

Результаты многоцентрового исследования НОКТЮРН-2 у пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии артериальной гипертонией

Р.Г. Оганов, Д.В. Небиридзе*, С.А. Шальнова, А.М. Калинина, А.С. Сафарян,

А.Д. Деев

ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины». Москва, Россия

Results of the multi-centre study NOCTURN-2 in patients with arterial hypertension, uncontrolled by previous pharmaceutical therapy

R.G. Oganov, D.V. Nebieridze*, S.A. Shalnova, A.M. Kalinina, A.S. Safaryan, A.D. Deev

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффективность интеграции комбинированной терапии (Нолипрел, Нолипрел форте) с обучением пациентов в целях максимального снижения суммарного риска.

Материал и методы. В многоцентровое, рандомизированное исследование с участием 350 терапевтов из 47 городов России были включены 1050 пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии артериальной гипертонией (АГ). В исследовании антигипертензивная терапия (АГТ) (Нолипрел, Нолипрел форте) сочеталась с обучением пациентов по программе школы здоровья, целью которой явилась коррекция сопутствующих факторов риска (ФР): нарушения липидного обмена, курение, избыточная масса тела. При этом была сформирована контрольная группа без обучения.

Результаты. В результате длительного применения Нолипрела/Нолипрела форте установлены высокие эффективность и безопасность препарата. Частота ответа на лечение — достижение целевого АД или снижения САД не менее 20 или ДАД не менее 10 мм рт.ст. настолько высока (92,6%), что обучение пациентов не оказывает дополнительного эффекта на этот показатель. Вместе с тем, в основной группе отмечено более выраженное снижение суммарного риска по сравнению с контрольной группой в основном за счет уменьшения процента курящих пациентов.

Заключение. Продемонстрированы высокие эффективность и безопасность терапии Нолипрелом/Нолипрелом Форте. Интеграция современной АГТ с обучением пациентов приводит к более выраженному снижению суммарного риска, чем только медикаментозная АГТ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, многоцентровое рандомизированное исследование, Нолипрел, Нолипрел форте, суммарный риск.

Aim. To study the effectiveness of combined therapy (Noliprel, Noliprel forte) and patients' education, as a complex approach to maximal reduction of total cardiovascular risk.

Material and methods. This multi-centre, randomized study, involving 350 therapists from 47 Russian cities, included 1050 patients with arterial hypertension (AH), uncontrolled by the previous pharmaceutical therapy. The antihypertensive therapy, AHT (Noliprel, Noliprel forte) was combined with patients' education in the Health School, aimed at correction of such risk factors (RFs) as dyslipidemia, smoking, and overweight. The control group did not receive any educational intervention.

Results. The long-term therapy with Noliprel/Noliprel forte demonstrated high effectiveness and safety of the medication. The prevalence of adequate blood pressure control and treatment response was so high (92,6%) that patients' education did not increase this parameter. However, in the main group, total risk reduction was larger than in controls, mostly due to decreased smoking prevalence.

Conclusion. The study demonstrated high effectiveness and safety of Noliprel/Noliprel forte therapy. Combination of modern AHT and patients' education resulted in larger reduction of total cardiovascular risk, comparing to pharmaceutical AHT only.

Key words: Arterial hypertension, multi-centre randomized study, Noliprel, Noliprel forte, total risk.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: dnebiridze@gnicpm.ru

[Оганов Р.Г. — директор, Небиридзе Д.В. (*контактное лицо) — рук.лаборатории коррекции метаболических нарушений, Шальнова С.А. — рук.отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Калинина А.М. — рук.отдела профилактики в первичном звене здравоохранения, Сафарян А.С. — в.н.с. лаборатории коррекции метаболических нарушений, Деев А.Д. — рук.лаборатории биостатистики].

