

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ В РОССИИ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ В РОССИИ: ИССЛЕДОВАНИЕ «ПРОЛОГ» КАК СПОСОБ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ВОЗМОЖНОСТЕЙ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев, Н.П. Кутишенко, Р.Г. Оганов

Рабочая группа программы ПРОЛОГ

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Артериальная гипертония в России: исследование «ПРОЛОГ» как способ доказательства возможностей современной терапии

С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев, Н.П. Кутишенко, Р.Г. Оганов.

Рабочая группа программы ПРОЛОГ.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Цель. Доказать преимущества длительной контролируемой терапии АГ в сравнении с обычной стандартной терапией, назначаемой в реальной клинической практике больным мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы. Исследование было многоцентровым, рандомизированным, сравнительным, проспективным и проводилось в двух параллельных группах пациентов с мягкой и умеренной АГ. Одна группа пациентов (группа вмешательства) получала строго регламентированную ступенчатую терапию АГ (основанную на ингибиторе ангиотензинпревращающего фермента спираприле), а другая (контрольная группа) продолжала прием обычной стандартной гипотензивной терапии, назначенной врачом поликлиники или другого лечебного учреждения. Длительность исследования составляла 1 год.

Результаты. Всего в исследование ПРОЛОГ было включено 1742 больных, из них 854 человека вошли в основную группу, 888 человек – в контрольную. Выбыли из исследования по различным причинам 220 больных, полностью завершили исследование 1522 человека. Мужчин было 651 (37,6%), женщин – 1081 (62,4%). В обеих группах отмечалось существенное снижение АД, однако во все сроки наблюдения различия между систолическим и диастолическим АД в основной и контрольной группах были высокодостоверны.

Целевые цифры АД (систолическое <140 мм рт.ст., диастолическое <90 мм рт.ст.) существенно чаще регистрировались у больных основной группы, чем у больных контрольной группы (соответственно 69,4% и 39,3% через 3 месяца лечения и 83,6% и 66,9% через 12 месяцев лечения).

Заключение. Более значительное снижение систолического и диастолического АД и более частое достижение целевых цифр АД в результате контролируемой ступенчатой терапии АГ, основанной на Квадроприле, предполагает и лучшее влияние на прогноз жизни больных по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: артериальная гипертония, целевое АД, ингибиторы АПФ, ступенчатая терапия гипертонии.

РФК 2005;1:4-8

Arterial hypertension in Russia: PROLOG study as a proof method of contemporary therapy opportunities.

S.A. Shalnova, S.Y. Martsevich, A.D. Deev, N.P. Kutishenko, P.G. Oganov. Working group of PROLOG study.

State Reserch Center for Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

Aim. To prove the advantage of the long-term controlled antihypertensive therapy compared with the real usual standard therapy in patients with mild to moderate arterial hypertension.

Material and methods. It was multicenter, randomized, prospective parallel-group study in patients with mild to moderate hypertension. One part of patients (treatment group) received the strongly regulated stepped antihypertensive therapy based on ACE-inhibitor spirapril, the second one (control group) continued their usual standard therapy prescribed by doctors of polyclinics or other patient care institutions. The study lasted one year.

Results. 1742 patients were enrolled in the study, 854 patients were included in the treatment group and 888 – in the control group. 220 patients dropped out of the study by different reasons, and 1522 patients finished the study. There were 651 (37,6%) men and 1081 (62,4%) women. It was substantial decrease in blood pressure in both group, but distinctions between systolic and diastolic blood pressure in the treatment and control group during the study were significant.

The target levels of blood pressure (systolic < 140 mm Hg and diastolic < 90 mm Hg) were registered substantially more frequent in the patients of treatment group than in control group (69,4% and 39,3% after three months and 83,6% and 66,9% after 12 months of the treatment correspondingly).

Conclusion. Controlled stepped antihypertensive therapy resulted into more significant decrease in systolic and diastolic blood pressure and more frequent achievement of target levels of blood pressure in comparison with control group. It supposes better prognosis of patients.

