

Особенности антигипертензивной терапии и практика назначения селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в России по сравнению с другими странами: анализ данных исследования STRAIGHT

А.О. Конради¹, Н.Э. Звартау^{2,3}, И.Е. Чазова², Ю.В. Жернакова², А.Е. Schutte^{3,4}, М.Р. Schlaich⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», Москва, Россия;

³Школа здоровья населения Университета Нового Южного Уэльса; Институт глобального здоровья Джорджа, Сидней, Австралия;

⁴Ассоциация исследователей гипертонии Африки; Подразделение Совета медицинских исследований по гипертонии и сердечно-сосудистым заболеваниям Северо-Западного университета, Почеструм, Южная Африка;

⁵Центр гипертонии Добни, Школа медицины Королевского госпиталя города Перта/Учреждение медицинских исследований, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия

Аннотация

Анализ рутинной клинической практики ведения пациентов с артериальной гипертонией (АГ) представляет один из важных инструментов поиска дополнительных путей снижения ассоциированных с АГ сердечно-сосудистых и почечных исходов.

Цель. Сравнение терапевтической тактики при лечении АГ и особенностей клинического использования селективных агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов (АИР) в Российской Федерации по сравнению с другими странами-участниками международного исследования STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists Treatment Recommendation and Action In Global management of HyperTension).

Материалы и методы. Поперечное онлайн-исследование (опрос) среди врачей разных специальностей проводилось с 18 января по 1 июля 2019 г. в 7 странах с высокой частотой назначения АИР, в том числе в РФ.

Результаты. Отклик по заполнению опросника в РФ получен от 125 (4,5%) специалистов, преимущественно врачей общей практики (54,0%) и кардиологов (42,0%), и был несколько ниже, чем в других странах (6,8%), включивших специалистов разного профиля. В РФ преобладало использование в рутинной практике национальных рекомендаций (83,0%), в других странах – американских (66,0%). Учет традиционных факторов риска АГ при инициации терапии отмечен большинством специалистов, ночного апноэ – каждым вторым. Осведомленность, частота назначения и акцент на использование АИР в РФ был выше. Основные отмеченные преимущества АИР (моксонидина): эффективность, в том числе при резистентной АГ, и метаболические эффекты (в РФ). Большинство участников предпочитали назначение АИР в качестве терапии 3-й линии (65,0% в РФ и 60,0% в других странах), в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (в РФ, 55,0%) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (в других странах, 54,0%). По сравнению с участниками из других стран российские специалисты чаще назначали АИР в качестве препаратов 1-й (15,0% против 5,0%) и 2-й линии (48,0% против 21,0%).

Заключение. Российские специалисты более осведомлены об АИР, чаще и раньше назначали данный класс препаратов для лечения АГ, предпочитая их комбинацию с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, по сравнению с респондентами из других стран. Антигипертензивная эффективность и метаболические эффекты отмечены как основные преимущества терапии АИР.

Ключевые слова: артериальная гипертония, поперечное исследование, опрос врачей, антигипертензивная терапия, имидазолиновые рецепторы, моксонидин

Для цитирования: Конради А.О., Звартау Н.Э., Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Schutte А.Е., Schlaich М.Р. Особенности антигипертензивной терапии и практика назначения селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в России по сравнению с другими странами: анализ данных исследования STRAIGHT. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 440–448. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200818

ORIGINAL ARTICLE

Features of antihypertensive therapy and real-world prescription of selective imidazoline receptor agonists in Russia vs other countries: STRAIGHT study data analysis

Alexandra O. Konradi¹, Nadezhda E. Zvartau^{2,3}, Irina E. Chazova², Juliya V. Zhernakova², Aletta E. Schutte^{3,4}, Markus P. Schlaich⁵

Информация об авторах / Information about the authors

²Звартау Надежда Эдвиновна – к.м.н., зам. ген. дир. по работе с регионами, нач. управления по реализации федеральных проектов, доц. каф. внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Тел.: +7(812)703-37-56; e-mail: zvartau@almazovcentre.ru; ORCID: 0000-0001-6533-5950

Конради Александра Олеговна – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. по науч. работе, рук. научно-исследовательского отд. артериальной гипертонии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0001-8169-7812

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Жернакова Юлия Валерьевна – д.м.н., проф., ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-7895-9068

²Nadezhda E. Zvartau. E-mail: zvartau@almazovcentre.ru; ORCID: 0000-0001-6533-5950

Alexandra O. Konradi. ORCID: 0000-0001-8169-7812

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

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

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

³School of Population Health, University of New South Wales; The George Institute for Globally Health, Sydney, Australia;

⁴Hypertension in Africa Research Team; MRC Unit for Hypertension and Cardiovascular Disease, North-West University, Potchefstroom, South Africa;

⁵Dobney Hypertension Centre, School of Medicine – Royal Perth Hospital Unit/Medical Research Foundation, University of Western Australia, Perth, Western Australia

Abstract

Analysis of routine clinical practice of hypertensive patient management represents one of the important tools in the search for further ways to minimize hypertension-associated cardiovascular and renal adverse outcomes.

Aim. To compare the strategies for hypertension management and features of clinical use of I₁-imidazoline receptor (I₁-IR) agonists in the Russian Federation and other countries where the STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists Treatment Recommendation and Action In Global management of HyperTension) study was conducted.

Materials and methods. It was a cross-sectional online study involving physicians of various specializations. The study was conducted from January 18 to July 1, 2019, in seven countries with a high rate of I₁-IR agonist prescription, including Russia.

