

Новый бронходилататор гликопиррония бромид: обзор клинических исследований

С.Ю. Чикина, С.Н. Авдеев

Гликопирроний – новый антихолинергический препарат с мощным, быстро наступающим бронходилатационным эффектом, предназначенный для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Гликопирроний выпускается в виде пудры в ингаляционном устройстве Бризхалер. В данном обзоре рассказывается о клинических исследованиях III фазы, в которых продемонстрировано эффективное влияние гликопиррония на легочную функцию, выраженность симптомов заболевания, переносимость больными физической нагрузки, частоту тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ и качество жизни больных. Показана хорошая переносимость препарата, включая высокую кардиологическую безопасность при длительном применении.

Ключевые слова: гликопирроний, М-холинорецепторы, хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилатация, обострения, качество жизни, безопасность.

Современная терапия хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее заболевание с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов (главным из которых является курение) [1, 2]. По данным ряда недавно проведенных исследований, распространенность ХОБЛ в мире среди людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [3]. Хроническая обструктивная болезнь легких является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, что обусловлено не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смертности, в том числе среди трудоспособного населения [1, 2].

Современный уровень развития клинической медицины дает возможность эффективно воздействовать на течение ХОБЛ. Спектр лекарственных средств, рекомендованных для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, включает: коротко- и длительнодействующие бронходилататоры (КДБД и ДДБД), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА)), ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт) и мукоактивные препараты (карбоцистеин и др.) [1]. Особое место среди лекарственных средств, используемых в терапии стабильного периода

ХОБЛ, занимают ДДБД. Согласно руководству GOLD, ДДБД более эффективны и удобны в применении, чем КДБД (уровень доказательности А) [1].

К ДДБД относятся длительнодействующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и ДДБА. И если в группу ДДБА входят несколько лекарственных средств (формотерол, индакатерол), среди которых врач может выбрать препарат, наиболее подходящий конкретному пациенту по переносимости, форме доставки, удобству применения и стоимости, то единственным представителем ДДАХП до настоящего времени был тиотропия бромид (Спирива) [4]. Сегодня в арсенал российской клинической практики входит новый ДДАХП – гликопиррония бромид (Сибри, Новартис), которому и посвящен настоящий обзор.

Фармакокинетика гликопиррония

Гликопирроний (ГЛП) – ингаляционный ДДАХП, предназначенный для лечения ХОБЛ. Бронхоконстрикция развивается при воздействии ацетилхолина на мускариновые рецепторы (М-холинорецепторы) [5, 6]. М-холинорецепторы находятся преимущественно на эффекторных клетках, получающих иннервацию от постганглионарных парасимпатических нервов. Известно как минимум пять субтипов М-холинорецепторов, три из которых экспрессированы в легких человека [7, 8]. М₁-холинорецепторы находятся в перибронхиальных ганглиях, их стимуляция облегчает передачу сигнала от пресинаптических волокон к постсинаптическим. М₂-холинорецепторы локализованы на постганглионарных нервных волокнах, помимо этого М₂-холинорецепторы обнаружены в сердце, где они уча-

НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва.

Светлана Юрьевна Чикина – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, зам. директора.

