

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

А.О. Конради<sup>1</sup>, Н.Э. Звартау<sup>2,3</sup>, И.Е. Чазова<sup>2</sup>, Ю.В. Жернакова<sup>2</sup>, А.Е. Schutte<sup>3,4</sup>, М.Р. Schlaich<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», Москва, Россия;

<sup>3</sup>Школа здоровья населения Университета Нового Южного Уэльса; Институт глобального здоровья Джорджа, Сидней, Австралия;

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

<sup>5</sup>Центр 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 I<sub>1</sub>-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. Konradi<sup>1</sup>, Nadezhda E. Zvartau<sup>2,3</sup>, Irina E. Chazova<sup>2</sup>, Juliya V. Zhernakova<sup>2</sup>, Aletta E. Schutte<sup>3,4</sup>, Markus P. Schlaich<sup>5</sup>

### Информация об авторах / Information about the authors

<sup>2</sup>Звартау 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

<sup>2</sup>Nadezhda 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

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

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

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

<sup>5</sup>Dobney 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 I<sub>1</sub>-imidazoline receptor (I<sub>1</sub>-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 I<sub>1</sub>-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 I<sub>1</sub>-IR agonists, their prescription rate and their preference were higher in Russia. The main reported benefits of I<sub>1</sub>-IR agonists were their efficacy, including in resistant hypertension, and their metabolic effects (in Russia). Most participants preferred I<sub>1</sub>-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 I<sub>1</sub>-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 I<sub>1</sub>-IR agonists and tended to prescribe drugs of this class for hypertension management more often, and I<sub>1</sub>-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 I<sub>1</sub>-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 I<sub>1</sub>-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.

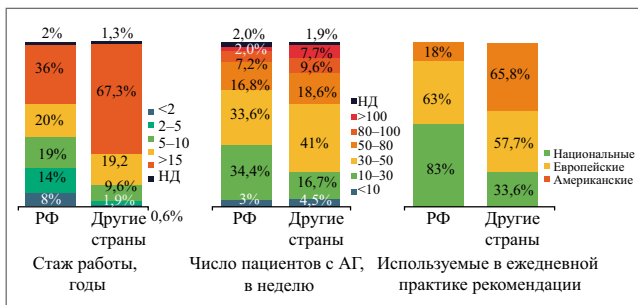
Все участники исследования дали письменное согласие на участие в опросе. Сбор, обработка и анализ результатов проводились анонимно в агрегированном виде центральной командой. Использовали методы описательной статистики. Результаты представлены в виде процентов (доли от общего числа респондентов) для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

## Результаты

### Характеристика исследуемой популяции

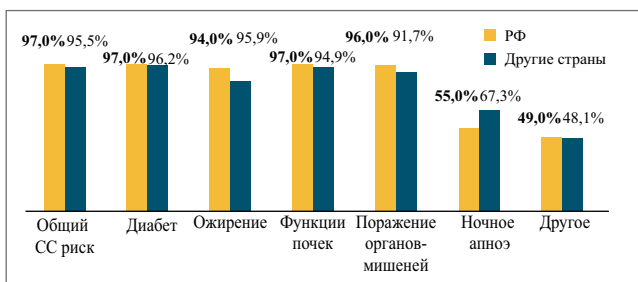
Среди 7 стран-участников согласие на участие в исследовании получено от 5074 врачей. Отклик по заполнению опросника составил 281 (5,5%). В РФ ссылку на участие в опросе отправили 2765 врачам, из которых 2630 (95,1%) зарегистрировались для участия в исследовании. Отклик по заполнению опросника получен 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