Results. A total of 125 (4.5%) responders filled out the survey in the Russian Federation, which was somewhat lower than in other countries (6.8%). The participants were mostly general practitioners (54.0%) and cardiologists (42.0%), while in other countries greater diversity was seen. Most Russian physicians (83.0%) seemed to rely on national clinical guidelines in their routine practice, while in other countries the US guidelines were more popular (66.0%). The majority of responders stated that they took into account the traditional risk factors of hypertension when initiating the therapy; every second responder noted if sleep apnea was present. Awareness of I₁-IR agonists, their prescription rate and their preference were higher in Russia. The main reported benefits of I₁-IR agonists were their efficacy, including in resistant hypertension, and their metabolic effects (in Russia). Most participants preferred I₁-IR agonists as third-line therapy (65.0% in Russia vs 60.0% in other countries) and in combination with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin II receptor blockers (ARB) (55.0% in Russia vs 54.0% in other countries). Compared to responders from other countries, Russian physicians prescribe I₁-IR agonists as first-line (15.0% vs 5.0%) and second-line (48.0% vs 21.0%) therapy more often.

Conclusion. Russian physicians were the most aware of I₁-IR agonists and tended to prescribe drugs of this class for hypertension management more often, and I₁-IR agonist combination with ACEi was preferable compared to physician responders from other countries. Antihypertensive efficacy and metabolic effects were reported as the major benefits of I₁-IR agonist therapy.

Keywords: arterial hypertension, cross-sectional study, survey, antihypertensive agents, imidazoline receptors, moxonidine

For citation: Konradi AO, Zvartau NE, Chazova IE, Zhernakova JuV, Schutte AE, Schlaich MP. Features of antihypertensive therapy and real-world prescription of selective imidazoline receptor agonists in Russia vs other countries: STRAIGHT study data analysis. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 440–448. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200818

Введение

Артериальная гипертония (АГ) наблюдается у 44–51% взрослого населения Российской Федерации [1–3], по-прежнему оставаясь наиболее распространенным и значимым, но при этом модифицируемым сердечно-сосудистым фактором риска [4, 5]. Последние годы ознаменовались очевидными успехами в понимании патофизиологии и определении современных принципов лечения АГ. Согласно действующим рекомендациям, основанным на результатах клинических исследований с жесткими конечными точками, пациентам с АГ следует назначать комбинацию (предпочтительно фиксированную) блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с дигидропиридиновым блокатором кальци-

евых каналов – БКК (ДГП-БКК) и диуретиком [6, 7]. Это позволяет повысить вероятность достижения целевого уровня артериального давления (АД), снизить риск нежелательных явлений и увеличить приверженность терапии [8]. Тем не менее данные крупных эпидемиологических исследований в РФ и мире свидетельствуют, что уровень АД превышает рекомендуемые целевые значения более чем у 1/2 пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию [1, 2, 9], что подчеркивает необходимость поиска дополнительных путей и стратегических решений для снижения неблагоприятного социально-экономического бремени АГ.

Причины неконтролируемой АГ сложные и многофакторные. Важную роль играют имеющиеся организационные барьеры при попытках трансляции принципов

Schutte Aletta Elisabeth – проф., гл. рук. по кардиологии, сердечно-сосудистой и метаболической медицины Школы здоровья населения Университета Нового Южного Уэльса; Институт глобального здоровья Джорджа; Ассоциация исследователей гипертонии Африки; Подразделение Совета медицинских исследований по гипертонии и сердечно-сосудистым заболеваниям Северо-Западного университета. ORCID: 0000-0001-9217-4937

Schlaich Markus P. – проф. Центра гипертонии Добни, Школа медицины Королевского госпиталя города Перта/Учреждение медицинских исследований, Университет Западной Австралии; нефролог, спец. по артериальной гипертонии; дир. регионального Южно-Тихоокеанского офиса Всемирной лиги борьбы с гипертонией (WHL), председатель отд. корпоративных связей Международного общества артериальной гипертензии (ISH), президент Совета по изучению высокого артериального давления Австралии (НВРРА), ст. науч. сотр. Национального совета по здоровью и медицинским исследованиям (NHMRC), член Американского общества кардиологов (FAHA), член Европейского общества кардиологов (FESC). ORCID: 0000-0002-1765-0195

Aletta E. Schutte. ORCID: 0000-0001-9217-4937

Markus P. Schlaich. ORCID: 0000-0002-1765-0195

доказательной медицины в реальную клиническую практику, низкая приверженность пациентов, терапевтическая инертность или недостаточность знаний врачей. Действительно, несмотря на наличие четких алгоритмов лечения АГ [6, 7], выбор индивидуальной стратегии лечения каждого конкретного пациента может быть сложным вопросом для практикующего врача, поскольку требует комплексной оценки степени повышения АД, факторов риска и поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и некардиальных сопутствующих заболеваний, а также знания преимуществ и ограничений того или иного класса антигипертензивных препаратов. Среди патофизиологических факторов, опосредующих развитие и поддержание АГ, существенная роль принадлежит высокому тону симпатической нервной системы (СНС), запускающему порочный круг целого ряда патологических изменений – активацию РААС, метаболические нарушения, воспаление, гиперкоагуляцию и каскад опосредованных периферических эффектов [10]. Возможности подавления избыточной активности СНС при АГ активно изучаются с помощью современных электрофизиологических методов нейромодуляции, имплантации специальных устройств, ренальной денервации [11], нефармакологических вмешательств и лекарственной терапии [12].