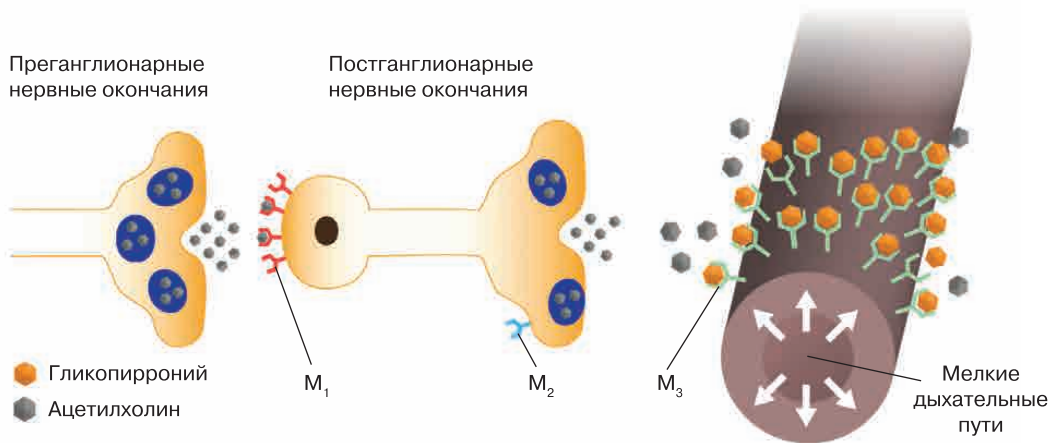


Рис. 1. Механизм действия ГЛП (по [5]). M_1 , M_2 , M_3 – М-холинорецепторы.

ствуют в регуляции сердечного ритма, атриовентрикулярной проводимости и сокращений сердечной мышцы. M_3 -холинорецепторы представлены на клетках-эффекторах (гладкая мускулатура, секреторные клетки) (рис. 1).

Бронходилатационный эффект всех ДДАХП реализуется за счет блокирования M_1 - и M_3 -холинорецепторов. Таким образом, все ДДАХП несут риск нежелательных сердечно-сосудистых эффектов, в первую очередь тахикардии и аритмий.

Гликопирроний обладает значительно более высокой селективностью к M_3 -холинорецепторам, чем к M_2 -холинорецепторам (см. рис. 1), поэтому оказывает гораздо меньшее влияние на сердечно-сосудистую систему [5, 6]. Другой особенностью ГЛП является быстрое начало действия: в фармакодинамических исследованиях выявлено, что бронходилатационный эффект ГЛП наступает уже через $6,1 \pm 2,1$ мин, что примерно в 5 раз быстрее, чем начало аналогичного действия тиотропия ($29,4 \pm 4,2$ мин) (рис. 2) [7].

При ингаляционном пути введения примерно половина (52%) ингаляционной дозы ГЛП депонируется в легких, 4–7% проглатывается и абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Депонированная в легких доля препарата сохраняется там более 3 сут, медленно абсорбируясь в системный кровоток (период полувыведения $T_{1/2}$ составляет 80 ч, или приблизительно 3,5 дня). Именно это свойство ГЛП обеспечивает стабильный пролонгированный бронходилатационный эффект, наблюдаемый при ингаляции 1 раз в сутки. В то же время препарат быстро выводится из системного кровотока (клиренс 44,9 л/ч). Это обуславливает хороший профиль безопасности ГЛП при ежедневном

долговременном применении [10]. При ингаляциях ГЛП 1 раз в сутки в дозе 50 мкг либо 2 раза в сутки в дозе 25 мкг распределение препарата в легких и системном кровотоке одинаковое, т.е. оба режима дозирования имеют сходный фармакокинетический профиль [10]. Бронходилатационный эффект при одно- или двукратном режиме ингаляций в течение суток тоже практически одинаковый [11]. В связи с этим компания-производитель рекомендует однократное использование препарата в течение суток, поскольку такой режим удобнее для пациента.

Ингаляционное устройство Бризхалер

Гликопирроний выпускается в виде пудры в ингаляционном устройстве Бризхалер (Breezhaler), известном российским врачам и пациентам по препарату Онбрез (индакатерол). Этот вид ингаляционного устройства обладает низким внутренним сопротивлением, поэтому не требует большой мощности вдоха во время ингаляции. Такие технические характеристики Бризхалера позволяют эффек-

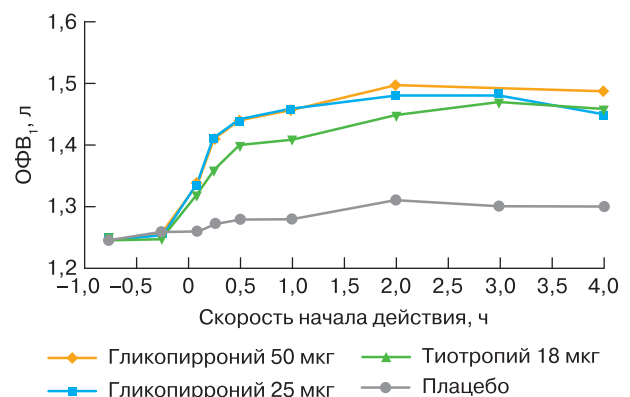


Рис. 2. Сравнение скорости начала действия ГЛП и тиотропия (по [7]).

