

Место агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертензии

Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С.

ФГБУ «Национально-исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Обзор посвящен симпатолитикам нового поколения — селективным агонистам I1-имидазолиновых рецепторов. Представлен анализ российских и зарубежных исследований, результаты которых убедительно свидетельствуют о том, что этот класс препаратов не только обеспечивает адекватный и долгосрочный контроль артериального давления, но и обладает рядом положительных метаболических эффектов: способствует понижению инсулинорезистентности (снижению веса) и обладает органопротективными свойствами (улучшает функции эндотелия, способствует регрессу гипертрофии левого желудочка сердца, снижению микроальбуминурии). При этом селективные агонисты I1-имидазолиновых рецепторов значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для симпатолитиков старого поколения. Этот класс препаратов неизменно находит свое место в российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии.

Ключевые слова: агонисты имидазолиновых рецепторов, инсулинорезистентность, антигипертензивный эффект, метаболические эффекты, органопротекция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/10-2021

Рецензия получена 15/11-2021

Принята к публикации 18/11-2021



Для цитирования: Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. Место агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3129. doi:10.15829/1728-8800-2021-3129

Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of hypertension

Nebieridze D. V., Safaryan A. S.

National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The review is devoted to selective I1-imidazoline-receptor agonists. An analysis of Russian and foreign studies is presented, the results of which indicate that this drug class not only provides adequate and long-term control of blood pressure, but also has a number of favorable metabolic effects. Therefore, it contributes to reducing insulin resistance (weight loss) and has organ protective properties (endothelial function improvement, left ventricular hypertrophy regression, microalbuminuria reduction). At the same time, selective I1-imidazoline-receptor agonists are much less likely to cause side effects characteristic of old-generation sympatholytic agents. This class of drugs is invariably included in Russian guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension.

Keywords: imidazoline receptor agonists, insulin resistance, antihypertensive effect, metabolic effects, organ protection.

Nebieridze D. V.* ORCID: 0000-0002-5265-3164, Safaryan A. S. ORCID: 0000-0002-6104-8388.

*Corresponding author:
dneberidze@gnicpm.ru

Received: 30/10-2021

Revision Received: 15/11-2021

Accepted: 18/11-2021

For citation: Nebieridze D. V., Safaryan A. S. Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3129. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3129

Relationships and Activities: none.

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АИР — агонисты I1-имидазолиновых рецепторов, ИР — инсулинорезистентность, МС — метаболический синдром, СНС — симпатическая нервная система, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) — ингибитор активатора плазминогена.

Введение

Одним из самых серьезных расхождений между европейскими и российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии

(АГ) является вопрос о месте агонистов имидазолиновых рецепторов (АИР). В европейских рекомендациях вообще отсутствует упоминание об АИР как среди основных, так и дополнительных классов

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dneberidze@gnicpm.ru

Тел.: +7 (985) 338-51-55

[Небиеридзе Д. В.* — д.м.н., руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-5265-3164, Сафарян А. С. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388].

препаратов в лечении АГ [1]. Комментируя новые европейские рекомендации по АГ 2018г, российские эксперты подчеркивают необходимость применения АИР при метаболическом синдроме (МС) и инсулинорезистентности (ИР) [2]. Не случайно, в новых российских рекомендациях, несмотря на отсутствие данного класса препаратов среди основных, пациентам с МС или ожирением для лечения АГ при недостаточной эффективности классических комбинаций рекомендуется моксонидин в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальция и диуретиками [3, 4].

Одним из первых классов антигипертензивных препаратов (АГП), применявшихся в клинической практике, были препараты центрального действия. Это было естественно, поскольку симпатической нервной системе (СНС) придавалось большое значение в патогенезе АГ еще со времен нейрогенной теории Ланга Г. Ф. Доказано, что длительное повышение тонуса СНС приводит к поражению органов-мишеней у пациентов с АГ [5], поэтому ранняя коррекция состояния СНС обоснована патогенетически. Однако длительное использование симпатолитиков первого поколения (клонидин, метилдопа, резерпин) для антигипертензивной терапии не оправдало себя, поскольку они часто вызывают такие серьезные побочные эффекты, как сонливость, депрессия, сексуальные расстройства и феномен рикошета. В связи с этим их в основном применяют либо при гипертонических кризах [3], либо по экономическим соображениям из-за относительно низкой стоимости.