Среди лекарственных препаратов наиболее выраженный подавляющий эффект на активность СНС демонстрируют препараты центрального действия [12]. Селективные агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов (АИР), расположенных в ростральном отделе ствола мозга, эффективно снижают АД, а за счет низкой тропности к α-адренорецепторам обладают более благоприятным профилем безопасности, по сравнению с симпатолитиками старого поколения (клонидином, гуанфацином), практически не вызывая сухости во рту и седативного эффекта. АИР рекомендуются для использования у пациентов с АГ с метаболическим синдромом (МС) или ожирением в комбинации с другими препаратами [6]. Метаболические эффекты являются важным преимуществом терапии АИР. Одним из представителей данного класса, рекомендованным национальными руководствами по лечению АГ и широко используемым в отечественной кардиологической практике, является моксонидин (оригинальное название – Физиотенз). Показано, что терапия моксонидином наряду со снижением АД также ассоциирована с увеличением чувствительности периферических тканей к инсулину, улучшением показателей углеводного и липидного профиля, эндотелиальной функции, снижением массы тела, что может дополнительно опосредовать органопротективные свойства препарата при лечении АГ [13–25]. В то же время за счет патофизиологически обоснованного воздействия на ассоциированные с активацией центральной СНС контррегуляторные механизмы повышения АД, наблюдающиеся, в частности, при назначении БКК и диуретиков, добавление АИР к другим классам антигипертензивных лекарственных средств может быть ассоциировано с лучшим профилем эффективности и безопасности терапии.

Для оценки терапевтической тактики при лечении АГ, определения особенностей клинического использования АИР и направлений для дальнейших научных и клинических исследований в странах с высокой частотой назначения АИР в ноябре 2018 г. было инициировано международное исследование STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists

Treatment Recommendation and Action In Global management of HyperTension). Основные результаты исследования опубликованы ранее [26].

Цель исследования – сопоставление результатов российской части исследования с другими странами-участниками для определения особенностей, обоснования и практических аспектов использования АИР в РФ.

Материалы и методы

Поперечное исследование проводилось с 18 января по 1 июля 2019 г. в 7 странах с высокой частотой назначения АИР (Индия, Иордания, Королевство Саудовская Аравия, Ливан, РФ, Южно-Африканская Республика, Объединенные Арабские Эмираты). Специально разработанный группой экспертов анонимный опросник для оценки особенностей лечения АГ с акцентом на практику назначения АИР разослали врачам разных специальностей по электронной почте. Опросник состоял из двух модулей и был рассчитан на общее время заполнения 10 мин. Первый модуль включал информацию о специальности и стаже врача, тактике лечения АГ, знаниях о классе АИР и предпочтениях при их использовании. Для получения информации о подходах к назначению антигипертензивной терапии в конкретной ситуации разработан второй модуль, представлявший собой 5 различных клинических сценариев при АГ. В обоих модулях представлены вопросы как с одиночным, так и с множественным выбором ответа.

Все участники исследования дали письменное согласие на участие в опросе. Сбор, обработка и анализ результатов проводились анонимно в агрегированном виде центральной командой. Использовали методы описательной статистики. Результаты представлены в виде процентов (доли от общего числа респондентов) для каждого вопроса.

Результаты

Характеристика исследуемой популяции

Среди 7 стран-участников согласие на участие в исследовании получено от 5074 врачей. Отклик по заполнению опросника составил 281 (5,5%). В РФ ссылку на участие в опросе отправили 2765 врачам, из которых 2630 (95,1%) зарегистрировались для участия в исследовании. Отклик по заполнению опросника получен от 125 (4,5%) специалистов, из них у 5 – часть вопросов была не завершена (в процессе ввода), у 12 – получен ответ на вопрос с ошибкой. Отклик от специалистов из других стран был несколько выше (6,8%).

Среди российских специалистов, участвовавших в исследовании, 81,0% составили женщины, большинство из них – врачи общей практики (54,0%) и кардиологи (42,0%). Отмечен длительный опыт лечения АГ (в 36,0% случаев >15 лет) с приемом более 30 пациентов в неделю. Преобладало использование национальных рекомендаций в клинической практике (**рис. 1**). В других странах 80,0% респондентов – мужчины; наблюдали более равномерное участие врачей разных специальностей в опросе (29% – кардиологи, 14,7% – врачи общей практики, 7,7% – нефрологи, 14,7% – эндокринологи, 9,0% – диabetологи, 21,1% – врачи других специальностей), несколько больший опыт работы и количество консультаций в неделю. Подавляющее большинство пользовались американскими рекомендациями (**см. рис. 1**).

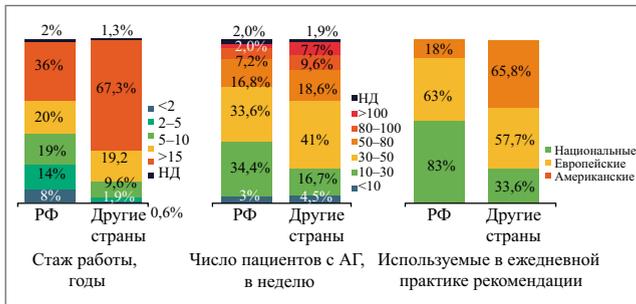


Рис. 1. Опыт специалистов, участвующих в исследовании.