Основной целью лечения артериальной гипертензии (АГ) является максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это предполагает, с одной стороны, адекватный контроль артериального давления (АД), т.е. достижение целевого уровня, а с другой – коррекцию сопутствующих факторов риска (ФР). Однако ситуация с адекватным контролем АД в Российской Федерации (РФ) далека от идеальной. Несмотря на определенные успехи в лечении АГ, обусловленные появлением современных антигипертензивных препаратов (АГП), в России, по-прежнему, адекватный контроль АД оставляет желать лучшего [1]. При этом ситуация с АГ в РФ характеризуется широкой распространенностью и высоким риском осложнений [2]. Такое положение обусловлено рядом причин. Одна из главных – преимущественное использование медикаментозной монотерапии, доминирующей в последние годы. Как отмечено в новых Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ, повышение эффективности АГТ можно ожидать от перехода к комбинированной терапии, позволяющей эффективно воздействовать на различные механизмы повышения АД [3]. Комбинированную терапию можно назначать в произвольном сочетании доз разных препаратов или с использованием лекарственных форм с фиксированными дозировками сочетаемых препаратов. Произвольные комбинации хотя и предоставляют значительно больше возможностей для маневра, в реальной практике их назначение приводит к затратам времени врача на подбор адекватных доз препаратов и их комбинаций, а он может затянуться на несколько недель и даже месяцев. Частая смена дозы лекарственных препаратов и затраты времени на достижение целевых уровней АД могут стать для больных психологическим оправданием для прекращения лечения. Известно, что многие пациенты с АГ не предъявляют жалоб и не мотивированы на лечение. Особенно это звучит актуально для пациентов с неосложненной АГ. Они, как известно, составляют большую часть больных АГ, поэтому на долю таких больных приходится наибольшее число сердечно-сосудистых катастроф и осложнений АГ [4]. В связи с этим важное значение приобретает стартовая комбинированная терапия, которая позволила бы сравнительно быстро достичь адекватного контроля АД у большинства пациентов с АГ и убедила бы пациентов в эффективности лечения. Одной из самых эффективных комбинаций АГП, воздействующих на важнейшие механизмы повышения АД, является сочетание ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с диуретиком (Д). В РФ согласно исследованию ПИФАГОР (Первое Исследование по Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертензии, Ограниченное Россией) такая комбинация наиболее часто назначается врачами [5].

Что касается коррекции сопутствующих ФР, которые довольно распространены при АГ, то врачи практически этим не занимаются. Вместе с тем, часто встречающиеся при АГ нарушения липидного обмена, избыточная масса тела (МТ), низкая физическая активность (НФА), курение, также как и АГ увеличивают риск возникновения ССО. Поэтому для достижения максимального снижения риска ССО недостаточно только одной, пусть даже идеальной, медикаментозной терапии. В этой связи следует отметить успешный опыт внедрения образовательных школ (в г. Иваново, г. Хабаровске), который свидетельствует о том, что удается достичь не только лучшего контроля АД, но и коррекции сопутствующих ФР [6].

В связи с вышеизложенным был спланирован многоцентровой проект НОКТЮРН (Оценка эффективности и безопасности Нолипрела и Коррекция сердечно-сосудистого риска благодаря обучению пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией) с участием врачей первичного звена различных регионов России, цель которого – изучить эффективность интегрирования современной АГТ (в виде фиксированной комбинации) с обучением больных АГ для максимального снижения риска ССО.

Материал и методы

В качестве медикаментозного лечения АГ была выбрана одна из самых эффективных фиксированных комбинаций – Нолипрел (Лаборатории Сервье, Франция), состоящая из ИАПФ периндоприла и Д индапамида. Этот препарат доказал свою эффективность в крупномасштабных исследованиях, проведенных как в РФ, так и за рубежом. Неслучайно именно Нолипрел стал препаратом выбора в международном, многоцентровом исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation), одной из главных задач которого являлся жесткий контроль АД у больных АГ с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [7].

В проекте НОКТЮРН-2 применение фиксированной комбинации Нолипрела/Нолипрела форте в реальной клинической практике дополняли обучением пациентов по материалам школы здоровья, разработанным специалистами ГНИЦ ПМ и утвержденным приказом Минздрава от 02.08.2002г. Курс обучения по программе «Школа здоровья» состоит из 6 занятий на темы:

- что надо знать об АГ,
- что надо знать о здоровом питании,
- ФА и здоровье,
- курение и здоровье (факультативное занятие),
- стресс и здоровье,
- как повысить приверженность медикаментозному лечению.

