

Эффективность антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений

И.Е. Чазова, А.Г. Ратова и соавторы*

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии. Москва, Россия

Antihypertensive therapy effectiveness in patients with arterial hypertension and varying risk of cardiovascular events

I.E. Chazova, L.G. Ratova and co-authors*

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность и безопасность лечения амлодипином в виде монотерапии и в комбинации с карведилолом у больных артериальной гипертонией (АГ) в зависимости от общего риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Материал и методы. В исследование включены 210 пациентов с АГ: 36% мужчин и 64% женщин. Средний возраст — 57 ± 10 лет, длительность АГ — 10 ± 9 лет. Через 3–10 дней «чистого фона» клиническое (кл.) АД составило $158 \pm 11/96 \pm 7$ мм рт.ст., I степень (ст.) тяжести АГ была у 49%, II ст. у 47% и III ст. у 4 больных. При оценке риска ССО, он был умеренный у 18%, высокий у 54% и очень высокий у 28% больных.

Результаты. За 16 недель лечения амлодипином в виде монотерапии и в комбинации с карведилолом, удалось добиться снижения АД кл. на $-27,7 \pm 11,7/-15,3 \pm 7,0$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$); ЧСС на $-3,0 \pm 8,2$ уд./мин ($p = 0,001$). На фоне монотерапии амлодипином целевого уровня АД достигли 75% больных. Остальные пациенты принимали комбинированную терапию; целевой уровень АД был достигнут у 97% больных. В контрольной группе целевого уровня АД достиг только 51% больных. При высоком и очень высоком риске ССО, больные основной группы достоверно чаще достигали целевого уровня АД, чем пациенты группы нестандартизированной антигипертензивной терапии — 97% vs 46% ($p < 0,001$). Снижение риска ССО в основном произошло за счет пациентов, лечившихся амлодипином в виде монотерапии и в комбинации с карведилолом.

Заключение. Лечение амлодипином в виде монотерапии и в комбинации с карведилолом позволяет не только достичь целевого уровня АД у подавляющего большинства больных АГ, но и значительно улучшить у них отдаленный прогноз за счет снижения риска ССО. У больных с высоким и очень высоким риском ССО для достижения целевого АД чаще требуется комбинированная терапия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений, амлодипин, карведилол.

Aim. To study antihypertensive effectiveness and safety of amlodipine as monotherapy and in combination with carvedilol in patients with arterial hypertension (AH), taking into account total risk of cardiovascular events (CVE).

Material and methods. The study included 210 AH patients: 36% males, 64% females; mean age - 57 ± 10 years, AH duration — 10 ± 9 years. After 3–10 “wash-out” days, clinical blood pressure (BP clin.) level was $158 \pm 11/96 \pm 7$ mm Hg, Stage I AH was observed in 49% of the participants, Stage II — in 51%. Moderate, high, or very high CVE risk was registered in 19%, 53%, and 28%, respectively.

*Соавторы: А.С. Галявич (Казань), Л.И. Гапон (Тюмень), В.Т. Ивашкин (Москва), Л.И. Кательническая (Ростов-на-Дону), С.Ю. Марцевич (Москва), С.В. Недогода (Волгоград), Ю.П. Никитин (Новосибирск), Р.Г. Оганов (Москва), Т.А. (Петричко Хабаровск), Г.И. Симонова (Новосибирск), И.М. Соколов (Саратов), И.В. Фомин (Нижний Новгород), Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург), В.В. Якусевич (Ярославль).

Results. After 16 weeks of amlodipine treatment, as monotherapy and combined with carvedilol, BP clin. was reduced by $-27,7 \pm 11,7 / -15,3 \pm 7,0$ mm Hg ($p < 0,0001$), heart rate (HR) — by $3,0 \pm 8,2$ bpm ($p = 0,001$). Among those receiving amlodipine monotherapy, target BP level was achieved in 75% of the patients, among those administered combined therapy — in 97%. In the control group, 16-week therapy was associated with BP clin. reduction by $-19,5 \pm 12,0 / -10,2 \pm 7,2$ mmHg ($p < 0,0001$), HR — by $2,2 \pm 8,6$ bpm ($p < 0,001$); target BP level was achieved in 51% only. For high or very high CVE risk, target BP level was achieved significantly more often in the main group than in the group of non-standardized antihypertensive therapy — 97% vs 46% ($p < 0,001$). CVE risk reduction was observed mostly in patients receiving amlodipine as monotherapy or combined with carvedilol.