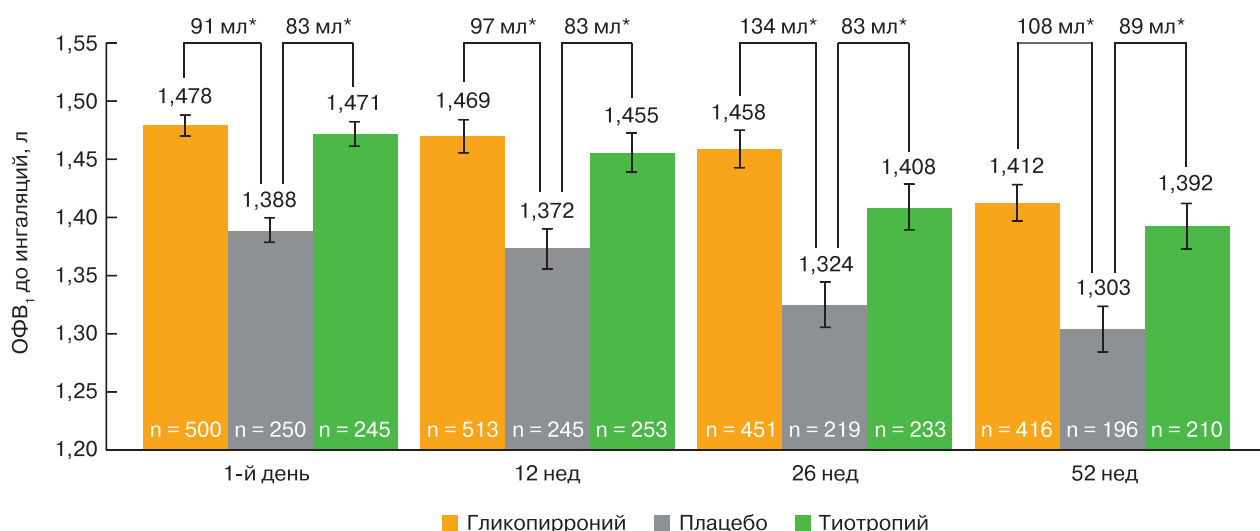


Рис. 3. Динамика легочных функциональных показателей на фоне лечения ГЛП и тиотропием (по [14]). * $p < 0,001$.

тивно доставлять лекарство в дыхательные пути у больных любого возраста и с любой тяжестью заболевания, включая пациентов с тяжелой ХОБЛ и низкой легочной функцией. Так, больные ХОБЛ среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения при ингаляции через Бризхалер делали вдох со скоростью 72 л/мин, а через ХандиХалер, используемый для доставки тиотропия, – со скоростью только 36 л/мин, при этом доля мелких частиц в генерируемом аэрозоле составила 27 и 10% соответственно. Это подтверждает факт более низкого внутреннего сопротивления Бризхалера по сравнению с ХандиХалером [12].

Клиническая эффективность ГЛП

Гликопирроний выпускается в капсулах для ингаляций с дозой 50 мкг, при этом в дыхательные пути доставляется 44 мкг препарата (доставленная доза). Препарат назначают 1 раз в день, обычно утром, что обеспечивает выраженный бронходилатационный эффект в течение всего дня [5, 6].