В исследовании НОКТЮРН-2 участвовали 350 терапевтов из 47 городов России. Каждый терапевт включал в исследование 3 пациентов с неосложненной АГ, у которых АД не достигало целевых уровней на предшествующей терапии. В исследование не включали больных с сопутствующими заболеваниями, связанны-

Таблица 1

Характеристика пациентов

- Больные АГ – 983 чел. (324 мужчин и 659 женщин)
- Возраст $49,4 \pm 9,2$ года
- АГ I ст – 202 чел.
АГ II ст – 756 чел.
Без обучения – 191 чел.
Неполное обучение – 198 чел.
С обучением – 594 чел.

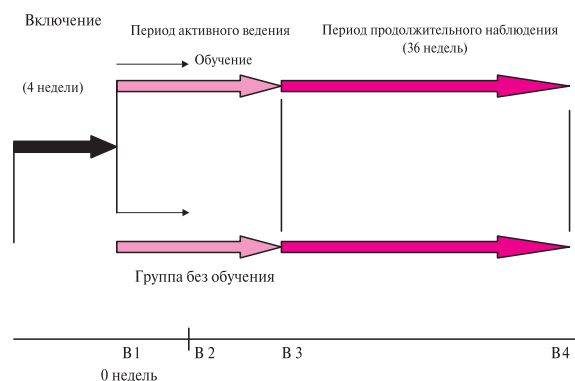


Рис. 1 Схема исследования.

Динамика АД (мм рт.ст.)

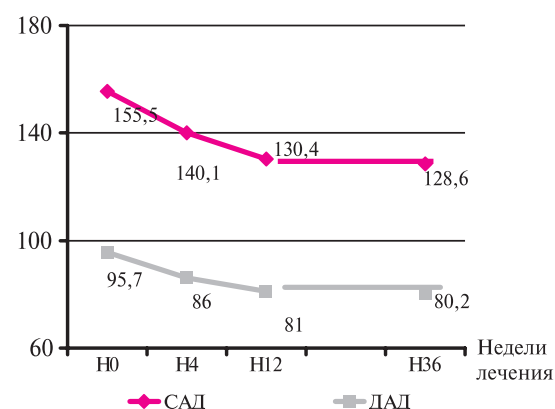


Рис. 2 Динамика АД в группе пациентов с обучением.

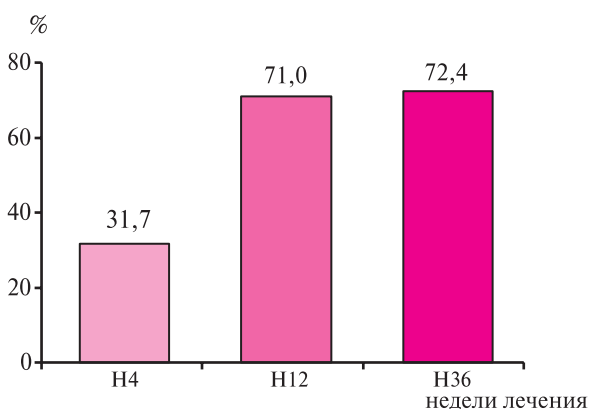


Рис. 3 Частота нормализации АД < 140/90 мм рт.ст. у больных АГ с обучением.

Таблица 2

Средние величины различных показателей в группе пациентов с обучением и без обучения.

Параметры	Без обучения	Обучение
САД	$160,2 \pm 0,9$	$159,7 \pm 0,5$
ДАД	$95,0 \pm 0,5$	$95,4 \pm 0,5$
ОХС (ммоль/л)	$5,86 \pm 0,08$	$5,7 \pm 0,08$
Курящие (%)	$21,9 \pm 3,0$	$20,4 \pm 1,6$
ИМТ	$29,1 \pm 0,3$	$29,5 \pm 0,2$

ми с атеросклерозом: ишемическая болезнь сердца, перенесенный инсульт, клинические проявления периферического атеросклероза. Всего в программу были включены 1050 пациентов. Каждый пациент, включенный в исследование, имел высокий риск по шкале SCORE (Systemic coronary risk evaluation) > 5%. Эта европейская шкала является ключевым инструментом выявления пациентов с высоким риском [8]. В соответствии с этой шкалой у каждого пациента определяли уровень общего холестерина (ОХС), оценивали статус курения, измеряли АД (основные параметры для оценки риска по шкале SCORE). Кроме того, определяли индекс МТ (ИМТ), уровень стресса по балльной системе: высокий и средний уровни (средний балл 1-3).