Примечание. Для диаграмм числа пациентов и используемых клинических рекомендаций представлены ответы на вопрос с множественным выбором. НД – нет данных

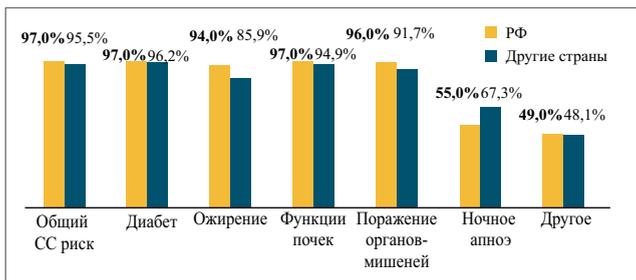


Рис. 2. Факторы, учитываемые при инициации антигипертензивной терапии.

Примечание. Здесь и далее на рис. 3, 4: представлены ответы на вопрос с множественным выбором. ССР – сердечно-сосудистый риск.

Большинство опрошенных врачей отметили, что учитывают традиционные сердечно-сосудистые факторы риска на этапе инициации антигипертензивной терапии, однако выявлена недостаточная настороженность в отношении синдрома апноэ во сне – как среди врачей в РФ, так и в других странах (рис. 2). Подавляющее большинство специалистов в РФ слышали о наличии (96,0%) и назначали (97,0%) АИР, в других странах соответствующие показатели ниже (73,0 и 49,0%). Преобладающими причинами назначения АИР в РФ были эффективность, дополнительные метаболические эффекты, антигипертензивный эффект при резистентной АГ и влияние на гиперактивность СНС (рис. 3). Каждый второй участник исследования среди важных факторов отметил профиль безопасности АИР. По сравнению с участниками из других стран российские специалисты чаще назначали АИР в качестве препаратов 1-й (15,0% против 5,0%) и 2-й линии (в 48,0% против 21,0%); см. рис. 3. Среди классов антигипертензивных препаратов, которые, по мнению врачей, более предпочтительны для комбинации с АИР, в РФ доминировали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в других странах-участниках – блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Наибольшие опасения среди врачей в РФ вызывало совместное назначение АИР с β-адреноблокаторами (β-АБ) и недигидропиридиновыми БКК – НДГП-БКК (у каждого 2-го респондента), среди зарубежных коллег – с диуретиками (см. рис. 3).

При ответе на вопрос о состояниях, при которых можно ожидать наибольшей пользы от назначения АИР, врачи в РФ чаще выбирали множественные варианты ответа, при этом практически каждый отметил избыточную массу тела, са-



Рис. 3. Факторы, учитываемые при назначении, и место селективных АИР при лечении АГ.

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

харный диабет (СД), или МС, или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гипертонический криз (рис. 4). В других странах наибольший отклик получен для среднего возраста и наличия хронической болезни почек – ХБП (см. рис. 4).

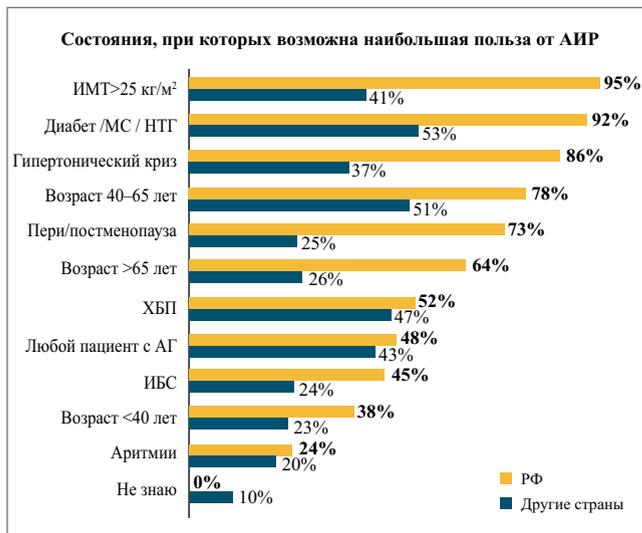


Рис. 4. Возможные таргетные группы для назначения селективных АИР при лечении АГ.

Тактика назначения антигипертензивной терапии в конкретных ситуациях

При анализе подходов к выбору терапии для конкретного случая (рис. 5) выявлены определенные тенденции, характерные для РФ. В частности, на вопросы с множественным вариантом ответа больше специалистов отмечали сразу несколько вариантов ответа. Кроме того, в целом доля выбора АИР в качестве дополнительного антигипертензивного препарата была выше (см. рис. 5; случаи №1, 2, 4, 5). В случае 3, для которого получены наибольшие разногласия между участниками из РФ и других стран, у пациента с АГ, МС и апноэ во сне предпочтение в выборе 3-го препарата среди подавляющего большинства российских специалистов отдано антагонистам минералокортикоидных рецепторов (АМР), в то время как большинство зарубежных специалистов поровну отметили АИР и диуретики (см. рис. 5). В клинических сценариях 1 и 2 врачи в РФ реже (6,0 и 6,0%), чем в других странах (11,5 и 22,0%), оставляли прежним режим антигипертензивной терапии, несмотря на недостигнутый целевой уровень АД (см. рис. 5).