Key words: arterial hypertension, target blood pressure levels, ACE inhibitors, stepped antihypertensive therapy.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005;1:4-8

Координаторы: Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев (ГНИЦПМ)

Участники:

проф. Бритов А.Н., ФГУ ГНИЦ ПМ МЗ и СР РФ, Москва
проф. Волкова Э.Г., Уральская медицинская академия, Челябинск
к.м.н. Иванов К.И., Больница ЯНЦ СО РАН, Якутск
д.м.н. Калинина А.М., ФГУ ГНИЦ ПМ МЗ и СР РФ, Москва
проф. Кательницкая Л.И., Ростовский гос. университет, Ростов-на-Дону
проф. Кобалава Ж.Д., Российский Университет Дружбы народов, Москва
д.м.н. Кокурина Е.В., ФГУ ГНИЦ ПМ МЗ и СР РФ, Москва
д.м.н. Конради А.О., НИИ кардиологии МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург
к.м.н. Кукушкин С.К., ФГУ ГНИЦ ПМ МЗ и СР РФ, Москва
проф. Лопатин Ю.М., Волгоградский ГМУ
проф. Максимов Н.И., Республиканская больница № 87, Ижевск

проф. Мареев В.Ю., Институт кардиологии РКНПК МЗ и СР РФ, Москва
проф. Марцевич С.Ю., ФГУ ГНИЦ ПМ МЗ и СР РФ, Москва
врач Петелина И.С., Клиническая больница № 5, Нижний Новгород
проф. Небиеридзе Д.В., ФГУ ГНИЦ ПМ МЗ и СР РФ, Москва
проф. Нечаева Г.И., Омская Государственная медицинская академия
проф. Соколова Л.А., СПб ГМА им.И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
к.м.н. Сусликов А.В., Больница Пущинского НЦ РАН, Пущино
проф. Фомина И.Г., Московская мед. академия им. И.М.Сеченова
проф. Шабалин А.В., ГКБ № 25, Новосибирск
проф. Шульман В.А., Красноярский медицинский институт
проф. Якусевич В.В., Клиническая больница скорой помощи, Ярославль
проф. Якушин С.С., Рязанский ГМУ

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. Так, по данным эпидемиологического исследования, проводившегося в нашей стране среди взрослого населения, повышенные цифры артериального давления (АД) выявляются у 39,2% мужчин и 41,1% женщин [1]. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни [2], в первую очередь за счет увеличения риска инфаркта миокарда и мозгового инсульта. С другой стороны, на сегодняшний день совершенно очевидно, что адекватное лечение АГ способствует существенному снижению риска осложнений и увеличению продолжительности жизни больных [3].

Данные современной доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что главным условием успешного влияния на исходы АГ является достижение так называемых «целевых уровней» АД, которые составляют для всех больных АГ менее 140/90 мм рт.ст., а для отдельных категорий больных и до более низких цифр [4, 5]. Вместе с тем на практике, к сожалению, значительная часть больных АГ либо не получает никакого лечения, либо получает неадекватную терапию и соответственно не достигает целевых уровней АД. В России на сегодняшний день адекватную медикаментозную терапию АГ получает не более 7,5% мужчин и 17,5% женщин, страдающих этим заболеванием [1]. В США этот показатель в 2000 г. составил 34% [4].

Проведение в нашей стране исследований, демонстрирующих возможность адекватного лечения АГ, использующих современные и доступные гипотензивные препараты, назначаемые по ступенчатой схеме, имеющих целью достижение целевых значений АД, при одновременном контроле за безопасностью проводимой терапии, представляется крайне актуальным.

Одним из таких исследований является ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений артериальной Гипертонии). Цель настоящего исследования - доказательство преимущества длительной **контролируемой** терапии АГ в сравнении с обычной стандартной терапией, назначаемой в поликлинике пациентам мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

Протокол исследования ПРОЛОГ был одобрен Независимым этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

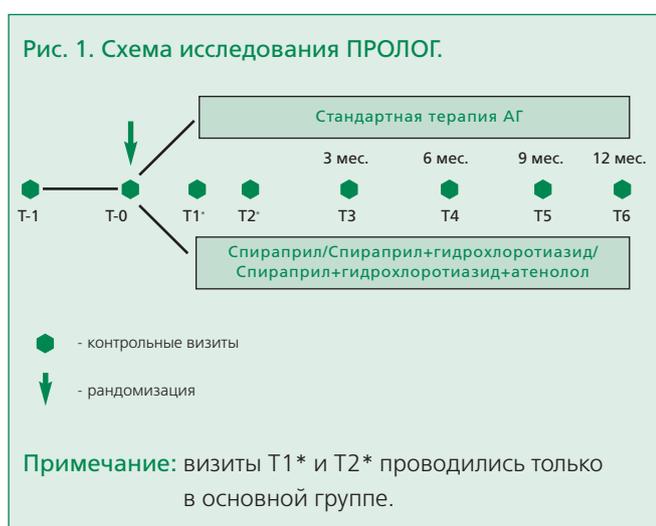
Данное исследование является многоцентровым, рандомизированным, сравнительным, проспективным исследованием в двух параллельных группах

пациентов с мягкой и умеренной АГ. Одна группа пациентов (группа вмешательства) получала строго регламентированную ступенчатую терапию АГ (см. ниже), а другая (контрольная группа) – продолжала прием обычной стандартной гипотензивной терапии, назначенной врачом поликлиники или другого лечебного учреждения.