Conclusion. Amlodipine treatment, as monotherapy or combined with carvedilol, not only reduced BP to target levels in most patients, but also improved long-term prognosis, due to CVE risk reduction. In patients with high or very high CVE risk, combined therapy is typically needed to achieve target BP levels.

Key words: Arterial hypertension, cardiovascular even risk, amlodipine, carvedilol.

Роль артериальной гипертензии (АГ) в качестве основной и главной устранимой причины сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности не только в России, но и во всем мире огромна. Поэтому не случайно в международных и Российских рекомендациях подчеркивается важность ранней диагностики АГ и агрессивного снижения повышенного артериального давления (АД) до целевого уровня, т.к. только адекватный контроль АД может сохранить жизнь и здоровье больного. К сожалению, в реальной клинической практике лечение пациентов с АГ еще далеко от идеала, и не всегда удается достигнуть главной цели лечения. Как указано во втором пересмотре Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ «основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (ФР), лечение сопутствующих заболеваний» [1]. В этих рекомендациях предлагается дифференцированный подход к тактике ведения больного АГ в зависимости от риска ССО у конкретного пациента, но не регламентируется, какие классы антигипертензивных препаратов (АГП) могут быть предпочтительны у пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССО и смерти от них.

В Российском исследовании ЭТНА (Эффективность и безопасность Тенокса в лечении больных Артериальной гипертензией) однозначно доказана высокая эффективность и безопасность лечения современными АГП по сравнению с нестандартизованной антигипертензивной терапией (АГТ). В настоящем субанализе исследования ЭТНА было решено выяснить, отличается ли эффективность разных групп АГП у больных с различным общим риском ССО исходно, оценить влияние проводимой АГТ на возможность снижения риска.

Цель исследования ЭТНА — изучить антигипертензивную эффективность и безопасность лечения амлодипином (Тенокс, КРКА, Словения) в виде монотерапии и в комбинации с карведилолом (Кориол®, КРКА, Словения) по сравнению с про-

извольной АГТ у больных АГ в зависимости от общего риска ССО.

Материал и методы

В исследование включены 210 пациентов, 201 из которых полностью соответствовал условиям протокола; 36% мужчин и 64% женщин, возраст больных 30–81 год; средний возраст — 57 ± 10 , длительность АГ — 10 ± 9 лет. Исходно клиническое (кл.) АД — $158 \pm 11 / 96 \pm 7$ мм рт.ст., I степень (ст.) тяжести АГ согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999, 2003 и ВНОК 2004 — у 49%, II ст. — у 47% и III ст. — у 4% больных. Индекс массы тела (ИМТ) — $28,7 \pm 4$ г/м², при этом нормальная МТ была только у 23% больных, избыточная МТ — у 40% и ожирение — у 37% больных.

Курили 17% больных, из них 74% мужчин по 1–40 сигарет в день (в среднем — 15 ± 8); длительность курения — 1–50 лет (в среднем — 23 ± 10). Ранее лечились по поводу АГ 92% пациентов. Сопутствующие заболевания имели 78% пациентов. Поражение органов-мишеней отмечено у 58%, ассоциированные клинические состояния у 26% больных. При оценке риска по системе SCORE (Systematic coronary risk evaluation) риск ССО был умеренный у 18%, высокий у 54% и очень высокий у 28% больных [1]. Таким образом, большинство пациентов исходно имели высокий и очень высокий риск ССО. Сравнительная характеристика больных в зависимости от группы риска представлена в таблице 1.

Дизайн исследования: исследование многоцентровое, открытое, сравнительное, контролируемое, последовательное, проспективное. Продолжительность наблюдения пациентов составила 14–18 недель для каждого больного (рисунок 1).