Клинические эффекты и клиническую безопасность ГЛП изучали в программе **GLOW** (GLycopirronium bromide in chronic Obstructive pulmonary disease airWays), которая представляла собой серию рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследований III фазы у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. В исследовании **GLOW I** оценивали эффективность, безопасность и переносимость лечения ГЛП в дозе 50 мкг, ингалируемой однократно в сутки в течение 26 нед, по сравнению с плацебо у 822 больных [13]. В исследовании **GLOW II** оценивали эффективность и безопасность ГЛП в той же дозе в течение 52 нед у 1066 больных по сравнению с плацебо

и тиотропием в суточной дозе 18 мкг (который назначался открыто в качестве препарата активного сравнения). В обоих исследованиях конечными показателями были объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), выраженность одышки (по шкале транзиторного индекса одышки – ТИО), качество жизни (по респираторному опроснику клиники святого Георгия – SGRQ), сроки наступления среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ и потребность в препаратах для быстрого устранения симптомов [14]. В исследовании **GLOW III** анализировали влияние ГЛП на переносимость физических нагрузок больными среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Эффективность препарата оценивали по времени, в течение которого больные могли выполнять субмаксимальную физическую нагрузку на велоэргометре, которая составляла 80% от максимальной, установленной во время предшествующего тестирования на велоэргометре с нагрузкой, возрастающей до максимально переносимой пациентом. В этом исследовании также измеряли инспираторную емкость легких (ИЕЛ), а одышку оценивали во время нагрузки по шкале Борга [15].

Легочная функция

Через 12 нед лечения гликопирронием $ОФВ_1$, измеренный утром до плановых ингаляций (так называемый trough $ОФВ_1$), достоверно увеличился по сравнению с показателем группы плацебо: на 108 мл в исследовании **GLOW I** и на 97 мл в исследовании **GLOW II**, причем это увеличение было сходным с приростом $ОФВ_1$ на фоне терапии тиотропием (на 83 мл по сравнению с показателем группы плацебо) [13, 14]. В обоих исследованиях этот бронходилатационный