Критерии включения: пациенты, находящиеся на диспансерном учете в поликлинике, МСЧ или другом медицинском учреждении вследствие АГ I-II стадии (мягкой и умеренной артериальной гипертонии); мужчины и женщины старше 18 лет; систолическое АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст., зарегистрированное при двух последовательных визитах к врачу; отсутствие гипотензивной терапии, нерегулярная гипотензивная терапия или терапия в неадекватных дозах по крайней мере в течение 4 недель до включения в исследование; регулярная гипотензивная терапия (регулярный прием **не более одного** гипотензивного препарата любой группы); наличие информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелая артериальная гипертония, САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.; вторичные АГ любой этиологии; АГ, резистентная к терапии диуретиками и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (на основании анамнеза); наличие в анамнезе перенесенного инсульта или инфаркта миокарда любой давности; ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения; тяжелые сопутствующие заболевания, требующие регулярного приема препаратов, способных повлиять на уровень артериального давления; сердечная недостаточность любого функционального класса; сахарный диабет 1 типа, некомпенсированный сахарный диабет 2 типа; гемодинамически значимые пороки сердца; прием более одного гипотензивного препарата (регулярная комбинированная гипотензивная терапия); нарушения ритма сердца, требующие постоянного приема любых антиаритмических препаратов (включая бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция в качестве антиаритмических препаратов); известные нарушения функции печени и почек; известная повышенная чувствительность к препаратам из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или их непереносимость; отсутствие эффективной контрацепции или возможная беременность у женщин детородного возраста; беременность или период лактации; вероятность невыполнения расписания визитов по любой причине; вероятность угрозы здоровью больного в ходе исследования (по мнению исследователя).

Протокол исследования. После короткого контрольного периода продолжительностью примерно в 1 неделю, в течение которого все больные продолжали принимать ранее назначенную антигипертензивную терапию, проводилась рандомизация (централизовано для всех центров по телефону): больные случайным образом определялись либо в основную группу, либо в контрольную группу. Больным, рандомизированным в основную группу, назначали спираприл (Квадроприл® производства компании PLIVA) в дозе 6 мг. Больные, рандомизированные в контрольную группу, продолжали без какой-либо коррекции прием назначенной ранее в поликлинике или другом медицинском учреждении гипотензивной терапии (рис. 1).



Контрольные визиты в обеих группах проводились через 3, 6, 9 и 12 мес после рандомизации. Лечение больных контрольной группы в течение всего периода наблюдения осуществлялось в соответствии с назначениями лечащего врача поликлиники. В основной группе, начавшей лечение со спираприла, был предусмотрен перевод больного на комбинированное лечение (если не достигался целевой уровень АД, т.е. систолическое АД <140 мм рт.ст., и/или диастолическое АД <90 мм рт.ст.): добавление гидрохлоротиазида (доза его могла титроваться от 12,5 до 25 мг в сутки) на любом контрольном визите, а при недостаточном эффекте – и бета-адреноблокатора (атенолола).

Методы. В соответствии со схемой наблюдения больным проводили полное физикальное обследование; измерение веса (взвешивание больных производится без верхней одежды и обуви), роста, окружности талии и бедер; измерение АД в положении сидя после 5 мин отдыха; измеряется АД 3 раза с интервалом 2-3 мин до приема гипотензивной терапии и на одной и той же руке в течение всего периода исследования); измерение частоты сердечных сокра-

щений в течение 60 с; запись ЭКГ покоя в положении лежа в 12 общепринятых отведениях перед включением в исследование и после его окончания.

Все визиты проводили в утренние часы, в этот день больные не принимали утренней дозы гипотензивных препаратов. Во время каждого визита контролировали АД и частоту сердечных сокращений, а также регистрировали все неблагоприятные события и побочные явления принимаемых лекарственных препаратов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью системы статистического анализа (SAS). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента), а также дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты

Всего в исследовании ПРОЛОГ было рандомизировано 1742 больных, из них 854 человека вошли в основную группу, 888 человек – в контрольную. Выбыли из исследования по различным причинам 220 больных, полностью завершили исследование 1522 человека. Мужчин было 651 (37,6%), женщин – 1081 (62,4%). Характеристика 2 групп больных после рандомизации представлена в табл. 1. По возрасту, полу, основным антропометрическим показателям между двумя группами не было существенных различий. Исходные цифры АД были незначительно, но статистически значимо выше в основной группе больных.

