

Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию

С.Ю. Марцевич, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Н.П. Кутишенко, В.В. Якусевич от имени рабочей группы исследования ПРОЛОГ*

Всероссийское научное общество кардиологов

PROLOG study: main results and guidance for further action

S.Yu. Martsevich, S.A. Shalnova, A.D. Deev, N.P. Kutishenko, V.V. Yakusevich, on behalf of the Working Group «PROLOG study»

Society of Cardiology of the Russian Federation.

В статье подводятся итоги основным результатам исследования ПРОЛОГ, в котором сравнивалась эффективность контролируемой терапии артериальной гипертензии с помощью ступенчатой схемы назначения антигипертензивных препаратов: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл, при необходимости добавление диуретика гидрохлоротиазида, а затем β -адреноблокатора атенолола, с обычным лечением, назначаемым врачами поликлиники (контрольная группа). Длительность наблюдения составила 1 год. Во все сроки наблюдения уровни систолического и диастолического артериального давления в группе вмешательства были достоверно ниже, чем в контрольной группе. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в группе вмешательства было выражено достоверно больше (33%), чем в контрольной группе (22%). Данные исследования ПРОЛОГ сопоставляются с результатами, полученными в крупных, рандомизированных, контролируемых исследованиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

The article contains main results of PROLOG study, that compared effectiveness of controlled arterial hypertension therapy in step-wise antihypertensive treatment scheme: ACE inhibitor, spirapril, with addition, if necessary, of diuretic hydrochlorthiazide, and beta-adrenoblocker atenolol (intervention group), vs standard treatment, prescribed by out-patient clinic doctors (control group). The follow-up period lasted for one year. Throughout the study period, systolic and diastolic blood pressure levels were significantly lower in intervention group than in control one. Cardiovascular event risk reduction was more pronounced in intervention group: 33% vs 22% in control group. PROLOG study results coincide with data from other large-scale, randomized, controlled studies.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive drugs, cardiovascular event risk reduction.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и посредством осложнений, в первую очередь мозгового инсульта (МИ) и инфаркта миокарда (ИМ), вносит решающий вклад в показатели смертности населения развитых стран. Известно, что в Российской Федерации (РФ) ситуация с выявлением и лечением АГ весьма неудовлетворительная: распространенность АГ среди взрослого населения составляет у мужчин 39,2%, у женщин — 41,1 % [1]; при этом адекватную терапию АГ получает не более 5-10% больных. Неудивительно, что

показатели смертности от МИ, одного из наиболее частых и драматичных осложнений АГ, в РФ носят напряженный характер. Так, например, в РФ смертность от МИ на 100 тыс. населения составляет для мужчин 361, в США этот показатель — 41 [2].

Безусловно, проблема выявления и лечения АГ является в значительной степени социальной и должна в первую очередь решаться на государственном уровне, однако и практические врачи, безусловно, способны внести вполне определенный вклад в борьбу с АГ. К сожалению, сегодня практические врачи далеко не всегда четко представляют

© Коллектив авторов, 2006
e-mail: oganov@online.ru

себе стратегию и тактику терапии АГ, несмотря на то, что их основные положения четко зафиксированы в современных международных и национальных рекомендациях по лечению АГ. При наличии огромного выбора лекарственных препаратов для лечения АГ, клиницисты, как правило, не используют их возможности. Даже среди больных, регулярно наблюдающихся в Центре профилактической медицины, «целевые» цифры артериального давления (АД) достигаются не более чем в 40% случаев [3]. Недавно проведенный опрос врачей г. Москвы, среди которых было 35% кардиологов, показал, что 27,5% из них не считают достижение «целевых» цифр АД главной задачей лечения [4].

Все это свидетельствует о том, что проведение в России крупных, грамотно спланированных исследований, направленных на снижение АД у больных АГ в соответствии с современными рекомендациями, использующих современные антигипертензивные препараты, является весьма актуальной задачей. Такие исследования, с одной стороны, будут демонстрировать возможности современной терапии, с другой, они станут прививать участвующим в них врачам навыки современных подходов к лечению АГ.