Обсуждение

Проведение исследований, посвященных анализу рутинной клинической практики и особенностям ведения пациентов с АГ, представляет один из важных инструментов для оценки подходов к назначению антигипертензивной терапии и выявления уязвимых мест, требующих большего внимания, дополнительных образовательных мероприятий или специально спланированных клинических исследований. В представленном международном опросе российские врачи составили практически 1/2 (44,5%) выборки, что в данной выборке позволило сопоставить тактику антигипертензивной терапии в РФ по сравнению с другими странами. Установленные гендерные отличия между участниками опроса в РФ и другими странами, с одной стороны, могут отражать особенности набора в исследование, с другой – косвенно объясняются результатами отчета Всемирной организации здравоохранения, свидетельствующими о преобладании специалистов мужского пола на других континентах

по сравнению с пропорциональной долей мужчин и женщин среди врачей для европейских стран [27]. Специалисты в РФ имели несколько меньше стаж работы и нагрузку, однако опыт и квалификация участников исследования в целом не вызывают сомнения – 1/2 опрошенных врачей имели стаж работы более 10 лет и консультировали более 30 пациентов с АГ в неделю. Большинство специалистов в РФ и за рубежом отметили использование действующих рекомендаций и учитывали большую часть традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, за исключением ночного апноэ. Несмотря на установленную неблагоприятную роль ночного апноэ в развитии и резистентности АГ, в данном исследовании выявлено, что только каждый второй врач оценивает наличие этого сердечно-сосудистого фактора риска [28, 29].

В представленном исследовании выявлены отличия в особенностях лечения АГ в РФ по сравнению с другими странами. Российские специалисты преимущественно использовали в рутинной практике национальные клинические рекомендации, в которых на протяжении нескольких лет моксонидин, один из представителей АИР, рекомендовали в качестве дополнительного класса при комбинированной терапии АГ и для лечения неосложненного гипертонического криза [30], а также включили в перечень препаратов для оказания скорой медицинской помощи, утвержденный Минздравом России [31], в отличие от американских рекомендаций [32], в которых АИР не упоминаются, и европейских, ограничивающих их использование в рутинной практике только случаями резистентной АГ при неэффективности всех основных классов антигипертензивной терапии [7]. Это может объяснять более высокую осведомленность и частоту назначения АИР в РФ по сравнению с другими странами. Кроме того, высокая доля опрошенных врачей в РФ была представлена кардиологами, что в силу специализации может отражать более глубокие знания об имеющихся классах антигипертензивной терапии, их особенностях и преимуществах, в частности – АИР. В рутинной клинической практике врачи отметили, что чаще инициируют терапию АИР на более ранних этапах. Существенная доля опрошенных врачей в РФ назначала АИР в качестве терапии 2-й и даже 1-й линии. В этой связи особого внимания заслуживают результаты исследования 120 пациентов с АГ и предиабетом, в котором в группах комбинации моксонидина с периндоприлом и метформинном и комбинации трех антигипертензивных препаратов (периндоприл, индапамид SR, амлодипин) продемонстрировано сопоставимое снижение АД и параметров сосудистой жесткости, превосходящее эффект терапии периндоприлом, индапамидом SR и метформинном [33].

Патогенез АГ комплексный, что в сочетании с гетерогенным профилем пациентов подчеркивает необходимость терапии с разнонаправленными механизмами действия, одним из компонентов которой могут быть АИР. Ранее выполненные прямые сравнительные и плацебо-контролируемые рандомизированные исследования не выявили различий в эффективности АИР по сравнению с ведущими представителями классов антигипертензивной терапии [34] – эналаприлом [35], метопрололом [36], гидрохлоротиазидом (ГХТ) [37], амлодипином [38]. Наряду с высокой антигипертензивной эффективностью, в том числе при резистентной АГ, АИР демонстрируют благоприятные метаболические и органопротективные эффекты. В многочисленных исследованиях при АГ показано, что терапия моксонидином ассоци-