Для изучения эффективности интеграции медикаментозного лечения АГ с обучением пациентов протоколом программы была предусмотрена центральная рандомизация пациентов на 2 группы (гр.).

I гр. – основная (ОГ), в дополнение к назначению Нолипрела или Нолипрела форте пациентам необходимо было пройти обучение по программе Школа здоровья в течение 5 нед. от момента включения.

II гр. – контрольная (ГК), пациентам назначали Нолипрел или Нолипрел форте, обучение не проводилось.

В ОГ после включения пациентов в программу каждый терапевт-участник ОГ в течение 5 нед. обучал каждого включенного пациента по программе занятий Школы здоровья (материалы для занятий предоставлялись врачу вместе с материалами проекта) и делал соответствующие отметки в карте индивидуального наблюдения.

Программа состояла из периода включения (4 нед.), периода активного ведения пациентов (3 мес.) и периода длительного наблюдения (9 мес.). В период активного ведения пациенты не только лечились Нолипрелом, но и одновременно обучались в течение 5 нед. в ОГ (рисунок 1).

Каждому пациенту в зависимости от величины АД назначали или Нолипрел, если $140 < \text{систолическое}$

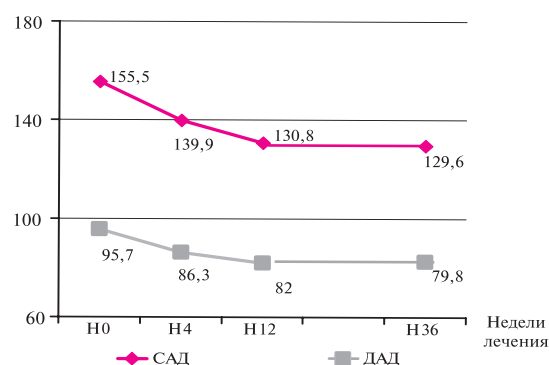


Рис. 4 Динамика АД у пациентов контрольной группы.

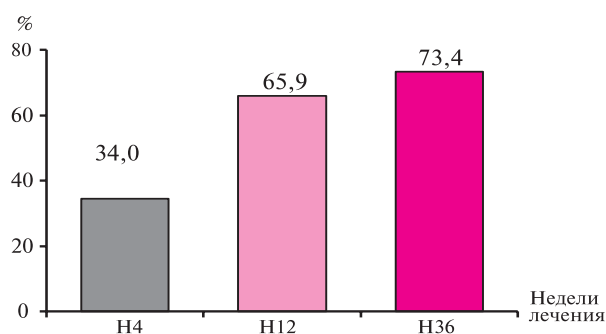


Рис. 5 Частота нормализации АД < 140/90 мм рт. ст. у больных АГ контрольной группы.

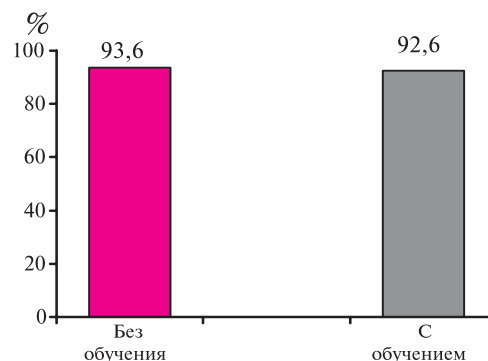


Рис. 6 Частота ответа АД на лечение в двух группах пациентов.

АД (САД) < 159 мм рт.ст. или Нолипрел форте, если $160 < \text{САД} < 180$ мм рт.ст. Если больной уже принимал ИАПФ, производилась замена препарата на Нолипрел форте, о чем делалась отметка в карте индивидуального наблюдения. Если пациент принимал тиазидный/тиазидоподобный Д, также производилась замена. Если пациент принимал и ИАПФ и Д, ему сразу назначали Нолипрел форте вместо указанных препаратов.

Титрацию доз препаратов выполняли следующим образом:

Если пациенту на визите включения был назначен Нолипрел, при недостижении целевых значений АД < 140/90 мм рт.ст. схема титрации доз была следующая:

- при недостижении целевых значений АД через 1 мес. на визите 2 пациента переводили на Нолипрел форте
- при недостижении целевых уровней АД через 3 мес. от начала программы на визите 3 пациента переводили на 2 таб./сут. Нолипрела форте.