В табл. 2 представлены данные о лечении больных до включения в исследование ПРОЛОГ, значительная часть которых не получала никакой гипотензивной терапии или получала ее нерегулярно.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Контрольная группа (n=888)	Основная группа (n=854)
Возраст, лет	53,7 ± 0,5	54,8* ± 0,5
Рост, см	167,2 ± 0,3	166,9 ± 0,3
Масса тела, кг	80,0 ± 0,5	81,4* ± 0,6
Отношение талия/бедро	88,2 ± 0,4	88,7 ± 0,4
Систолическое АД, мм рт.ст.	154,9 ± 0,4	157,6* ± 0,4
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94,5 ± 0,3	96,4* ± 0,2
Частота сердечных сокращений, уд/мин	72,8 ± 0,2	72,4 ± 0,3
Длительность АГ, лет	8,2 ± 0,3	9,0 ± 0,3

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой (p<0,05)

Таблица 2. Данные о лечении больных до включения в исследование ПРОЛОГ

Лечение	Контрольная группа (n=888)	Основная группа (n=854)
Не проводилось	198(23,2%)	176(20,0%)
Нерегулярное	377(44,2%)	412(46,8%)
Терапия в неадекватных дозах	60(7,0%)	80(9,1%)
Регулярная монотерапия	217(25,5%)	217(25,5%)

Таблица 3. Лекарственные препараты, которыми проводилось лечение до включения в исследование ПРОЛОГ

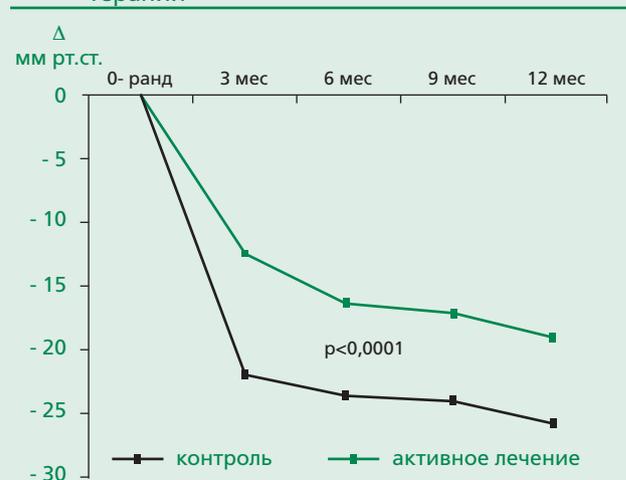
Препараты	Контрольная группа (n=888)	Основная группа (n=854)	p
Диуретики	100	110	0,6
Бета-блокаторы	155	151	0,6
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	353	396	0,1
Антагонисты кальция	102	99	0,6
Антагонисты рецепторов ангиотензина	8	6	0,6
Препараты центрального действия	16	15	0,8
Спазмолитики	8	12	0,4
Прочие	52	67	0,2

В табл. 3 представлены лекарственные препараты, назначавшиеся больным до включения в исследование. Очевидно, что чаще всего использовались ингибиторы АПФ.

На рис. 2 и 3 представлена динамика систолического и диастолического АД в процессе исследования. Во все сроки наблюдения различия между этими показателями основной и контрольной группы были высокодостоверны. Очевидно также, что эти различия, появившиеся через 3 мес после начала терапии, не уменьшались в процессе дальнейшего лечения.

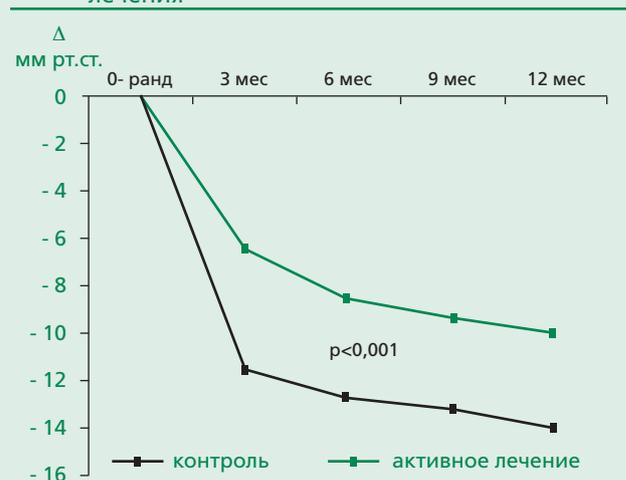
Целевые цифры АД (систолическое ≤ 140 мм рт.ст., диастолическое ≤ 90 мм рт.ст.) значительно чаще регистрировались у больных основной группы в сравнении с контрольной (соответственно 69,4 и 39,3% через 3 мес лечения и 83,6 и 66,9% через 12 мес лечения).