Тем не менее, понимание важной роли СНС в генезе АГ настолько проникло в сознание медицинской общественности, что попытки создания новых эффективных и безопасных симпатолитиков не прекращались, и их появление ожидалось с большим интересом. Актуальность создания таких препаратов еще более возросла, когда выяснилось, что активация СНС приводит не только к повышению артериального давления (АД), но и к ряду других негативных эффектов: гипертрофии миокарда, дисфункции эндотелия, активации тромбоцитов, ИР и дислипидемии, которые значительно увеличивают риск развития осложнений у лиц с АГ [6]. Поэтому создание новых, эффективных и безопасных препаратов центрального действия имело значение не только с точки зрения адекватного контроля АД, но и коррекции метаболических нарушений и органопroteкции.

С открытием имидазолиновых рецепторов и созданием их селективных АИР открылась перспектива появления новых, эффективных и безопасных симпатолитиков. Было установлено, что имидазолиновые рецепторы находятся в двух важ-

нейших органах регуляции АД — в головном мозге и почках [7, 8]. Они расположены в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга и в проксимальных канальцах почек. Оказалось, что эти рецепторы реагируют не на катехоламины, а на химические соединения, сходные с имидазолином, поэтому они получили название имидазолиновых рецепторов. Активация этих рецепторов на уровне головного мозга вызывает модуляцию симпатических импульсов и снижение АД, а в почках — уменьшение активности H^+/Na^+ -насоса и замедление реабсорбции соли и воды.

АИР имеют строение, схожее с имидазолином, связываются с указанными рецепторами в головном мозге и почках. В первом случае они уменьшают симпатическую активность, что приводит к снижению периферического сопротивления сосудов, активности ренин-ангиотензиновой системы и обратному всасыванию соли и воды. Благодаря высокому родству к имидазолиновым рецепторам, АИР практически не связываются с другими адренергическими рецепторами, например, с α_2 , вследствие чего в терапевтических дозах значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для других препаратов центрального действия (рисунок 1). Как известно, появление указанных побочных эффектов связано со стимуляцией α_2 -адренорецепторов, через которые осуществляют свой антигипертензивный эффект как селективные (метилдопа), так и неселективные (клонидин) агонисты α_2 -адренорецепторов [8].

Данные российских и зарубежных исследований свидетельствуют об антигипертензивной эффективности АИР, сопоставимой с эффективностью наиболее известных и широко используемых представителей основных классов АГП. У них отсутствует эффект ускользания — развития толерантности к лечению. АИР хорошо переносятся, поскольку, как уже было сказано выше, в терапевтических дозах не связываются с другими типами адренергических рецепторов [9–11]. Появление селективных АИР стало вторым рождением класса АГП центрального действия (симпатолитиков) в лечении АГ. Таким образом, после долгого перерыва симпатолитики вновь вошли в кардиологическую практику [12].

Методологические подходы

В период с января по сентябрь 2021г выполнен поиск и анализ отечественных и зарубежных публикаций с помощью электронных баз данных: PubMed, eLIBRARY, Google Scholar. Поиск научной литературы осуществлялся по следующим ключевым словам: imidazoline receptor agonists, insulin resistance, antihypertensive effects, metabolic effects, organoprotection. Глубина поиска охватывает весь период публикаций по анализируемой теме до сентября 2021г.