Если пациенту на визите включения был назначен Нолипрел форте, при недостижении целевых значений АД схема титрации доз была следующая:

- при недостижении целевых значений АД через 1 мес. на визите 2 больного переводили на Нолипрел форте 2 таб./сут.
- при недостижении целевых уровней АД через 3 мес. от начала программы на визите 3 пациенту можно было добавить еще один препарат в зависимости от клинической ситуации по усмотрению врача (β-адреноблокатор, антагонист кальция либо агонист имидазолиновых рецепторов), о чем делалась соответствующая отметка в карте.

В течение 3 мес., т.е. периода активного ведения, пациентам бесплатно предоставлялись упаковки Нолипрела/Нолипрела форте. Для последующего лечения в течение периода продолженного наблюдения пациенты самостоятельно приобретали эти препараты.

Все пациенты, завершившие период продолженного наблюдения, вызывались врачом для оценки эффективности и приверженности лечению Нолипрелом в течение этого периода. Кроме того, повторно оценивались сопутствующие ФР. Главным критерием эффективности лечения пациентов была динамика суммарного риска развития фатальных ССО (по шкале SCORE).

Результаты

В окончательный анализ включены данные 983 больных, полностью завершивших курс лечения. Средний возраст их составил $49,4 \pm 9,2$ года. По полу обследованные распределились следующим образом: 659 (62,5%) женщин и 324 (37,5%) мужчин. Полный курс обучения прошли 594 пациента, 198 – прошли неполный курс обучения, а группа пациентов без обучения составила 191 больных (таблица 1).

Основные характеристики пациентов в ОГ и ГК не отличались между собой. Средний уровень САД и диастолического АД (ДАД), а также количества курящих и среднего уровня ОХС практически одинаковы в обеих группах (таблица 2).

После 12 нед. активной терапии у больных, прошедших обучение, отмечалось достоверное снижение как САД – со $159,7 \pm 0,5$ мм рт.ст. до $130,4 \pm 0,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), так и ДАД с $95,4 \pm 0,3$ мм рт.ст. до $81,0 \pm 0,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Снижение САД и ДАД сохранялось практически на достигнутом уровне к концу периода длительного наблюдения (рисунок 2). К концу исследования целевой уровень АД был достигнут у 72,4% пациентов (рисунок 3).

В ГК отмечена аналогичная динамика АД. До лечения уровень САД в ГК составил $160,2 \pm 0,9$ мм рт.ст., а через 12 нед. лечения – $130,8 \pm 0,7$ мм рт.ст.

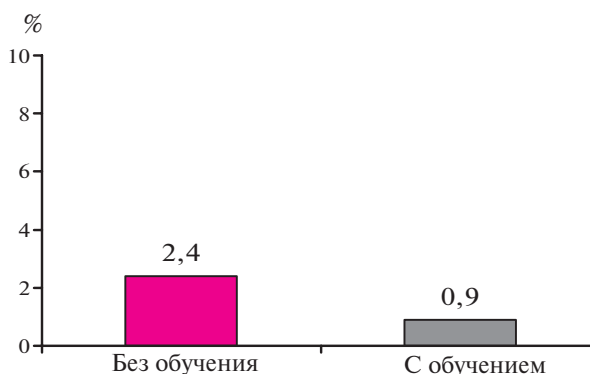


Рис. 7 Частота побочных эффектов (кашля) в двух группах пациентов с АГ.

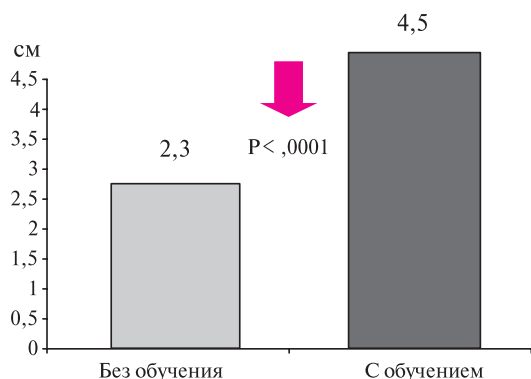


Рис. 8 Уменьшение ОТ в двух группах.