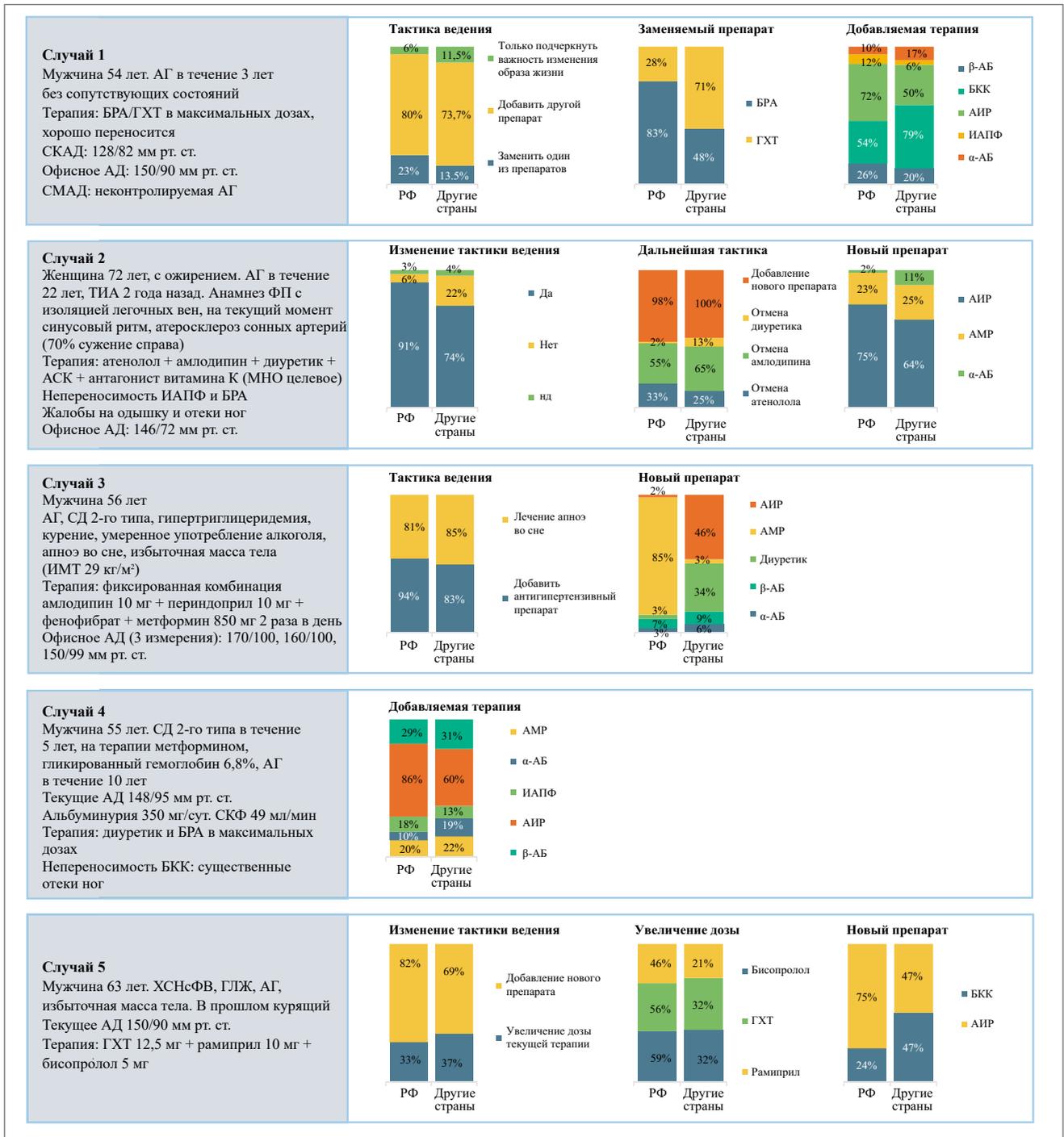


Рис. 5. Особенности назначения антигипертензивной терапии в конкретных клинических ситуациях.

Примечание. СКАД – самоконтроль АД, СМАД – суточное мониторирование АД, α-АБ – α-адреноблокатор, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий, АСК – ацетилсалициловая кислота, МНО – международное нормализованное отношение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ирована со снижением инсулино- и лептинорезистентности, улучшением показателей углеводного и липидного обмена, эндотелиальной функции и параметров диастолической функции, уменьшением гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), сосудистой жесткости, альбуминурии [13–25]. С помощью прямого метода оценки чувствительности к инсулину (эугликемического гиперинсулинемического клэм-теста) в проспективном двойном слепом плацебо-контроли-

руемом исследовании у пациентов с АГ, индексом массы тела (ИМТ) > 27 кг/м² и установленной инсулинорезистентностью на терапии моксонидином показано увеличение скорости инфузии глюкозы и индекса чувствительности к инсулину на 21% по сравнению с плацебо [20]. По данным исследования ALMAZ, улучшение чувствительности тканей к инсулину у пациентов с АГ и МС на фоне терапии моксонидином 0,2 мг в течение 16 нед сопоставимо с эффектом метформина

500 мг и наиболее выражено у пациентов с исходно высоким уровнем симпатической активности [23]. Аналогично более выраженное снижение массы тела через 8 нед от инициации терапии моксонидином показано у пациентов с ожирением в постмаркетинговом исследовании Германии ($n=4005$) [17]. Помимо плейотропных эффектов на сердечно-сосудистую систему, углеводный и жировой обмен важно отметить потенциальное благоприятное влияние препарата на костный метаболизм. В рандомизированном исследовании терапия моксонидином по сравнению с бисопрололом у женщин в период постменопаузы показала увеличение уровня маркеров костеобразования и повышение активности теломеразы, что может указывать на дополнительные преимущества использования препарата в группе с высоким риском развития и прогрессирования остеопении и остеопороза [15].

Положительные метаболические эффекты АИР отмечены и участниками представленного исследования. В РФ практически каждый специалист указал на наибольшую пользу от назначения АИР у пациентов с избыточной массой тела и СД, МС или НТГ. Действительно, данные исследования ЭССЕ-РФ демонстрируют суммарный рост распространенности ожирения и МС на 27,5% с 2003 по 2013 г. и его тесные ассоциации с АГ и средними уровнями АД [39]. Положительное воздействие АИР сразу на несколько патофизиологических механизмов, опосредующих риск сердечно-сосудистых событий, может отражать отмеченный в представленном исследовании выбор врачей в сторону преимуществ более раннего назначения АИР. Понимание высокой антигипертензивной эффективности и метаболических эффектов АИР также может способствовать более тесному взаимодействию с пациентом, что несомненно влияет на приверженность и контроль АД. Таким образом, вероятно, в рутинной практике именно модель сочетания АГ с метаболическими нарушениями является таргетной для назначения АИР. В то же время высокая способность снижения тонуса СНС и предотвращение целого спектра ассоциированных с ней неблагоприятных эффектов нашли отражение в использовании АИР при других состояниях с высокой адренергической активностью – в пери- и постменопаузе, при инсулинорезистентности и МС, у пациентов с обструктивными заболеваниями легких [13–25, 40].

Наиболее предпочтительным классом для комбинации с АИР участниками исследования выбраны ингибиторы РААС. Это неудивительно, поскольку препараты данного класса в целом назначаются большинству пациентов с АГ [8]. Однако врачи в РФ преимущественно выбирали комбинацию АИР с ИАПФ (54,0%), в то время как в других странах – БРА (55,0%). Это согласуется с результатами эпидемиологического анализа подходов к назначению антигипертензивной терапии в РФ, продемонстрировавшего, что на протяжении многих лет ИАПФ сохраняют первое место среди других классов антигипертензивной терапии (62,1% в 2003 г. и 58,4% в 2013 г.) [39].