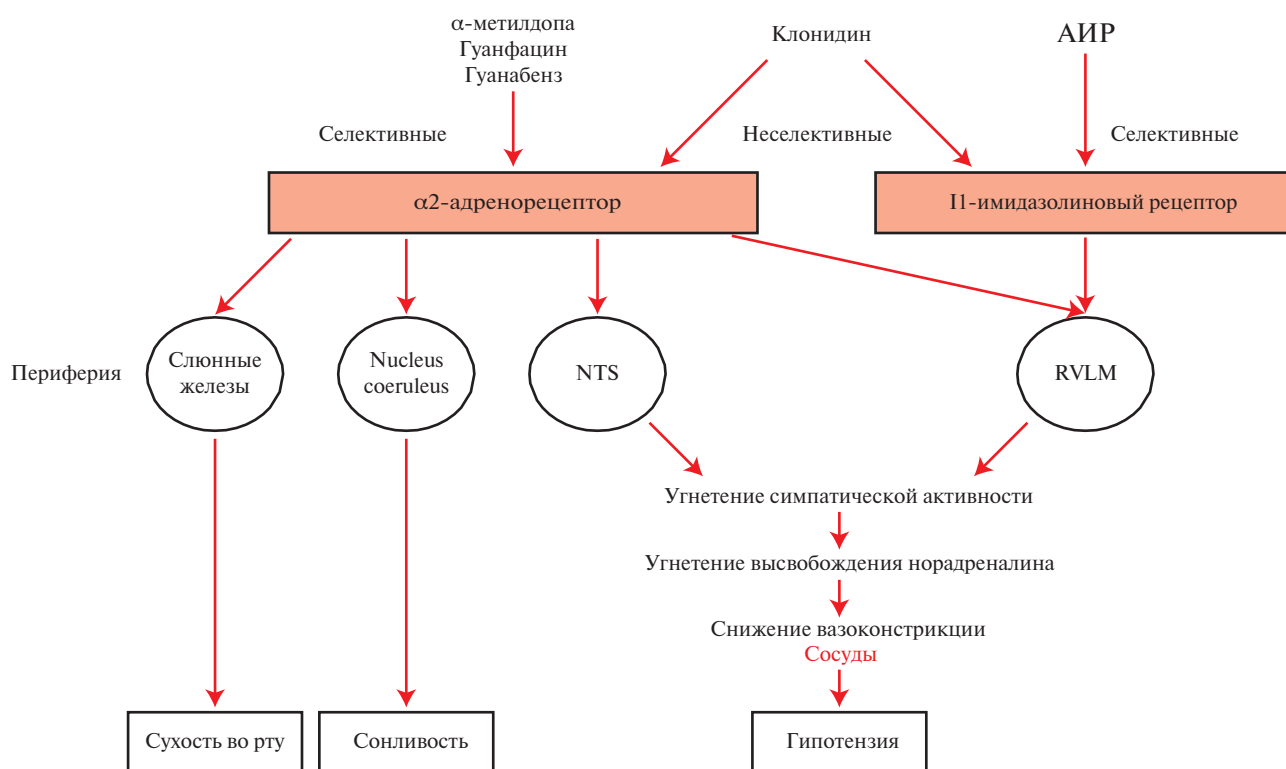


Рис. 1 Механизмы действия АИР.

Примечание: Nucleus coeruleus — голубое ядро, NTS — nucleus tractus solitarii (ядро солитарного тракта), RVLM — rostral ventro-lateral medulla (ростральная вентролатеральная область продолговатого мозга).

Метаболические эффекты

Особый интерес представляет анализ данных о метаболических эффектах АИР. Известно, что имидазолиновые рецепторы регулируют секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы, что обуславливает дополнительные плеiotропные эффекты АИР относительно углеводного обмена [13]. Одним из механизмов положительного влияния АИР на углеводный обмен является их способность индуцировать экспрессию β-субъединиц рецепторов инсулина и белка IRS-1 (insulin receptor substrate-1) в тканях, что сопровождается улучшением функции сигнальных путей инсулина в скелетных мышцах и печени [14]. В классическом исследовании Naenni A, et al. с применением метода эугликемического клэмп-теста получены наиболее убедительные результаты по влиянию АИР на ИР. Установлено, что моксонидин снижает ИР [15]. Снижение ИР — важная особенность действия моксонидина помимо ведущего антигипертензивного эффекта. На базе НМИЦ ТПМ было проведено исследование по влиянию моксонидина на ИР у пациентов с мягкой и умеренной АГ и компенсированным сахарным диабетом (СД) 2 типа. Результаты исследования подтвердили, что моксонидин снижает ИР [9]. После 3-месячного лечения моксонидином уровни инсулина и глюкозы в крови, определяемые через 2 ч после стандарт-