Через 3–10 дней после отмены предшествующей АГТ больные рандомизированы в две группы, первая (I) из которых начала лечение Теноксом в дозе 5 мг/сут/ (n=134), а вторая (II) (n=67) принимала препараты, рекомендованные врачом поликлиники, контрольная группа (ГК). При недостижении целевого уровня АД $< 140 / 90$ мм рт.ст., а при наличии СД АД $< 130 / 80$ мм рт.ст., доза Тенокса увеличивалась до 10 мг/сут., затем к терапии добавляли $\beta\alpha$ -адреноблокатор ($\beta\alpha$ -АБ) карведилол в дозе 25 мг/сут. После достижения целевого уровня АД больные продолжали то лечение, на фоне которого оно было достигнуто до полного завершения исследования. В случаях ускользания антигипертензивного эффекта терапии пациента переводили на следующую ступень [2,3].

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SAS, версия 6.12, предус-

Клинические исследования

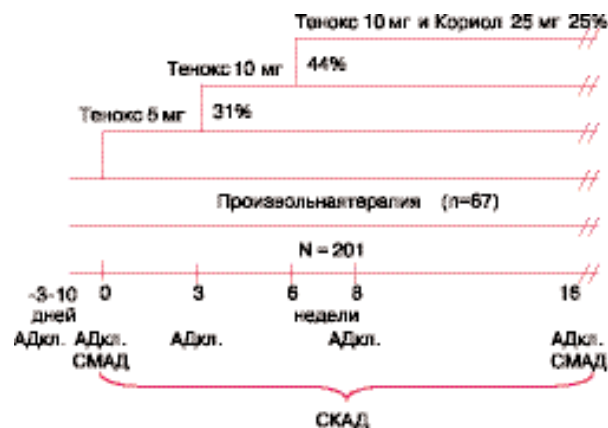


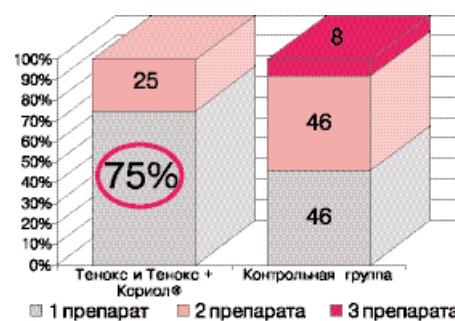
Рис. 1 Схема исследования ЭТНА.

матривающего возможность параметрического и непараметрического анализов. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm \text{std}$.

Результаты и обсуждение

После рандомизации обе группы были исходно сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, показателям АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), длительности АГ, риску ССО и другим параметрам (таблица 2).

У пациентов, рандомизированных в I группу ($n=134$) исходно АД кл. составило 140-185/70-115 мм рт.ст. ($158,2 \pm 10,5/95,8 \pm 7,2$) и ЧСС 53-98 уд/мин ($73,7 \pm 8,0$). Через 3 недели лечения Теноксом в целом по группе произошло снижение АД кл. до $140,8 \pm 12,2/87,2 \pm 8,4$ мм рт.ст. — $\Delta \text{АД}_{0-3} = -17,4 \pm 11,2/-8,6 \pm 7,7$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), ЧСС не изменилась $73,4 \pm 8,3$ уд/мин — $\Delta \text{ЧСС}_{0-3} = -0,3 \pm 6,6$ уд/мин ($p = \text{нд}$). При этом снижение АД у пациентов с умеренным риском было достоверно большим, чем у больных с высоким и очень высоким риском на $-21,4 \pm 13,2/10,8 \pm 6,7$ vs $-16,4 \pm 10,3/7,9 \pm 7,8$ мм рт.ст. ($p = 0,03$). На фоне монотерапии Теноксом в дозе 5 мг/сут. целевого уровня АД достигли всего 35% больных. При этом пациенты с высоким и очень высоким риском реже, чем больные с умеренным риском ССО — 31% vs 48% ($p = 0,05$), достигали целевого уровня АД. На этом визите у 65% больных, не



Примечание: $p < 0,0001$.

Рис. 2 Моно- и комбинированная терапия в исследовании ЭТНА ($n=201$).

достигших нормализации АД, доза Тенокса была увеличена до 10 мг/сут.