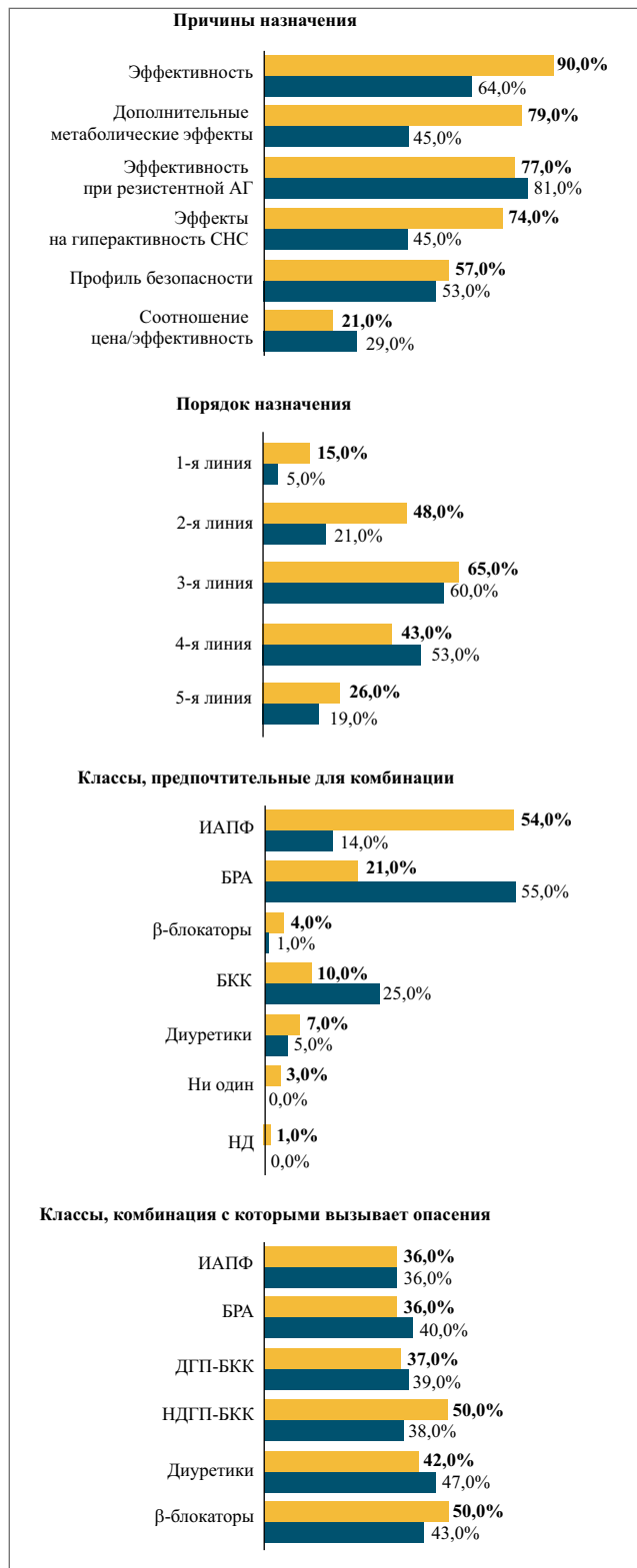


**Рис. 2. Факторы, учитываемые при инициации антигипертензивной терапии.**

*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).

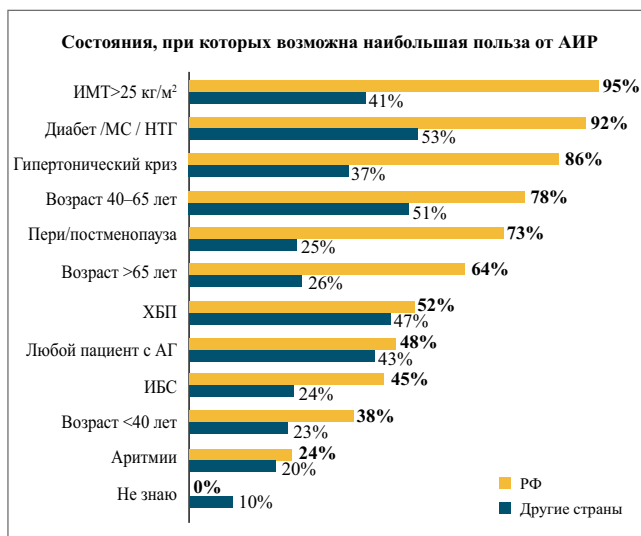
При ответе на вопрос о состояниях, при которых можно ожидать наибольшей пользы от назначения АИР, врачи в РФ чаще выбирали множественные варианты ответа, при этом практически каждый отметил избыточную массу тела, са-