Рис. 2. Динамика систолического АД под влиянием терапии



Здесь и на рис.3. по оси абсцисс – сроки наблюдения; по оси ординат – изменение систолического АД в мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем. Во все сроки наблюдения различия между контрольной группой и группой активного лечения статистически достоверно ($p < 0,0001$).

Рис. 3. Динамика диастолического АД в процессе лечения



Обсуждение

Данная публикация является первой, в которой описывается дизайн и основные результаты исследования ПРОЛОГ. Это исследование – фактически первое строго рандомизированное и контролируемое исследование в России, в котором сравнивали возможность и эффективность четко регламентированной терапии АГ в сравнении с обычной терапией АГ, в амбулаторной практике.

Одним из важнейших этапов анализа таких исследований является проверка качества проведенной

рандомизации. Лишь после того как доказано, что обе участвовавшие в исследовании группы больных не различались существенно по исходным показателям – возрасту, полу, тяжести АГ и ее длительности, проводимой до исследования терапии, можно быть уверенным в том, что выявленные в процессе исследования различия могут быть отнесены именно за счет проводимого вмешательства.

В исследовании ПРОЛОГ такой анализ проводился особенно тщательно, он показал, что по основным характеристикам две группы – основная и контрольная – не имели существенных различий. Однако уровень систолического и диастолического АД незначительно, но статистически значимо, был выше в группе, лечение которой основывалось на Квадроприле, что, по-видимому, отражало несколько большую выраженность АГ среди больных основной группы. В связи с этим динамика АД в процессе наблюдения представлена в виде разницы по отношению к исходным значениям.

Очень важно, что в исследовании ПРОЛОГ использовались хорошо известные в России, удобные в применении и доступные лекарственные препараты. Это касается в первую очередь основного препарата – Квадроприла (спираприла), большой опыт применения которого есть в нашей стране и за рубежом [6]. Очевидными преимуществами Квадроприла являются доказанная возможность его однократного приема (Квадроприл® имеет максимальный период полувыведения среди современных антигипертензивных препаратов), отсутствие титрования дозы, двойной сбалансированный путь выведения (печень/почки), органопротективные и вазопротективные свойства. Выбор ингибитора АПФ как начального препарата в ступенчатой терапии был обусловлен в первую очередь установившейся практикой лечения АГ в России: в отличие от многих других стран в нашей стране именно с препаратов этой группы обычно начинают лечение этого заболевания.

Основным результатом исследования ПРОЛОГ стала демонстрация того, что контролируемая терапия, основная цель достижения которой – целевых уровней АД, имеет неоспоримые преимущества перед терапией, которую реально проводят в повседневной практике. Следует подчеркнуть, что значительная часть больных АГ вообще не получает никакого медикаментозного лечения, поэтому по сравнению с такими больными преимущества той терапии, которая применялась в нашем исследовании, были бы значительно больше. Следует отметить, что контрольная группа в исследовании ПРОЛОГ по приверженности лечению на самом деле отличалась от того, что имеет место на самом деле (в лучшую сторону), так как этим больным хотя и не выдавались лекар-

ственные препараты в тех центрах, где проводилось исследование, но они регулярно посещали их (в те же сроки, что и больные основной группы) и они, безусловно, могли получать те или иные советы по лечению наблюдавших их исследователей. Таким образом, результат лечения, основанного на Квадроприле (спираприле), может рассматриваться как пример серьезного успеха в лечении АГ.

Можно ожидать, что достигнутый в основной группе результат (высокий процент стойкого снижения АД до целевых цифр) при более длительном лечении приведет к существенному снижению осложнений этого заболевания (в первую очередь мозговых инсультов), так как на сегодняшний день очевидно, что именно достижение целевых цифр АД является залогом успешного влияния проводимой терапии на прогноз жизни больных [7].

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001; 2: 3-7.
2. Stokes J., Kannel W., Wolf P. et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. Hypertension 1989; 13 (Suppl. 1): 13-18.
3. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients. Blood Pressure 2001; 10: 62-73.
4. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560-2572.
5. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertension 2003; 21: 1011-1053.
6. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение эффективности спираприла (квадроприл) и амлодипина. Результаты рандомизированного исследования у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Тер.архив 2000; 10:86-89.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362:1527-1535.