ного завтрака (эквивалент теста на толерантность к глюкозе), достоверно снижались. Эти результаты свидетельствуют об улучшении чувствительности тканей к инсулину, поскольку для поддержания более низкого, чем до лечения, уровня глюкозы после лечения моксонидином требуется меньшее количество инсулина.

В сравнительном рандомизированном исследовании АЛМАЗ [10] с участием 202 пациентов с ИР изучали влияние моксонидина и метформина на метаболизм глюкозы. Прием моксонидина способствовал снижению уровня глюкозы натощак, ИР, веса пациентов, а также повышению скорости утилизации глюкозы. Была также проведена оценка влияния данных препаратов на гликемический профиль у пациентов с избыточным весом, мягкой АГ, ИР и нарушением толерантности к глюкозе. На фоне применения моксонидина уровень глюкозы натощак снижался менее выражено, чем на фоне метформина, но значительно снижался уровень инсулина, при этом снижение индекса массы тела было сопоставимо на фоне применения обоих препаратов. Эти эффекты селективных АИР доказаны и в ряде международных исследований. Целью крупного многоцентрового наблюдательного международного исследования MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic Syndrome

population) была оценка долгосрочной безопасности и эффективности моксонидина у пациентов с АГ и МС [16]. В исследование были включены мужчины и женщины (50,2 и 49,8%, соответственно) с признаками абдоминального ожирения и АГ I–III ст. Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Моксонидин назначали в дозе 0,2–0,4 мг ежедневно в монотерапии (20%) или в комбинации (80%), когда предшествовавшая антигипертензивная терапия была недостаточной для достижения целевых значений АД. Систolicеское и диastolicеское АД снижалось, в среднем, на $24,5 \pm 14,3$ и $12,6 \pm 9,1$ мм рт.ст., соответственно. Частота достижения целевого АД $<140/90$ мм рт.ст. была достоверно ($p < 0,001$) выше среди более молодых пациентов, женщин в постменопаузе и пациентов, получавших монотерапию. Отмечена также благоприятная динамика уровня глюкозы в плазме натощак (от 6,8 до 6,2 ммоль/л) и триглицеридов (от 2,4 до 2,0 ммоль/л). В испанском исследовании проводилась оценка эффективности моксонидина в группе амбулаторных пациентов с ожирением и АГ, плохо контролируемой при стандартной антигипертензивной терапии. Проводился анализ контроля АД после добавления моксонидина в дозе 0,4 мг к проводимой ранее терапии у 112 пациентов с ожирением (у 25 из них был СД 2 типа). В результате исследования отмечено выраженное снижение систolicеского и диastolicеского АД, в среднем, на 23,0 и 12,9 мм рт.ст. Заслуживают внимания данные о динамике клиренса креатинина. У пациентов с исходной гиперфильтрацией в результате лечения моксонидином отмечено достоверное снижение клиренса креатинина, что, возможно, объясняется снижением массы тела. В то же время было показано, что моксонидин характеризуется очень хорошей переносимостью и небольшим количеством лекарственных взаимодействий. Таким образом, данное исследование еще раз показало эффективность и безопасность моксонидина у пациентов с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями [17]. Представленные выше данные свидетельствуют о важных положительных метаболических эффектах АИР и характеризуют их как один из предпочтительных классов АГП при МС. Не случайно, еще в 2007г в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ АИР были отнесены к лучшему классу АГП по благоприятному влиянию на чувствительность тканей к инсулину [18].