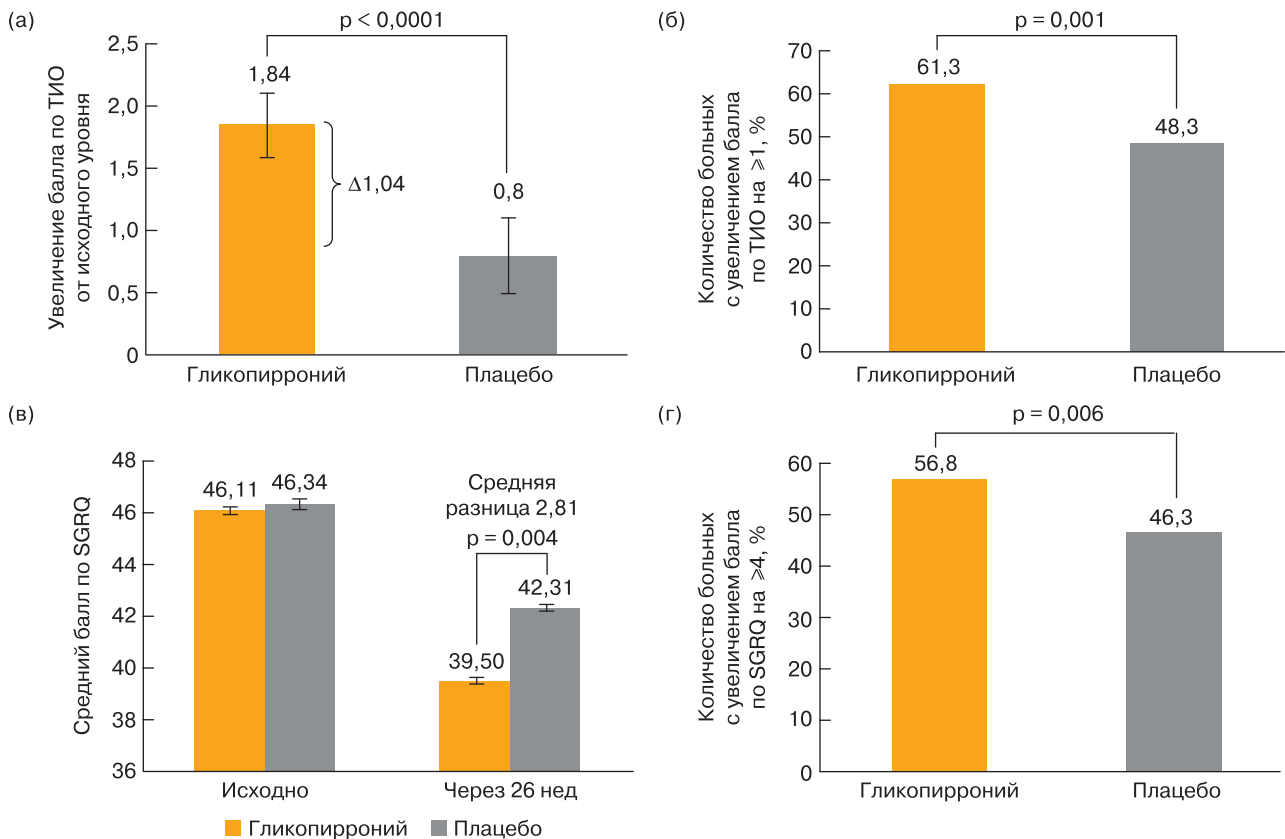


Рис. 4. Динамика одышки и качества жизни на фоне лечения ГЛП и тиотропием (по [13]). а – баллы по шкале ТИО через 26 нед лечения; б – количество больных, у которых было достигнуто минимальное значимое улучшение одышки по шкале ТИО через 26 нед лечения; в – общий балл по SGRQ через 26 нед лечения; г – количество больных, у которых было достигнуто минимальное значимое улучшение качества жизни по SGRQ через 26 нед лечения.

эффект ГЛП стойко сохранялся в течение всего последующего периода наблюдения за больными (рис. 3).

В этих исследованиях быстрое начало бронходилатации, характерное для ГЛП, получило клиническое подтверждение: уже через 5 мин после первой ингаляции ОФВ₁ достоверно увеличился на 87–93 мл, а через 15 мин – на 143–144 мл по сравнению с показателем группы плацебо, в то время как первая ингаляция тиотропия привела к повышению ОФВ₁ через 5 и 15 мин на 45 и 78 мл соответственно по сравнению с показателем группы плацебо [13, 14]. Такая разница в степени бронходилатации, вызванной ГЛП и тиотропием, сохранялась в течение 4 ч после ингаляции (площадь под кривой ОФВ₁ в течение 4 ч составила $0,197 \pm 0,0095$ л в группе ГЛП и $0,141 \pm 0,0109$ л в группе тиотропия с разницей между этими группами $0,056 \pm 0,0095$ л ($p < 0,001$) [14].

Одышка

К концу 26-недельного лечения ГЛП способствовал существенному уменьшению выраженности одышки: сред-

ний балл по шкале ТИО повысился на 1,84 в отличие от 0,80 балла в группе плацебо (чем выше балл, тем меньше одышка). Минимальная клинически значимая разница (изменение, ощутимое пациентом) по шкале ТИО составила 1 балл. Таким образом, уменьшение одышки на фоне терапии ГЛП было клинически значимым для больных. Доля пациентов, у которых динамика баллов по шкале ТИО превысила клинически значимый порог, составила 61,3% по сравнению с 48,3% в группе плацебо, т.е. увеличение показателя по шкале ТИО на фоне лечения ГЛП в 1,7 раза превысило таковое на фоне приема плацебо (отношение шансов (ОШ) 1,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,25–2,42) (рис. 4а, 4б) [13].

Влияние ГЛП на одышку было сопоставимо с аналогичным эффектом тиотропия: оба препарата уменьшили одышку к концу 26-й недели лечения по сравнению с плацебо на 0,81 и 0,94 балла соответственно. Количество больных, у которых изменение показателя по шкале ТИО превысило минимальную клинически значимую разницу, составило 55,3% в группе ГЛП, 53,4% в группе тиотропия и 44,2%