($p < 0,001$). Соответствующие величины для ДАД: $95,0 \pm 0,5$ до лечения и $82,0 \pm 0,5$ мм рт.ст. после 12 нед. ($p < 0,001$) (рисунок 4). При этом целевой уровень АД был достигнут у 73,4% пациентов (рисунок 5). Неудивительно, что частота ответа на лечение (достижение целевого АД + снижение САД не менее чем на 20 мм рт.ст. или ДАД не менее 10 мм рт.ст.) в группах обучения и без обучения не различалась и составила 92,6% и 93,6% соответственно (рисунок 6). Такой результат, возможно, объясняется тем, что эффективность Нолипрела/Нолипрела форте достигает такой предельной величины, что обучение не оказывает дополнительного эффекта на контроль АД.

Оценка приверженности лечению Нолипрелом показала, что большинство (87,1%) пациентов продолжали принимать препарат в ходе всего периода наблюдения. Высокая эффективность Нолипрела/Нолипрела форте сочеталась с малой частотой побочных эффектов. В ОГ этот показатель составил 0,9%, а в ГК — 2,4% (рисунок 7).

Вместе с тем, получен существенный эффект обучения на динамику такого важного показателя абдоминального ожирения (АО) как окружность талии (ОТ). В ОГ исходно значение этого показателя составило $96,3 \pm 0,6$ см, а в конце исследования — $92,7 \pm 0,6$. Таким образом, в результате обучения пациентов этот показатель снизился на 4 см. В ГК исходно ОТ составила $93,7 \pm 1,0$, а в конце исследования $91,3 \pm 1,0$ см, т.е.

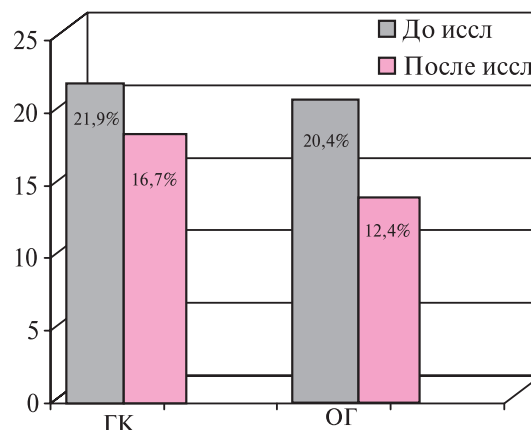


Рис. 9 Динамика частоты курения в двух группах обследованных

в среднем на 2 см ниже. Различие между группами в динамике этого показателя статистически значимо ($p < 0,0001$) (рисунок 8). В ОГ отмечается более выраженное снижение процента курящих лиц, чем в ГК, однако эти различия недостоверны. В ОГ исходно курящие составили 20,3%, а после обучения — 12,4% ($p < 0,001$); в ГК — 21,9% и 16,8%, соответственно (рисунок 9). Отсутствовали различия в динамике уровня ОХС между группами. Однако в каждой из групп получено достоверное снижение этого показателя. В ОГ средний уровень ОХС до лечения составил $5,71 \pm 0,04$ ммоль/л, после лечения — $5,11 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,001$); в ГК — $5,86 \pm 0,08$ ммоль/л и $5,23 \pm 0,06$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,001$) (рисунки 10, 11).

В группе обучения произошло более выраженное снижение суммарного риска (рисунок 12). В ОГ суммарный риск до лечения составил $4,2 \pm 0,2$ и $2,3 \pm 0,2$ после лечения ($p < 0,001$). Таким образом, в ОГ риск снизился почти вдвое. В группе пациентов без обучения соответствующие показатели были $3,6 \pm 0,3$ и $2,5 \pm 0,3$ ($p < 0,001$).

Выводы

Результаты исследования НОКТЮРН-2 позволяют прийти к следующим основным выводам:

В результате длительного применения Нолипрела/Нолипрела форте у пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии АГ установлены высокие

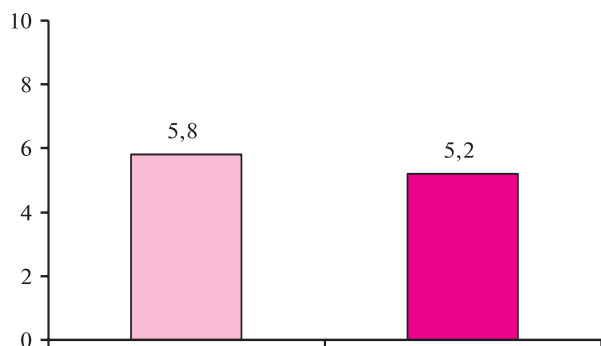


Рис. 10 Динамика среднего уровня ОХС (ммоль/л) в ГК.