В ГК АД кл. исходно составило 142-187/65-109 мм рт.ст. ($157,0 \pm 11,0/95,2 \pm 7,7$); ЧСС — 53-89 уд/мин ($73,4 \pm 7,1$). За первые 3 недели лечения произошло снижение АД кл. до $139,1 \pm 12,7/86,9 \pm 8,2$ мм рт.ст. — $\Delta \text{АД}_{0-3} = -17,9 \pm 11,0/-8,3 \pm 5,9$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) и уменьшение ЧСС до $70,0 \pm 8,0$ уд/мин — $\Delta \text{ЧСС}_{0-3} = -3,4 \pm 8,4$ уд/мин ($p < 0,001$). Целевого уровня АД достигли 37% больных. Степень снижения АД и достижение его целевого уровня были сопоставимыми у пациентов с исходно различным риском ССО. Таким образом, через 3 недели лечения в обеих группах произошло одинаковое снижение АД ($p = 0,6$), что закономерно привело к сопоставимому числу больных, достигших его целевого уровня — 35% vs 37% ($p = \text{нд}$). Однако необходимо учитывать, что все пациенты группы Тенокса находились на монотерапии минимальной дозой препарата, в то время как 39% больных группы нестандартизованной АГТ получали 2-3 препарата одновременно.

Увеличение дозы Тенокса до 10 мг/сут. привело к дополнительному снижению АД кл. у больных I группы до $135,4 \pm 10,8/84,7 \pm 7,7$ мм рт.ст. — $\Delta \text{АД}_{3-6} = -5,4 \pm 9,9/-2,5 \pm 7,2$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), что позволило увеличить количество пациентов, достигших целевого уровня АД до 59%; больным, не

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных в исследовании ЭТНА в зависимости от риска ССО ($n=201$)

Риск	Умеренный (18%)	Высокий (54%)	Очень высокий (28%)	p
Возраст, лет	$52,4 \pm 8,5$	$56,8 \pm 9,5$	$58,8 \pm 9,6$	$< 0,01$
Длительность АГ, лет	$7,4 \pm 8,3$	$9,3 \pm 8,1$	$12,1 \pm 9,6$	$< 0,01$
ИМТ, кг/м ²	$26,6 \pm 3,7$	$29,1 \pm 4,1$	$29,2 \pm 4,8$	$< 0,01$
САД, мм рт.ст.	$157,3 \pm 9,7$	$156,8 \pm 10,3$	$160,1 \pm 11,7$	нд
ДАД, мм рт.ст.	$96,1 \pm 4,9$	$95,4 \pm 7,1$	$95,7 \pm 9,1$	нд
ЧСС, уд/мин	$75,5 \pm 6,5$	$73,6 \pm 7,8$	$73,2 \pm 8,0$	нд
Общий холестерин, ммоль/л	$5,3 \pm 0,7$	$5,6 \pm 1,1$	$5,4 \pm 1,0$	нд
Курят, %	11	18	20	нд
Имеют опыт лечения, %	86	90	100	0,02
Имеют сопутствующие заболевания, %	53	77	98	$< 0,001$
Степень тяжести АГ I / II / III, %	50 / 50 / 0	54 / 44 / 2	41 / 48 / 11	0,03
Стадия АГ I / 2 / 3, %	100 / 0 / 0	37 / 63 / 0	0 / 7 / 93	$< 0,001$

Таблица 2

Исходная характеристика больных в исследовании ЭТНА (n=201)

	Тенокс и Тенокс+Кориол® (n=134)	Нестандартизованная антигипер- тензивная терапия (n=67)	p
Возраст, лет	56,9±9,5	55,9±9,7	нд
Длительность АГ, лет	9,6±9,2	10,0±7,8	нд
ИМТ, кг/м ²	29,2±4,5	27,6±3,8	<0,05
САД, мм рт.ст.	158,2±10,5	157,0±11,0	нд
ДАД, мм рт.ст.	95,8±7,2	95,2±7,7	нд
ЧСС, уд/мин	73,7±8,0	73,4±7,1	нд
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,0	5,6±1,1	нд
Курят, %	18	16	нд
Имеют опыт лечения, %	90	97	0,05
Имеют сопутствующие заболевания, %	78	79	нд
Степень тяжести АГ 1 / 2 / 3, %	50 / 46 / 4	49 / 48 / 3	нд
Стадия АГ I / II / III, %	38 / 36 / 26	39 / 36 / 25	нд
Риск 1 / 2 / 3 / 4, %	0 / 18 / 54 / 28	0 / 19 / 53 / 28	нд
Нежелательные явления (потребовали отмены терапии), %	3,7 (2,2)	4,5 (4,5)	нд