Изучение различных аспектов назначения антигипертензивной терапии и их учет в дальнейшем при проведении образовательных мероприятий среди квалифицированных специалистов могут оказать влияние как на прогноз каждого

отдельного пациента, так и на популяционное здоровье в целом, учитывая высокую распространенность и ассоциированный с АГ риск неблагоприятных исходов. Важно отметить, что действующие рекомендации по лечению АГ в России и мире подчеркивают важность и прогностическую значимость снижения систолического и диастолического АД у всех пациентов до 130 и 70 мм рт. ст. соответственно, а при отсутствии ХБП и возрасте менее 65 лет – ниже до 120 мм рт. ст. систолического АД [6–8]. В данном исследовании анализ тактики лечения АГ в конкретных клинических ситуациях (случаи 1 и 2) демонстрирует, что 6–22% врачей могут не интенсифицировать терапию, несмотря на нецелевой уровень АД. Поиск причин сохранения прежнего режима терапии, несмотря на нецелевое АД у пациентов, и, следовательно, обречение их на ассоциированный риск сердечно-сосудистых событий, должны стать предметом дальнейших исследований.

Представленное исследование заранее спланировано для выполнения в странах с высокой частотой назначения АИР и характеризовалось относительно невысоким откликом, что несомненно ассоциировано с риском систематической ошибки отбора участников исследования и лимитирует возможность экстраполяции полученных данных на всю российскую популяцию. Тем не менее полученные результаты, в целом отражающие аспекты антигипертензивной терапии в РФ и их отличия от других стран, с одной стороны, могут определяться именно особенностями рутинной клинической практики в разных странах, с другой – демографическими характеристиками популяции больных АГ, диктующими несколько иные терапевтические подходы. Недостаточное внимание к синдрому ночного апноэ и практика отсутствия интенсификации терапии при нецелевом уровне АД в представленных клинических случаях подчеркивают принципиальную значимость создания регистров для непрерывного мониторинга уровня контроля сердечно-сосудистых факторов риска, в частности АГ, выявления пробелов в компетенциях, своевременного проведения образовательных мероприятий среди медицинских специалистов и внедрения систем поддержки принятия решений [41].

Заключение

В международном поперечном онлайн-исследовании, посвященном оценке врачебной тактики при лечении АГ и особенностям клинического использования АИР в реальной клинической практике в странах с высокой частотой их назначения, получены данные о значительно более широком использовании АИР, чем это определяется в действующих рекомендациях. По сравнению с другими странами российские врачи чаще пользовались в рутинной практике национальными рекомендациями, более осведомлены об АИР, при лечении АГ чаще и на более ранних этапах инициировали терапию АИР, предпочитая их комбинацию с ИАПФ. Антигипертензивная эффективность и метаболические эффекты отмечены как основные преимущества терапии АИР.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов
 β-АБ – β-адреноблокатор
 АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АИР – агонист I₁-имидазолиновых рецепторов
 БКК – блокатор кальциевых каналов
 БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II
 ГХТ – гидрохлоротиазид
 ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
 ИМТ – индекс массы тела

МС – метаболический синдром
 НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 СД – сахарный диабет
 СНС – симпатическая нервная система
 ХБП – хроническая болезнь почек
 STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists Treatment Recommendation and Action In Global management of HyperTension) – международное исследование

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4): 4-14 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Petersen J, Kontsevaya A, McKee M, et al. Untreated hypertension in Russian 35-69 year olds – a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0233801. doi: 10.1371/journal.pone.0233801
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
- Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795-808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2
- Adler AJ, Prabhakaran D, Bovet P, et al. Reducing Cardiovascular Mortality Through Prevention and Management of Raised Blood Pressure: A World Heart Federation Roadmap. *Glob Heart*. 2015;10(2):111-22. doi: 10.1016/j.gheart.2015.04.006
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. Режим доступа: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-arterialnaia-gipertenziia-u-vzroslykh-utv/klinicheskie-rekomendatsii/> Ссылка активна на 10.04.2021 [Arterial'naia gipertenziia u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo zdравookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, 2020. Available at: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-arterialnaia-gipertenziia-u-vzroslykh-utv/klinicheskie-rekomendatsii/> Accessed: 10.04.2021
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284-309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации*. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
- Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804-14. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302524
- Звартау Н.Э., Конради А.О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(5):450-8 [Zvartau NE, Konradi AO. Update on interventional approaches to treatment of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2015;21(5):450-8 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458
- Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Sympathetic activation in cardiovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(12):1367-75. doi: 10.1111/eci.12553
- Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Т.Л., и др. Плейотропные эффекты моксонидина. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(4):351-5 [Chubenko EA, Belyaeva OD, Bazhenova EA, et al. Pleiotropic effects of moxonidine. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2010;16(4):351-5 (In Russ.)].
- Срождинова Н.З., Тухтаев А.А. Эффективность моксонидина в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2013;3(29):42-7 [Srozhdinova NZ, Tukhtayev AA. Moxonidine efficiency in hypertension treatment in patients with metabolic syndrome. *Arterial Hypertension*. 2013;3(29):42-7 (In Russ.)].
- Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Базаева Е.В., и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. *Кардиология*. 2018;58(7):36-45 [Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Bazaeva EV, et al. New possibilities of using moxonidin for blood pressure control in female patients with osteopenia. *Kardiologiya*. 2018;58(7):36-45 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2508
- Баранова Е.И., Большакова О.О. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе. *Артериальная гипертензия*. 2005;11(2):111-5 [Baranova YI, Bolshakova OO. Metabolic cardiovascular syndrome in postmenopause. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2005;11(2):111-5 (In Russ.)].
- Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):669-75. doi: 10.1038/sj.jhh.1001676
- Sanjuliani AF, Genelhu-Fagunde V, Barroso SG, et al. Effect of imidazoline agonist on sympathetic activity and components of the insulin resistance syndrome in obese hypertensive Brazilian patients. *J Hypertens*. 2002;20:S206.
- Kaaja R, Manhem K, Tuomilehto J. Treatment of postmenopausal hypertension with moxonidine, a selective imidazoline receptor agonist. *Int J Clin Pract*. 2004;Suppl. 139:26-32.
- Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens*. 1999;17(Suppl. 3):S29-S35.
- Friedman JE, Ishizuka T, Liu S, et al. Anti-hyperglycemic activity of moxonidine: metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats. *Blood Press Suppl*. 1998;3:32-9.
- Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:541689. doi: 10.1155/2013/541689
- Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(4):456-65. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x
- Abellán J, Leal M, Hernández-Menárguez F, et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int Suppl*. 2005;93:S20-4. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09305.x
- Sanjuliani AF, de Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract*. 2006;60(5):621-9. doi: 10.1111/j.1368-5031.2006.00951.x