Примером такого исследования является ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений артериальной Гипертензии), основные результаты которого были опубликованы недавно [5,6]. Исследование было многоцентровым, рандомизированным, сравнительным, проспективным и проводилось в двух параллельных группах больных мягкой и умеренной АГ. В исследовании участвовали крупные научные медицинские центры и учреждения практического здравоохранения (Приложение).

Одна группа больных в исследовании ПРОЛОГ получала строго регламентированную, ступенчатую терапию АГ (группа вмешательства), другая была контрольной и выполняла рекомендации врачей поликлиник или других лечебных учреждений. Основной целью терапии в группе вмешательства было достижение АД < 140/90 мм рт.ст. Базовым препаратом в группе вмешательства был ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)

спираприл (Квадроприл®, ПЛИВА, Хорватия), при необходимости, если не достигалось целевое значение АД, к нему добавляли диуретик гидрохлоротиазид, а затем (опять же при необходимости) β-адреноблокатор атенолол. Длительность исследования составляла 1 год. Все больные в группе вмешательства и в контрольной группе посещали клиники в одни и те же сроки: через 3, 6, 9 и 12 месяцев после рандомизации. Список центров, участвовавших в исследовании, приведен в Приложении.

Результаты исследования показали, что по средним данным в обеих группах, начиная с первого визита после начала наблюдения (3 месяца), отмечено статистически значимое снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД), причем степень этого снижения нарастала в течение всего срока наблюдения и была максимальной через 12 месяцев. Во все сроки наблюдения степень снижения САД и ДАД в группе вмешательства была достоверно больше, чем в контрольной группе.

Снижение АД до целевых значений в исследовании ПРОЛОГ уже через 3 месяца терапии было зарегистрировано у 69,4% больных из группы вмешательства; в этот же срок целевые цифры АД в контрольной группе достигались лишь у 39,3% больных. К концу исследования целевые значения АД были зарегистрированы у 83,6% больных из группы вмешательства. В значительной степени это объяснялось тем, что у этих больных врачи активно использовали комбинированную терапию в тех случаях, когда не достигалась величина целевого АД. Через 3 месяца в группе вмешательства более половины больных (58%) получали комбинированную терапию двумя препаратами, в этот же срок комбинированную терапию двумя препаратами в контрольной группе использовали 23,4% больных.

Достаточно большой объем наблюдения позволил провести анализ полученных результатов в различных подгруппах больных (таблица 1). Антигипертензивное действие в группе вмешательства было более выражено у больных сахарным диабетом (СД) в сравнении с больными без СД. Интересно, что такая закономерность отсутствовала среди больных контрольной группы. Этот факт представляет

Таблица 1

Степень снижения САД (мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем у различных групп больных

Подгруппы	Контрольная группа	Группа вмешательства
Курение: нет/да	-18,6/ -18,3	-27,6/ -25,4*
Пол: мужчины/женщины	-17,6/ -18,9	-25,4/ -25,9
СД: нет/да	-18,4/ -18,7	-25,6/ -27,9*
ГЛЖ: нет/да	-17,3/ -19,6*	-24,4/ -27,0*

Примечание: * обозначены статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

определенный практический интерес и свидетельствует о том, что выбранная схема лечения обеспечивала достижение более низких цифр АД у больных с сопутствующим СД, чего собственно и требуют все существующие рекомендации по лечению АГ [7,8]).

У больных АГ, осложненной гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), достигнутое в процессе исследования АД было ниже по сравнению с больными без ГЛЖ как в группе вмешательства, так и в контрольной группе. Следовательно, этот факт нельзя объяснить избранной схемой лечения в группе вмешательства. Возможно, он связан с тем, что больные с ГЛЖ имеют более тяжелое течение заболевания, требующее более внимательного отношения к ним лечащих врачей и, соответственно, более активную лекарственную терапию.

Представляет интерес тот факт, что в группе вмешательства степень снижения АД была более выражена у некурящих больных в сравнении с курящими. Такой закономерности не наблюдали в контрольной группе. Возможно, это объясняется тем, что выбранные для группы вмешательства препараты обладают менее выраженным эффектом у курильщиков. Аналогичная закономерность была продемонстрирована ранее у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при назначении β -адреноблокаторов [9].