достигшим целевого уровня АД на фоне монотерапии Теноксом, к лечению был присоединен карведилол в дозе 25 мг/сут. Необходимо отметить, что большинство больных с умеренным риском достигло его целевого уровня (83%), в то время как половина пациентов с высоким и очень высоким риском ССО (48%) нуждалась в комбинированной терапии ($p<0,01$). Одновременно у больных контрольной группы АД кл. снизилось до $135,2\pm11,8/85,2\pm8,3$ мм рт.ст. — $\Delta\text{АД}_{3-6}=-3,9\pm9,9/-1,7\pm6,6$ мм рт.ст. ($p=0,03$); ЧСС не изменилась. Количество больных, достигших целевого уровня АД, увеличилось до 58%. В дальнейшем перевод пациентов I группы, не достигших целевого уровня АД, на комбинированную терапию Теноксом с Кориолом® позволил дополнительно снизить АД — $\Delta\text{АД}_{6-8}=-3,5\pm9,7/-3,0\pm6,4$ мм рт.ст. ($p<0,0001$). У больных ГК АД не изменилось.

За 16 недель лечения Теноксом в виде монотерапии и в комбинации с Кориолом®, удалось добиться снижения АД кл. со $158,2\pm10,5/95,8\pm7,2$ мм

рт.ст. до $130,5\pm7,6/80,5\pm6,0$ мм рт.ст. — $\Delta\text{АД}_{0-16}=-27,7\pm11,7/-15,3\pm7,0$ мм рт.ст. ($p<0,0001$); ЧСС уменьшилась до $70,7\pm7,7$ уд./мин — $\Delta\text{ЧСС}_{0-16}=-3,0\pm8,2$ уд./мин ($p=0,001$). На фоне монотерапии Теноксом в средней по группе дозе 7,9 мг/сут. целевого уровня АД достигли 75% больных, которые продолжили назначенное лечение. Остальные пациенты были переведены на комбинированную терапию антагонистом кальция (АК) и $\beta\alpha$ -АБ, им дополнительно добавляли карведилол в дозе 25 мг/сут. (рисунок 2). Применение комбинированной терапии АК амлодипином и $\beta\alpha$ -АБ карведилолом позволило увеличить количество пациентов, достигших целевого уровня АД до 97% (рисунок 3). Лечение Теноксом и Теноксом с Кориолом® было одинаково эффективно практически у всех больных и не зависело от риска ССО. Однако более тяжелая исходно категория пациентов с высоким и очень высоким риском ССО, чаще нуждалась в комбинированной терапии, что соответствует результатам российских и зарубежных исследований.

У больных, рандомизированных в ГК, АД кл. за 16 недель терапии снизилось со $157,0\pm11,0/95,2\pm7,7$ мм рт.ст. до $137,5\pm11,6/85,0\pm6,7$ мм рт.ст. — $\Delta\text{АД}=-19,5\pm12,0/-10,2\pm7,2$ мм рт.ст. ($p<0,0001$); ЧСС уменьшилась с $73,4\pm7,1$ до $71,2\pm9,5$ уд/мин — $\Delta\text{ЧСС}=-2,2\pm8,6$ уд/мин ($p<0,001$). Целевого уровня АД достиг только 51% больных. Снижение АД у пациентов ГК было достоверно меньше, чем в I группе ($p<0,001$), поэтому они реже достигали целевого уровня АД — 51% vs 97% ($p<0,001$). И если большинство больных, исходно имевших умеренный риск ССО, достигли целевого АД в обеих группах, то у пациентов с высоким и очень высоким риском преимущество лечения Теноксом в виде монотерапии и в комбинации с Кориолом® не вызывало сомнений. При наличии исходно высокого и очень высокого риска ССО, пациенты основной группы достоверно