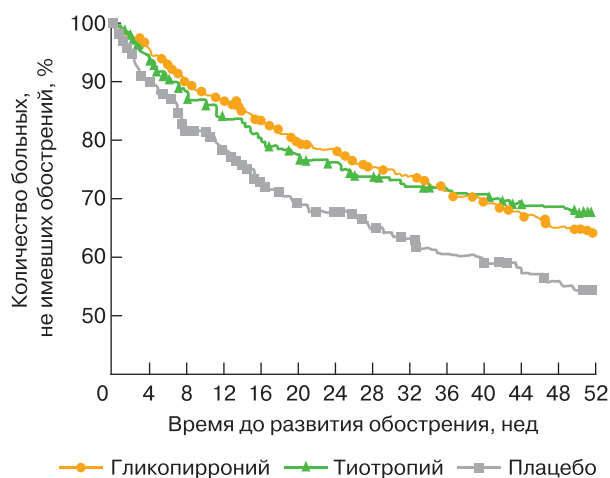


Рис. 5. Время до развития среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ (по [14]).

в группе плацебо (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,118–2,245 и ОШ 1,54; 95% ДИ 1,038–2,295 для ГЛП и тиотропия соответственно). Таким образом, вероятность клинически значимого уменьшения одышки на фоне лечения ГЛП или тиотропия примерно одинаковая и в 1,5 раза превышает вероятность снижения одышки на фоне приема плацебо [14].

Физическая выносливость

В исследовании GLOW III ГЛП по сравнению с плацебо способствовал повышению переносимости физической нагрузки больными на 43,1 с, или на 10%, уже в 1-й день лечения. Через 3 нед лечения время, в течение которого больные могли выполнять субмаксимальную нагрузку, увеличилось на 88,9 с (21%) по сравнению с показателем группы плацебо, при этом значимо повысилась ИЕЛ (на 230 мл в 1-й день и на 200 мл через 3 нед лечения), что означает уменьшение динамической гиперинфляции легких и объясняет повышение переносимости физической нагрузки [15].

В исследованиях GLOW I и GLOW II не изучали влияние ГЛП на физическую выносливость, но ИЕЛ в этих исследованиях через 26 и 52 нед лечения указанным препаратом повысилась еще больше: на 113 и 126 мл по сравнению с показателем группы плацебо соответственно [13, 14].

Гликопирроний также эффективно уменьшал одышку, оцененную по шкале Борга, на фоне физической нагрузки: в 1-й день лечения одышка уменьшилась на 13%, а через 3 нед лечения – на 20% [8].

Симптомы ХОБЛ и потребность в препаратах для купирования симптомов

Во время исследований GLOW I и GLOW II больные вели дневники, в которых отмечали частоту симптомов ХОБЛ (ка-

шель, хрипы, одышка, объем и цвет мокроты) в дневное и ночное время, а также частоту ночных пробуждений из-за симптомов ХОБЛ и частоту использования быстродействующих бронхолитиков для купирования симптомов. На фоне терапии ГЛП процент дней и ночей без симптомов ХОБЛ и дней, когда симптомы ХОБЛ не нарушали повседневной активности, был значительно выше, чем в группах плацебо, и сопоставим с аналогичными показателями в группе тиотропия [13, 14]. Частота применения быстродействующих бронхолитиков для облегчения симптомов ХОБЛ была достоверно ниже в группах ГЛП, чем в группах плацебо, без достоверных различий с группой тиотропия [13, 14].

Качество жизни

Терапия ГЛП способствовала достоверному улучшению качества жизни больных ХОБЛ: общий балл по SGRQ через 26 нед лечения составил 39,50 по сравнению с 42,31 балла в группе плацебо при одинаковом исходном качестве жизни (46,11 и 46,34 балла соответственно; более высокий балл по SGRQ соответствует более низкому качеству жизни). Минимальным клинически значимым различием считается изменение качества жизни на 4 балла по SGRQ. Разница между группами ГЛП и плацебо через 26 нед в исследовании GLOW I составила 2,81 балла, т.е. не достигла клинически значимого уровня. Однако число больных, у которых качество жизни улучшилось более чем на 4 балла, было значительно больше в группе ГЛП, чем в группе плацебо (56,8 по сравнению с 46,3%; ОШ 1,58; 95% ДИ 1,138–2,196) (рис. 4б, 4в) [13].