Необходимо отметить, что использованная схема терапии в группе вмешательства была не только эффективной, но и безопасной. Нежелательные явления в ходе исследования были редки и практически не отличались по частоте в обеих группах. Этот факт еще раз подтверждает мысль о том, что достижение целевых цифр АД при регулярном контроле за состоянием больного вполне безопасно и не сопряжено, как это иногда утверждается, с ухудшением самочувствия больного, развитием побочных эффектов. Подтверждением тому служит факт, что частота тревоги и депрессии, оцениваемых с помощью специального опросника в процессе исследования ПРОЛОГ, оказалась существенно ниже в группе вмешательства по сравнению с контрольной.

Безусловно, исследование ПРОЛОГ, вследствие относительно небольшого количества участвовавших в нем больных и непродолжительности наблюдения, было неспособно выявить межгрупповые различия в частоте так называемых «жестких» конечных точек. Однако после завершения исследования были рассчитаны показатели риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Уменьшение риска осложнений наблюдалось в обеих группах, отражая снижение АД. Однако в группе вмешательства к концу исследования снижение риска было выражено достоверно больше (33%), чем в контрольной группе (22%), иными словами в группе вмешательства было достигнуто в 1,5 раза более существенное снижение сердечно-сосудистого риска.

При сравнении достигнутых в группе активного лечения цифр АД в исследовании ПРОЛОГ с аналогичными цифрами АД, достигнутыми в крупных, рандомизированных исследованиях последних лет, обращает внимание, что в исследовании ПРОЛОГ в целом удалось добиться очень неплохого результата. В конце исследования уровень АД в группе вмешательства составил в среднем 130,3/81,5 мм рт.ст., что оказалось ниже, чем в наиболее близком по исходному составу больных исследовании VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation). В последнем через 5 лет терапии уровень АД в группе лечения амлодипином, в этой группе было достигнуто максимальное снижение АД, составил 137,5/77,7 мм рт.ст [10].

Частота достижения целевых значений АД в исследовании ПРОЛОГ оказалась выше, чем в исследовании VALUE — 83,6% и 62% соответственно. Необходимо отметить, однако, что в исследовании VALUE значительная часть больных (92%) перед включением в исследование получала ту или иную антигипертензивную терапию, т.е. истинные исходные значения АД у больных, участвовавших в этом исследовании, по-видимому, были выше, чего нельзя сказать о больных — участниках исследования ПРОЛОГ, где терапию перед включением в исследование получали < 80% больных; кроме того, в исследовании ПРОЛОГ был обязательным период отмены, отсутствовавший в исследовании VALUE.

Весьма интересным представляется тот факт, что в исследовании ПРОЛОГ уровень АД достаточно существенно снизился и у больных контрольной группы. Объяснить это можно лишь тем, что после включения в исследование больные становились лучше информированными о своем заболевании и, соответственно, у них появлялась мотивация к более активной лекарственной терапии. Напомним, что пациенты контрольной группы проходили такое же обследование и посещали клиники в те же сроки, что и больные группы вмешательства. Этот факт еще раз доказывает важность регулярного контакта больных АГ с врачами, при условии, что этим врачам хорошо известны правила лечения АГ. Нельзя исключить, что пациенты контрольной группы, посещая клиники, общались с больными группы вмешательства, что также могло способствовать более активному применению лекарственных препаратов.

Таким образом, исследование ПРОЛОГ четко продемонстрировало реальность эффективной терапии АГ при условии посещения больным врача 1 раз в 3 месяца, что вполне достижимо в условиях практического здравоохранения. Избранная схема лечения — длительно действующий и легко титрующийся ИАПФ спираприл (Квадроприл®) с возможностью добавления диуретика гидрохлоротиазида, а при необходимости и β -адреноблокатора атенолола, обеспечивала достижение быстрого и стойкого антигипертензивного эффекта и хорошо переносилась

больными. Нет никаких сомнений в том, что при более длительном лечении избранная схема обеспечила бы существенное снижение вероятности тяжелых осложнений АГ и улучшила бы прогноз жизни