26. Schlaich MP, Almahmeed W, Arnaout S, et al. The role of selective imidazoline receptor agonists in modern hypertension management: an international real-world survey (STRAIGHT). *Curr Med Res Opin.* 2020;36(12):1939-45. doi: 10.1080/03007995.2020.1835852
27. Boniol M, Mcisaac M, Xu L, et al. Campbell Gender equity in the health workforce: Analysis of 104 countries, 2019. Available at: <http://apps.who.int/bookorders>. Accessed: 28.06.2020.
28. Сви́ряев Ю.В., Коростовцева Л.С., Звартау Н.Э., и др. Синдром обструктивного апноэ во сне как медико-социальная проблема. *Артериальная гипертензия.* 2008;14(1-S2):127-34 [Sviryaev YV, Korostovtseva LS, Zvartau NE, et al. Obstructive Apnea Syndrome in Sleep as a Medico-Social Problem. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension).* 2008;14(1-S2):127-34 (In Russ.)].
29. Звартау Н.Э., Сви́ряев Ю.В., Коростовцева Л.С., Конради А.О. Механизмы развития резистентности к антигипертензивной терапии при синдроме обструктивного апноэ во время сна. *Артериальная гипертензия.* 2012;18(3):184-90 [Zvartau NE, Sviryaev YV, Korostovtseva LS, Konradi A.O. Possible mechanisms of drug-resistance in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension).* 2012;18(3):184-90 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2012-18-3-184-190
30. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6-31 [Chazova IE, Zhernakova YV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6-31 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
31. Приказ Минздрава России от 07.08.2013 N 549н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» (зарегистрировано в Минюсте России 09.09.2013/КонсультантПлюс. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_151873. Ссылка активна на 10.04.2021 [Prikaz Minzdrava Rossii ot 07.08.2013 N 549n "Ob utverzhdenii trebovaniy k komplektatsii lekarstvennymi preparatami i meditsinskimi izdeliyami ukhadok i naborov dlia okazaniia skoroi meditsinskoi pomoshchi" (zaregistrirovano v Miniuste Rossii 09.09.2013/Konsul'tantPlus. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_151873. Accessed: 10.04.2021
32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on *Clinical Practice Guidelines.* *Circulation.* 2018;138(17):e426-e483. doi: 10.1161/CIR.0000000000000597
33. Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. *Кардиология.* 2020;60(4):10-17 [Skibitskiy VV, Gutova SR, Fendrikova AV, Skibitskiy AV. Antihypertensive and Vasoprotective Effects of Combined Pharmacotherapy in Patients with Arterial Hypertension and Prediabetes. *Kardiologiya.* 2020;60(4):10-17. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1112
34. Prichard BN, Graham BR. The use of moxonidine in the treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1997;15(1):S47-55. doi: 10.1097/00004872-199715011-00007.
35. Küppers HE, Jäger BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens.* 1997;15(1):93-7. doi: 10.1097/00004872-199715010-00010
36. Jacob S, Klimm HJ, Rett K, et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(6):315-22. doi: 10.1055/s-2004-820915
37. Frei M, Küster L, von Krosigk GPP, et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;24(Suppl. 1):S25-8. doi: 10.1097/00005344-199424001-00005
38. Masajtis-Zagajewska A, Majer J, Nowicki M. Effect of moxonidine and amlodipine on serum YKL-40, plasma lipids and insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive patients—a randomized, crossover trial. *Hypertens Res.* 2010;33(4):348-53. doi: 10.1038/hr.2010.6
39. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Динамика артериальной гипертензии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (Результаты исследований 1993–2013 гг.). *Сердце.* 2015;14(6):389-95 [Shalnova SA, Deev AD, Balanova UA, et al. Dynamics of arterial hypertension in Russia: is there any progress in the appointment of antihypertensive therapy? (Results of research 1993–2013). *Russ Heart J.* 2015;14(6):389-95 (In Russ.)]. doi: 10.18087/rhj.2015.6.2145
40. Палеев Н.Р., Шуганов Е.Г., Распопина Н.А., Вильчинская Н.В. Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5(4):52-6 [Paleev NR, Shuganov EG, Raspopina NA, Vilchinskaja NV. Moxonidine in combined therapy of essential arterial hypertension patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2006;5(4):52-6. (In Russ.)].
41. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В., и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):69-82 [Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(11):69-82 (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2021



OMNIDOCTOR.RU