Органопротекция

Результаты ряда исследований свидетельствуют о различных органопротективных эффектах АИР. В одном из них было показано, что моксонидин может способствовать регрессу гипертрофии левого желудочка. Данный эффект был установлен

при лечении больных АГ моксонидином в течение 6 мес. [19]. Уменьшение гипертрофии левого желудочка было подтверждено в экспериментальных исследованиях. Влияние моксонидина на миокард может быть объяснено активацией имидазолиновых рецепторов, локализующихся в сердце, регуляцией процессов апоптоза и стабилизацией дезоксирибонуклеиновой кислоты [20]. В другом исследовании был установлен нефропротективный эффект АИР. В группе больных эссенциальной АГ и микроальбуминурией ($n=56$) оценивалась эффективность монотерапии моксонидином. Пациенты получали препарат в дозе 0,3–0,4 мг/сут. в течение 6 мес. Моксонидин способствовал достоверному снижению АД, уменьшению выраженности альбуминурии, концентрации тромбомодулина плазмы крови и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (plasminogen activator inhibitor, PAI-1). Динамику уровней этих маркеров авторы исследования объясняли нормализацией состояния эндотелия на фоне лечения [21]. Моксонидин в малых дозах может замедлить развитие гломерулосклероза [22]. Нефропротективный эффект моксонидина отмечен, в т.ч. у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа [23].

Еще одним свойством АИР, имеющим важное клиническое значение, является улучшение эндотелиальной функции. Как известно, дисфункция эндотелия лежит в основе развития атеросклероза. В связи с этим коррекция дисфункции эндотелия может расцениваться как антиатерогенный эффект. Такой эффект в комбинации с антигипертензивным действием может обеспечить значимое снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при длительной терапии АГ. Одним из показателей, позволяющих оценить состояние эндотелия, служит фибринолитическая активность плазмы крови. Известно, что нормальная фибринолитическая активность обеспечивается балансом тканевого активатора плазминогена и его ингибитора (PAI-1), которые синтезируются в клетках эндотелия. Увеличение синтеза PAI-1 приводит к снижению фибринолитической активности и повышению риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. На фоне терапии моксонидином у пациентов с АГ установлено достоверное снижение уровня PAI-1, обусловленное, возможно, уменьшением ИР и активности симпатoadренальной системы [24]. Также обнаружено снижение в плазме уровня тромбомодулина — гликопротеина клеточных мембран эндотелиальных клеток, который является рецептором для тромбина и появляется в плазме крови при повреждении эндотелия. Поэтому уменьшение уровня тромбомодулина на фоне терапии моксонидином, вероятно, связано с поддержанием целостности эндотелия сосудов.

Заключение

Таким образом, результаты российских и зарубежных исследований показали, что селективные АИР не только обеспечивают адекватный и долгосрочный контроль АД, но и обладают рядом положительных метаболических и органопротективных эффектов. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ отмечается, что важное свойство моксонидина заключается в положительном влиянии на углеводный и липидный обмены. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает содержание триглицеридов и свободных жирных кислот, повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Моксонидин обладает и органопротективным действием: уменьшает гипертрофию левого желудочка, снижает микроальбуминурию. Несмотря на отсутствие в рекомендациях данного класса препаратов среди основных, в отличие от других классов препаратов для моксонидина не проводились исследо-