В исследовании GLOW II тиотропий способствовал улучшению качества жизни в среднем на 2,84 балла по сравнению с плацебо, ГЛП – на 3,32 балла по сравнению с плацебо, без достоверных различий между этими вариантами активной терапии; количество больных с клинически значимым снижением балла по SGRQ составило 54,8 и 59,4% в группах ГЛП и тиотропия соответственно [13].

Обострения ХОБЛ и госпитализации в связи с обострениями

Терапия ГЛП способствовала уменьшению количества среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31% через 26 нед лечения и на 34% через 52 нед лечения, терапия тиотропием через 52 нед лечения – на 39% по сравнению с плацебо (различия между группами ГЛП и тиотропия недостоверны) (рис. 5) [13, 14].

Риск тяжелых обострений, ставших поводом для госпитализации, через 26 нед терапии у больных, получавших

ГЛП, был на 65% ниже, чем в группе плацебо (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,141–0,857), стационарное лечение проводилось 1,7% больных, получавших ГЛП, по сравнению с 4,2% в группе плацебо; частота обострений составила 0,43 и 0,59 эпизода в год соответственно [13]. Через 52 нед риск средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ снизился в группе ГЛП на 35% по сравнению с показателем группы плацебо; частота обострений в группе ГЛП составила 0,54 эпизода в год по сравнению с 0,80 эпизода в группе плацебо. Риск тяжелых обострений, потребовавших назначения системных глюкокортикостероидов или антибиотиков, по сравнению с показателем группы плацебо снизился в группе ГЛП на 39 и 31% соответственно, в группе тиотропия – на 38 и 35% соответственно [5, 6].

Безопасность терапии ГЛП

Безопасность терапии ГЛП оценивали в исследованиях GLOW I, GLOW II, GLOW III путем регистрации всех нежелательных эффектов, мониторингования жизненно важных параметров и по лабораторным показателям [13–15].

В целом препарат хорошо переносился больными ХОБЛ. Частота побочных эффектов в группах больных, получавших ГЛП (67%), была сопоставима с таковой в группах тиотропия и плацебо (74 и 71% соответственно). Серьезные побочные эффекты возникали у небольшого количества больных, и их частота также была сходной при всех вариантах лечения: 11, 15 и 13% соответственно. Среди побочных эффектов ГЛП преобладали симптомы, специфичные для всего класса антихолинергических препаратов: сухость во рту, желудочно-кишечные нарушения и задержка мочи.

Количество больных с впервые зарегистрированным удлинением скорригированного интервала QT (QTc) на ЭКГ было небольшим во всех группах и составило 0,2% в группах ГЛП, 0% в группе тиотропия и 0,4% в группах плацебо, при этом увеличение QTc на >60 мс от исходного выявлено у 0,6; 0 и 0,4% больных соответственно, без достоверных различий между группами.

За время исследования умерло 3 больных (0,6%) в группах ГЛП и по 2 больных (0,7%) в группах плацебо и тиотропия; по мнению экспертов, ни одна смерть не была связана с данными лекарственными препаратами.

Заключение

По результатам проведенных исследований, новый ДДАХП гликопирроний обладает мощным бронходилата-

ционным эффектом, быстро наступающим и стабильно сохраняющимся в течение длительного времени. Это свойство нового препарата в полной мере соответствует задачам лечения больных ХОБЛ, поскольку позволяет не только значительно улучшить легочную функцию, но и уменьшить выраженность симптомов заболевания, повысить переносимость больными физической нагрузки, снизить частоту тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ и улучшить качество жизни больных. Особенно важным с клинической точки зрения является быстрое наступление бронходилатационного эффекта ГЛП, поскольку даже при регулярном ежедневном использовании базисных препаратов больные ХОБЛ нередко нуждаются в быстром облегчении симптомов, чаще по утрам [16]. Плановая ингаляция ГЛП в утренние часы позволяет, таким образом, избавить больного от дополнительных ингаляций за счет быстрого – уже через 5 мин – уменьшения выраженности симптомов бронхиальной обструкции и повысить активность пациента в утренние часы, а затем сохранять необходимый уровень физической активности в течение всего дня. Другой известный ДДАХП – тиотропий также зарекомендовал себя как эффективный бронхолитик с длительно сохраняющимся эффектом, однако его бронходилатационный эффект развивается более медленно.

