГ с пароксизмальной формой ФП приводило к статистически значимому уменьшению продолжительности эпизодов ФП и выраженности клинических проявлений ФП [91].

В ходе выполнения второго двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ [92] оценивали эффективность применения моксонидина по 0,2–0,4 мг/сут у больных АГ с пароксизмальной формой ФП с клиническими проявлениями ( $n=291$ ), у которых предполагалось выполнение чрескожного вмешательства для изоляции легочных вен. Исследуемые препараты назначали за 1 нед до выполнения изоляции легочных вен, а медиана продолжительности наблюдения достигала 410 дней. Группы больных статистически значимо не различались по уровню АД. Результаты исследования свидетельствовали о том, что выживаемость без развития рецидива ФП в группе моксонидина достигала 467 дней (95% доверительный интервал – ДИ 445–489 дней), а в группе плацебо – 409 дней (95% ДИ 381–437 дней;  $p=0,006$  для логрангового критерия). Частота развития рецидива ФП в тече-

ние 12 мес после рандомизации в группе приема моксонидина и группе плацебо достигала 20 и 36,9% соответственно ( $p=0,007$ ). По данным анализа, выполненного с учетом возраста, индекса массы тела, числа эпизодов ФП в течение предшествующего года и диаметра левого предсердия, применение моксонидина продолжало статистически значимо влиять на частоту развития эпизодов ФП (стандартизованное отношение риска 0,35, 95% ДИ 0,22–0,55;  $p<0,001$ ). Таким образом, на основании полученных данных был сделан вывод о том, что прием моксонидина сопровождается статистически значимым снижением частоты развития рецидива ФП после выполнения абляции устья легочных вен у больных с ФП, устойчивой к антиаритмической терапии. Причем полученные эффекты не зависели от антигипертензивного действия моксонидина.

**Заключение**

Учитывая представленные данные, можно считать, что современные препараты центрального действия – агонисты 11-имидазолиновых рецепторов (и особенно моксонидин как наиболее изученный препарат, относящийся к этому классу) занимают важное место среди АГП, а также представляются эффективными и безопасными АГП, подавляющими активность СОВНС. Несомненно, для практикующих врачей представляют интерес новые данные о снижении частоты развития рецидивов ФП за счет приема моксонидина, учитывая высокую распространенность такой аритмии у больных АГ в реальной клинической практике.

*Литература*

1. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 556–60.
2. Mancia G, Grassi G. The Autonomic Nervous System and Hypertension. *Circ Res* 2014; 114: 1804–14.
3. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347–504.
4. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension. *Kidney Int* 1986; 30: 437–52.
5. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J Hypertens (Suppl)* 1996; 14: S159–S165.
6. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34: 724–8.
7. Palatini P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 199–205.
8. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54: 690–7.
9. Esler M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Hypertension* 2014; 63: e25–e32.
10. Bakris G, Nathan S. Renal denervation and left ventricular mass regression: a benefit beyond blood pressure reduction? *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1924–5.
11. McCrory WW, Klein AA, Rosenthal RA. Blood pressure, heart rate, and plasma catecholamines in normal and hypertensive children and their siblings at rest and after standing. *Hypertension* 1982; 4: 507–13.
12. Horikoshi Y, Tajima I, Igarashi H et al. The adreno-sympathetic system, the genetic predisposition to hypertension, and stress. *Am J Med Sci* 1985; 289: 186–91.
13. Ferrara LA, Moscato TS, Pisanti N et al. Is the sympathetic nervous system altered in children with familial history of arterial hypertension? *Cardiology* 1988; 75: 200–5.
14. Perini C, Müller FB, Rauchfleisch U et al. Psychosomatic factors in borderline hypertensive subjects and offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1990; 16: 627–34.
15. Bianchetti MG, Weidmann P, Beretta-Piccoli C. Disturbed noradrenergic blood pressure control in normotensive members of hypertensive families. *Br Heart J* 1984; 51: 306–11.
16. Singh JP, Larson MG, Manolio TA et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. *The Framingham heart study. Circulation* 1999; 99: 1831–6.
17. Matthews CE, Pate RR, Jackson KL et al. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 29–35.
18. Ferrier C, Cox H, Esler M. Elevated total body noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84: 225–30.
19. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O et al. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have