больных. Хотелось бы надеяться, что исследование ПРОЛОГ своими результатами и опытом участия в нем практических врачей внесет определенный вклад в проблему борьбы с АГ в России.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
2. Mancia G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension. Clin Therap 2004; 26: 631-48.
3. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Марцевич С.Ю. Оценка уровня информированности о своем заболевании больных со стабильной артериальной гипертензией. РФК 2005; 1: 9-12.
4. Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А., Кочетков А.М., Марцевич С.Ю. Особенности диагностики и вторичной профилактики артериальной гипертензии по результатам опроса врачей. РФК 2006; 2: 37-42.
5. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., и др. Исследование «ПРОЛОГ» как способ доказательства возможностей современной терапии. РФК 2005; 1: 4-8.
6. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии. Кардиоваск тер профил 2005; 4: 10-5.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2003; 21: 1011-53.
9. Лукина Ю.В. Лекарственные препараты и курение. РФК 2005; 1: 31-6.
10. Julius S, Kjeldsen S, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31.

Поступила 02/08-2006

*Участники исследования ПРОЛОГ

Проф. Марцевич С.Ю., Алимова Е.В., Андреева Г.Ф., Воронина В.П., Горбунов В.М., Дмитриева Н.А., Жигарева И.П., Загребельный А.В., Захарова А.В., Иваненкова Н.Ю., Исайкина О.Ю., Козырева М.П., Кутишенко Н.П., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Семенова Ю.Э., Серажим А.А., проф. Бритов А.Н., Апарина Т.В., Быстрова М.М., Елисеева Н.А., Молчанова О.В., проф. Калинина А.М., Лахман Е.Ю., д.м.н. Кокурина Е.В., д.м.н. Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Дубинина Н.В., Кузьмина А.А., Кучерявая Н.Г., Кукушкин С.К., Берзак Н.В., Зволинская Е.Ю., Земцова Н.А., Лебедев А.В., Маношкина Е.М., Раздобреева И.И., проф. Небиеридзе Д.В., Аламдарова И.И., Никитина Е.А., Поддубская Е.А., Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Деев А.Д. (ФГУ ГНИЦ ПМ Росздрава, г.Москва); проф. Недогода С.В., Цома В.В. (Больница №3, г.Волгоград); проф. Максимов Н.М., Сафронова В.В., Архипова Н.Ю., Иванова И.В., Саушина Л.М. (РКБ 3, РДЦ, г.Ижевск); проф. Шульман В.А., проф. Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Злодеев К.В., Юрин В.В. (Красноярская ГМА, г.Красноярск); проф. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б., Ефремовцева М.А. (РВДН им. П.Лумумбы, г.Москва); проф. Фомина И.Г., Брагина А.Е. (ММА им. И.М.Сеченова, г.Москва); проф. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Патрушева И.Ф. (НИИ клинической кардиологии РКНПК Росздрава, г.Москва); Петелина И.С., Ермолина В.Я., Черезова И.А., Старшинова Н.В., Тимошенко Е.С., Ярова А.В., Стёпина Т.В. (МЛПУ, ГКБ №5, г.Нижний Новгород); проф. Шабалин А.В., Никольская И.Н., Третьякова Т.В. (МКБ №25, г.Новосибирск); проф. Нечаева Г.И., Желтухова Е.В. (Омская ГМА, г.Омск); Сусликов А.В. (больница НЦРАН, г.Пушино); проф. Кательницкая Л.И., Иванченко Д.Н., Голова С.Е., Холошина Л.В. (Ростовский ГМУ, г.Ростов-на-Дону); проф. Якушин С.С., Натальская Н.Ю. (РГМУ, Обл. кардиодиспансер, г.Рязань); проф. Конради А.О., Сверяев Ю.В., Емельянов И.В., Шаварова Е.К. (НИИ кардиологии, г.Санкт-Петербург); проф. Соколова Л.А., Камелов В.Н., Тихонов П.П. (С-П МА, г.Санкт-Петербург); проф. Волкова Э.Г., Жаворонкова Е.Ю. (УГМАДО, г.Челябинск); проф. Якусевич В.В., Бобкова Л.П., Волконская Т.В., Палютин Ш.Х., Рябихин Е.А., Стовичек Е.П. (Ярославская ГМА, г.Ярославль); Иванов К.И., Федорова Е.В. (больница ЯНЦ СО РАН, г.Якутск).

Всероссийское научное общество кардиологов выражает искреннюю благодарность всем участникам исследования ПРОЛОГ и компании ПЛИВА за спонсорскую поддержку исследования.