вания с использованием жестких конечных точек, нет оснований для отмены такой терапии пациентам, которые уже получают данную группу препаратов при условии их хорошей эффективности и переносимости. Согласно российским рекомендациям, моксонидин для лечения АГ рекомендуется пациентам с МС или ожирением в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальция и диуретиками при недостаточной эффективности классических комбинаций. Абсолютными противопоказаниями к назначению АИР являются синдром слабости синусового узла, брадикардия <50 уд./мин, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, острый коронарный синдром.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Nebieridze DV, Gapon LI, Rotar OP, et al. European recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in 2018: comments of the specialists of the Russian Heart Society. *Arterial hypertension*. 2018;24(6):602-22. (In Russ.) Небиеридзе Д. В., Гапон Л. И., Ротарь О. П. и др. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(6):602-22. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-602-622.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Esler M. Sympathetic nervous system: contribution to human hypertension and related cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26(2):S24-8.
- Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J*. 1998;19(F):F14-8.
- Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;230(1):232-36.
- Parini A. Du recepteur alpha-2 adrenergique au recepteur imidazoline — guanidinique: un concept en evolution. *Lettre du Pharmacol*. 1989;6:3-5.
- Nebieridze DV, Britov AN, Aparina TV, et al. Moxonidine — the modern drug of choice for hypertension and metabolic disorders. *Cardiology*. 1999;39(1):43-7. (In Russ.) Небиеридзе Д. В., Бритов А. Н., Апарина Т. В. и др. Моксонидин — современный препарат выбора при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях. *Кардиология*. 1999;39(1):43-7.
- Chazova IE, Almazov VA, Shlyakhto EV. Moxonidine improves glycemic control in patients with arterial hypertension and excess body weight in comparison with metformin: the ALMAZ study. *Clinical Cardiology Reviews*. 2007;(9):36-47. (In Russ.) Чазова И. Е., Алмазов В. А., Шляхто Е. В. Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформин: исследование АЛМАЗ. *Обзоры Клинической кардиологии*. 2007;(9):36-47.
- Julius S, Gudbradson T, Jamerson K, et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens*. 1991;9:983-6. doi:10.1097/00004872-199111000-00001.
- Nebieridze DV, Kamyshova TV. Imidazoline receptor agonists: do we all know about their capabilities? Rational pharmacotherapy in cardiology. 2012;8(2):233-6. (In Russ.) Небиеридзе Д. В., Камышова Т. В. Агонисты имидазолиновых рецепторов: все ли мы знаем об их возможностях? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(2):233-6. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-2-233-236.
- Rosen P, Ohly P, Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat. *J Hypertens Suppl*. 1997;15(1):S31-8. doi:10.1097/00004872-199715011-00004.
- Zhernakova YV, Chazova IE. Features of the treatment of arterial hypertension in perimenopausal women. *Systemic hypertension*. 2014;11(1):5-10. (In Russ.) Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Особенности лечения артериальной гипертензии у женщин

- в перименопаузе. Системные гипертензии. 2014;11(1):5-10. doi:10.26442/SG28999.
15. Haenni A, Lithell HO. Moxonidin improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens*. 1999;17(3):S29-35.
16. Chazova I, Schlaich MP. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. *Intern J Hypertens*. 2013;1-9. doi:10.1155/2013/541689.
17. Abellan J, Leal M, Hernandez-Menarguez F. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int*. 2005;67 (Suppl. 93):S20-4. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09305.x.
18. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.
19. Haczynski J, Spring A, Przewlocka-Kosmala M, Flasiński J. Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *J. Clin. Basic Cardiol*. 2001;4(1):61-5.
20. Paquette PA, Duguay D, El-Ayoubi R. et al. Control of left ventricular mass by moxonidine involves reduced DNA synthesis and enhanced DNA fragmentation. *Br J Pharmacol*. 2008;153(3):459-67. doi:10.1038/sj.bjp.0707588.
21. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(3):602-5. doi:10.1681/ASN.V123602.
22. Amman K, Rump LC, Simonaviciene A, et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol*. 2000;1:1469-78. doi:10.1681/ASN.V1181469.
23. Ametov AS, Demidova TY, Smagina LV. The cardio- and nephroprotective effects of the imidazoline receptor agonist moxonidine in the treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;7(4):8-13. (In Russ.) Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Смагина Л. В. Кардио- и нефропротективные эффекты агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2004;7(4):8-13. doi:10.14341/DM200448-13.
24. Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Drugs and Therapy*. 1998;12:463-7. doi:10.1023/a:1007702132210.