- a family history of essential hypertension. *J Hypertens (Suppl)* 1988; 6: S525–S528.
20. Smith PA, Grabam LN, Mackintosh AF et al. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 126–32.
21. Smith PA, Grabam LN, Mackintosh AF et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 217–22.
22. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 537–42.
23. Mancia G, Bombelli M, Sega R, Grassi G. White coat and masked hypertension. In: Black HR, Elliott WJ, eds. *Hypertension. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, 2012; p. 64–8.
24. Mauer J, Struci M, Accetto R. Autonomic nervous system in normotensive subjects with a family history of hypertension. *Clin Auton Res* 2004; 14: 369–75.
25. Julius S, Krause L, Schork NJ et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9: 77–84.
26. Böhm R, van Baak M, van Hooff M et al. Salivary flow in borderline hypertension. *Klin Wochenschr* 1985; 63 (Suppl. 3): 154–6.
27. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation* 1971; 44: 413–8.
28. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1989; 11 (Suppl. 1): 75–89.
29. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1988; 14: 1277–83.
30. Hering D, Kara T, Kucharska W et al. High-normal blood pressure is associated with increased resting sympathetic activity but normal responses to stress tests. *Blood Press* 2013; 22: 183–7.
31. Blankestijn PJ, Man in't Veld AJ, Tulen J et al. Support for adrenaline-hypertension hypothesis: 18 hour pressor effect after 6 hours adrenaline infusion. *Lancet* 1988; 2: 1386–9.
32. Brodde OE, Daul A, O'Hara N, Bock KD. Increased density and responsiveness of alpha 2 and beta-adrenoceptors in circulating blood cells of essential hypertensive patients. *J Hypertens Suppl* 1984; 2: S111–S114.
33. Brodde OE. Beta-adrenoceptors in cardiac disease. *Pharmacol Ther* 1993; 60: 405–30.
34. Valentini M, Julius S, Palatini P et al. Attenuation of the haemodynamic, metabolic and energy responses to isoproterenol in patients with hypertension. *J Hypertens* 2004; 22: 1999–2006.
35. Grassi G, Seravalle G, Stella ML, Mancia G. Pathophysiological aspects of hypertensive heart disease in women. *J Hypertens* 2002; 20 (Suppl. 2): S6–S10.
36. Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M et al. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension* 2005; 45: 522–25.
37. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens* 2000; 18: 587–93.
38. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31: 68–72.
39. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K et al. Preeclampsia – a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 1996; 335: 1480–5.
40. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 538–42.
41. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 1359–65.
42. Huggert RJ, Scott EM, Gilbey SG et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 3097–3101.
43. Brands MW, Hall JE. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and obesity-associated hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1064–77.
44. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997; 96: 4104–13.
45. Mancia G, Bombelli M, Corrao G et al. Metabolic syndrome in the PressioniArterioseMonitorate E LoroAssociazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40–7.
46. Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J et al. Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3239–44.
47. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension* 2011; 57: 846–51.
48. Burns J, Sivavananthan MU, Ball SG et al. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 2007; 115: 1999–2005.
49. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension* 2009; 53: 205–9.
50. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F et al. Effects of hypertension and obesity on the sympathetic activation of heart failure patients. *Hypertension* 2003; 42: 873–7.

51. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R et al. Sympathetic and baroreflex function in hypertensive or heart failure patients with ventricular arrhythmias. *J Hypertens* 2004; 22: 1747–53.
52. Seravalle G, Volpe M, Ganz F et al. Neuroadrenergic profile in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2011; 29: e141 (abstract).
53. Grassi G, Colombo M, Seravalle G et al. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension* 1998; 31: 64–7.
54. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G et al. Regional differences in sympathetic activation in lean and obese normotensive individuals with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 2014; 32: 383–8.
55. Grassi G, Seravalle G, Arenare F et al. Behaviour of regional adrenergic outflow in mild-to-moderate renal failure. *J Hypertens* 2009; 27: 562–6.
56. Bevan RD, Tsuru H. Functional and structural changes in the rabbit ear artery after sympathetic denervation. *Circ Res* 1981; 49: 478–85.
57. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C et al. Effect of sympathectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. *Hypertension* 1997; 30: 1085–8.
58. Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G et al. Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens* 1999; 17: 1117–23.
59. Mancia G. Short-term and long-term blood pressure variability. In: Berbari AE, Mancia G, eds. *Special Issues in Hypertension*. Milan: Springer, 2012: p. 91–102.
60. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–23.
61. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1136–43.
62. Sander D, Winbeck K, Klingelböfer J et al. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology* 2001; 57: 833–8.
63. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 105: 1354–9.
64. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2009; 135: 302–7.
65. Andreas S, Haarmann H, Klarner S et al. Increased sympathetic nerve activity in COPD is associated with morbidity and mortality. *Lung* 2014; 192: 235–41.
66. Penne EL, Neumann J, Klein IH et al. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease during standard treatment. *J Nephrol* 2009; 22: 208–15.
67. Grassi G, Seravalle G, Stella ML et al. Sympathoexcitatory responses to the acute blood pressure fall induced by central or peripheral antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2000; 13: 29–34.
68. Grassi G. Counteracting the sympathetic nervous system in essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 513–9.
69. Van Zwieten P. Beneficial interactions between pharmacological, pathophysiological and hypertension research. *J Hypertens* 2001; 19: 465–73.
70. Grassi G, Seravalle G, Calboun DA, Mancia G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1994; 23: 294–301.
71. Grassi G, Seravalle G, Colombo M et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97: 2037–42.
72. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G et al. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 802–7.
73. Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G et al. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002; 106: 1957–61.
74. Pal GK, Adithan C, Dutta TK et al. Preference for salt contributes to sympathovagal imbalance in the genesis of prehypertension. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 586–91.
75. Xu J, Hering D, Sata Y et al. Renal denervation: current implications and future perspectives. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126: 41–53.
76. Menne J, Jordan J, Linnenweber-Held S, Haller H. Resistant hypertension: baroreflex stimulation as a new tool. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 288–95.
77. Heusser K, Tank J, Engeli S et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2010; 55: 619–26.
78. Schmieder RE, Redon J, Grassi G et al. ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 837–41.
79. Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G et al. International Expert Consensus statement: percutaneous transluminal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2031–45.
80. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.
81. Messerli FH. Doxazosin and congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1295–6.
82. Wiysonge CS, Opie LH.  $\beta$ -Blockers as initial therapy for hypertension. *JAMA* 2013; 310: 1851–2.
83. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension* 2012; 60: 1485–90.
84. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–75.
85. Chen PS, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: S61–S64.
86. Sharifov OF, Fedorov VV, Belosbapko GG et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 483–90.
87. Tan AY, Zhou S, Gbolmieh G et al. Spontaneous autonomic nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias (abstract). *Heart Rhythm* 2006; 3 (1S): S184.
88. Shen MJ, Choi EK, Tan AY et al. Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2011; 9: 30–9.
89. Linz D, Mahfoud F, Schotten U et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertension* 2012; 60: 172–8.
90. Pokusbalov E, Romanov A, Corbucci G et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1163–70.
91. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C et al. Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 2013; 112: 684–7.
92. Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M et al. Central Sympathetic Inhibition to Reduce Post-Ablation Atrial Fibrillation Recurrences in Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Study. *Circulation* 2014. Aug 21. [Epub ahead of print].

\*  
—————