**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).

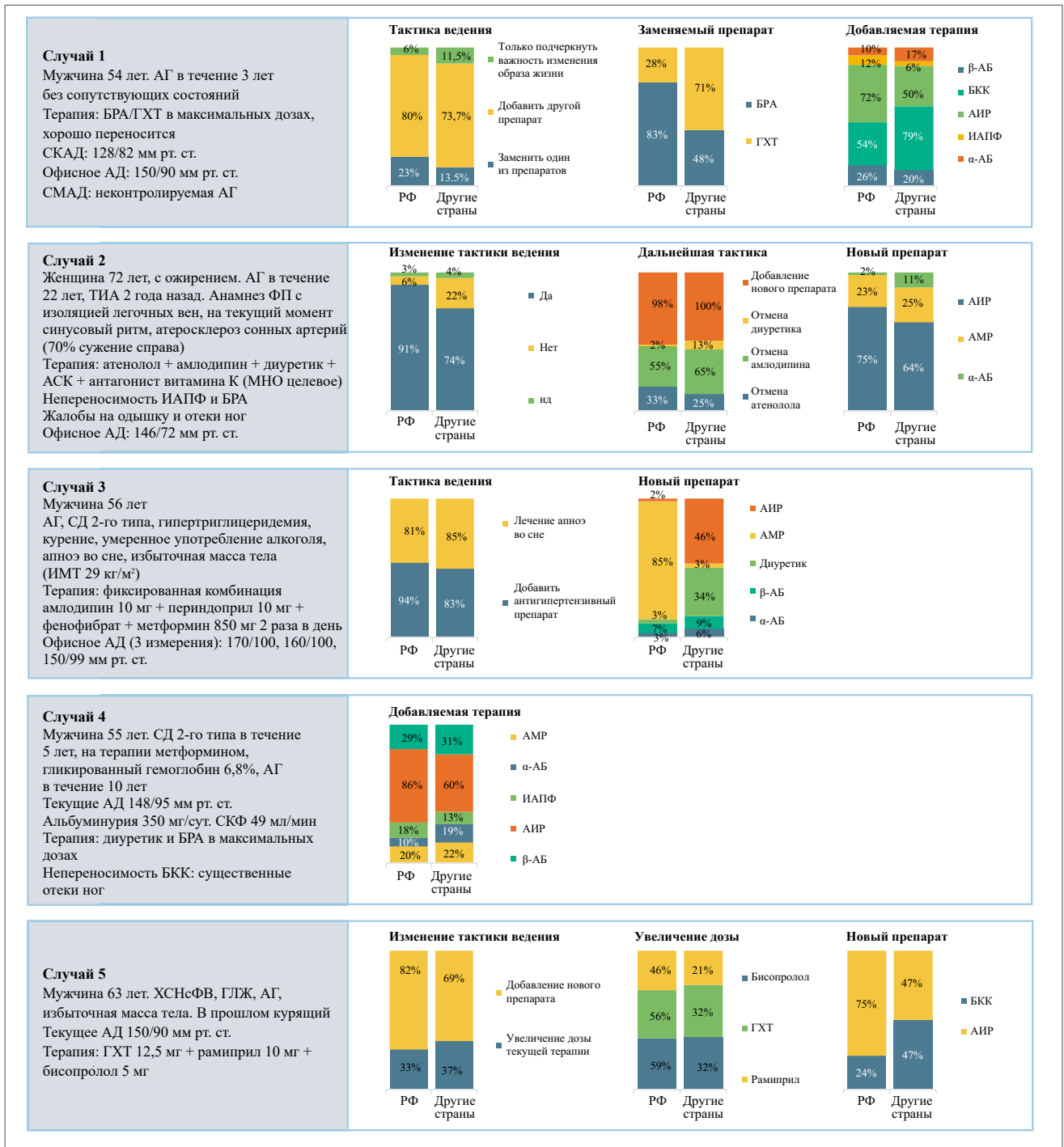
### Обсуждение

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 объясняться 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 клемп-теста) в проспективном двойном слепом плацебо-контроли-

руемом исследовании у пациентов с АГ, индексом массы тела (ИМТ) > 27 кг/м<sup>2</sup> 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 I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов  
 БКК – блокатор кальциевых каналов  
 БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II  
 ГХТ – гидрохлоротиазид  
 ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента  
 ИМТ – индекс массы тела

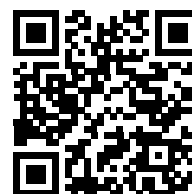
МС – метаболический синдром  
 НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
 СД – сахарный диабет  
 СНС – симпатическая нервная система  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists Treatment Recommendation and 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 TA, 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 EI, 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](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 ukhladok i naborov dlia okazaniia skoroi meditsinskoi pomoshchi" (zaregistrirvano v Miniuste Rossii 09.09.2013/Konsul'tantPlus. Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_151873](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):10-7. (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