Не менее важно и другое качество ГЛП – его способность снижать риск тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций, а также уменьшать потребность в антибиотиках и системных глюкокортикостероидах – лечении, сопряженном с риском нозокомальных инфекций, повышения антибактериальной устойчивости респираторных возбудителей и развития внелегочных побочных эффектов. Не исключено, что длительная терапия ГЛП в дальнейшем приведет к экономическим эффектам, например к сокращению прямых и косвенных расходов на лечение ХОБЛ.

В последние годы большое внимание привлекает дискуссия о кардиологической безопасности ДДБА и ДДАХП. При длительном – в течение года – лечении ГЛП не зарегистрировано достоверного увеличения частоты кардиологических побочных эффектов в целом и клинически значимого удлинения интервала QTc на ЭКГ. Исследователи отметили хорошую переносимость ГЛП со спектром побочных эффектов, типичным для этого класса лекарственных препаратов, и частотой побочных эффектов, не превышающей таковую на фоне приема плацебо или терапии тиотропиом.

Таким образом, новый ДДАХП гликопирроний, назначаемый 1 раз в сутки в виде порошкового ингалятора Бризхалер, представляет собой новый мощный бронходилататор для базисной терапии ХОБЛ с быстрым и длительным эффектом.

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2013 // www.goldcopd.com
2. Celli B.R., MacNee W.; ATS/ERS Task Force // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. № 6. P. 932.
3. Buist A.S. et al.; BOLD Collaborative Research Group // Lancet. 2007. V. 370. № 9589. P. 741.
4. Tashkin D.P. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2010. V. 16. № 2. P. 97.
5. Buhl R., Banerji D. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. V. 7. P. 729.
6. Ulrik C.S. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. V. 7. P. 673.
7. Sykes D.A. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. V. 343. № 2. P. 520.
8. Bartels C. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. V. 76. № 6. P. 868.
9. Arievidh H. et al. // BMC Pulm. Med. 2012. V. 12. P. 74.
10. Chapman K.R. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2011. V. 6. P. 353.
11. D'Urzo A. et al. // Respir. Res. 2011. V. 12. P. 156.
12. Kerwin E. et al. // Eur. Respir. J. 2012. V. 40. № 5. P. 1106.
13. Beeh K.M. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. V. 7. P. 503.
14. Barnes P.J. // Anticholinergic Therapy in Obstructive Airway Disease / Ed. by N. Gross. London, 1993. P. 88–104.
15. Brown J.H., Taylor P. // Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics / Ed. by J.G. Hardman et al. 9th ed. N.Y., 1996. P. 141.
16. Roche N. et al. // Respir. Res. 2013. V. 14. № 1. P. 112. ●

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.



Новые книги издательства "Атмосфера"

Рефрактерная артериальная гипертензия: Монография. Авторы Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю.

И.Е. Чазова,
Н.М. Данилов, А.Ю. Литвин

РЕФРАКТЕРНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Монография является первой в России, полностью посвященной рефрактерной артериальной гипертензии. В ней подробно рассмотрены эпидемиология рефрактерной артериальной гипертензии, механизмы ее развития, поражение органов-мишеней. Отдельные главы посвящены проблеме ожирения и метаболического синдрома, а также синдрому обструктивного апноэ во сне. В главах по лечению рефрактерной артериальной гипертензии представлены перечень мероприятий по изменению образа жизни, нормализации массы тела, подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии, включая денервацию почечных артерий и электростимуляцию барорецепторов каротидного синуса. Представлен богатейший собственный опыт коллектива Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ по диагностике и лечению рефрактерной артериальной гипертензии. 256 с., ил.

Для кардиологов, сомнологов, диетологов, эндокринологов, кардиохирургов, кардионеврологов, кардиопульмонологов, терапевтов, всех практикующих врачей, имеющих отношение к обследованию и лечению больных артериальной гипертензией, руководителей здравоохранения.

**Эту и другие книги издательства вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru>
или по телефону: (495) 730-63-51**