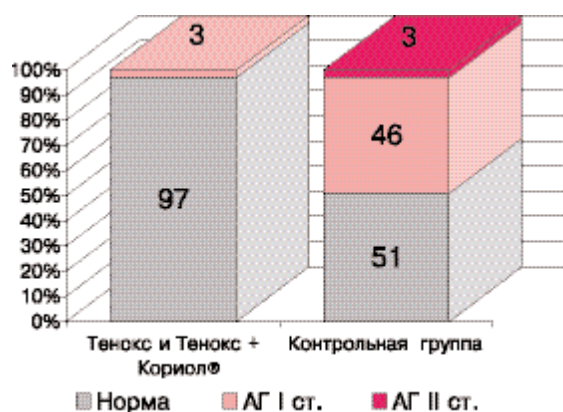
Примечание: $p<0,0001$.

Рис. 3 Достижение целевого уровня АД в исследовании ЭТНА (n=201).

Клинические исследования

чаще достигали целевого уровня АД, чем на фоне нестандартизованной АГТ — 97% vs 46% ($p < 0,001$). Более редкое достижение целевого АД у больных на нестандартизованной АГТ может быть связано с меньшим использованием комбинаций лекарственных средств и сменой АГП в процессе лечения (рисунок 3). В ГК монотерапию различными классами АГП получали 46%, комбинированную терапию 54% пациентов (рисунок 2). Наиболее часто использовалась комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента с диуретиком.

При оценке риска ССО через 16 недель лечения низкий риск ССО был у 18% больных, умеренный у 3%, высокий у 53% и очень высокий у 26%. При сравнении I и II групп отмечено, что снижение риска ССО в целом произошло в основном за счет пациентов, лечившихся Теноксом в виде монотерапии и в комбинации с Кориолом®, т.к. низкий риск ССО был у 22% больных I группы и у 9% пациентов ГК, умеренный у 1%/9%, высокий и очень высокий у 77%/82% больных ($p = 0,01$), соответственно. Это можно объяснить тем, что практически у всех больных в основной группе удалось достичь целевого уровня АД.

Нежелательные явления в обеих группах возникали редко, всего у 2 пациентов, носили преходящий характер, и, как правило, не требовали отмены лечения (таблица 1). Биохимические показатели крови: глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, общий холестерин, триглицериды на фоне лечения достоверно не изменились.

Таким образом, применение современных, высокоэффективных АГП длительного действия, как в виде моно-, так и комбинированной терапии позволяет

не только достичь целевого уровня АД у подавляющего большинства пациентов с АГ, но и значительно улучшить у них отдаленный прогноз за счет снижения риска ССО и смерти от них в ближайшие 10 лет. Монотерапия Теноксом и его комбинация с Кориолом® доказали свою высокую эффективность и безопасность у больных АГ, что позволяет широко рекомендовать их для использования в клинической практике.

Выводы

Монотерапия Теноксом и комбинация его с Кориолом® позволяет достигнуть целевого уровня АД у 97% по сравнению с 51% больных на нестандартизованной АГТ ($p < 0,0001$).

Лечение Теноксом приводит к достоверному снижению АД с достижением его целевого уровня у 75% больных АГ без увеличения ЧСС.

При недостижении целевого уровня АД на фоне монотерапии Теноксом, добавление к лечению Кориола® позволяет увеличить количество пациентов, достигших целевого АД до 97%.

Лечение Теноксом характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой развития нежелательных явлений, связанных с приемом препарата.

Больные, у которых риск ССО оценивался как высокий и очень высокий, чаще нуждались в комбинированной терапии для достижения целевого уровня АД.

У больных с высоким и очень высоким риском ССО лечение Теноксом в виде монотерапии и в комбинации с Кориолом® оказалось более эффективным, что позволило им достоверно чаще достигать целевого уровня АД, по сравнению с пациентами, получающими нестандартизованную АГТ — 97% vs 48% ($p < 0,001$).

Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов ВНОК. Секция артериальной гипертензии. Москва 2004г. Приложение к журналу Кардиоваск тер профил.
2. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии (исследование ЭТНА). Сист гиперт 2005; 1: 25-8.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Как достичь гармонии в лечении артериальной гипертензии Сист гиперт 2007; 1: 30-2.

Поступила 12/02-2008