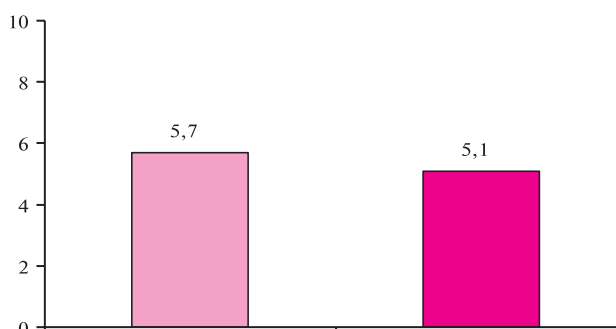


Рис. 11 Динамика среднего уровня ОХС (ммоль/л) в ОГ.

эффективность и безопасность данного препарата. Уровень достижения адекватного контроля АД или ответа на лечение настолько высок (92,6%), что дополнительное обучение пациентов не оказывает эффекта на этот показатель. Высокая эффективность препарата ассоциировалась с хорошей переносимостью и высокой приверженностью лечению — 87,1% пациентов в течение всего периода наблюдения продолжали принимать препараты.

Вместе с тем, благодаря интегрированному подходу (долговременная эффективная терапия препаратом Нолипрелом/Нолипрелом форте и проведение обучающих программ “Школ здоровья”) удалось добиться более выраженного эффекта в плане снижения ряда важнейших показателей: числа курящих и ОТ. Вследствие этого интеграция современной АГТ с обучением пациентов приводит к более значительному снижению суммарного риска, чем только медикаментозная АГТ.

С октября 2009г вместо Нолипрела/Нолипрела форте появился Нолипрел А/Нолипрел А форте, в который входит аргининовая соль периндоприла. Нолипрел А содержит 2,5 мг аргининовой соли периндоприла в комбинации с 0,625 мг индапамида, а Нолипрел А форте — 5 мг аргининовой соли периндоприла и 5 мг индапамида. Соль аргинина

Литература

1. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2002;1:5-9.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50.
3. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Второй пересмотр Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008: 3 (3) ч.1, 105-20.
4. Д.В.Небиеридзе, Г.С.Жуковский, А.Н.Бритов. Мягкая артериальная ипертония: гетерогенность и необходимость дифференцированной профилактики. Кардиология 3, 1996 63-7
5. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б.Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования

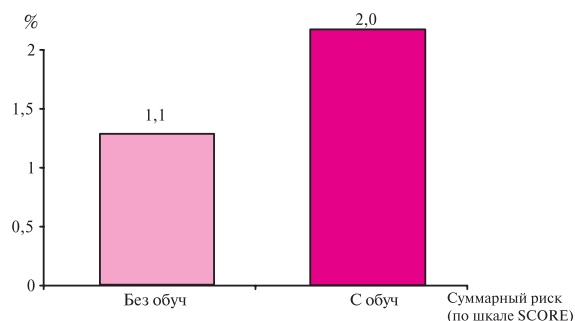


Рис. 12 Снижение суммарного риска по шкале SCORE в двух группах.

выбрана не случайно, т.к. она представляет оптимальное соотношение между стабильностью и гипотензивностью. Более высокая стабильность новой соли препарата обеспечивает его эффективное применение в различных климато-географических зонах. В связи с этим всех пациентов, принимавших ранее Нолипрел/Нолипрел форте, необходимо переводить на Нолипрел А/Нолипрел А форте, а новым пациентам назначать сразу Нолипрел А/Нолипрел А форте. Все благоприятные эффекты, продемонстрированные ранее данными препаратами, относятся также к Нолипрелу А/Нолипрелу А форте.

больных артериальной гипертонией в России. Качест клин прак, 2004: 1:17-27

6. Шапиро И.А., Калинина А.М. Профилактическая медицинская помощь больным артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинических учреждениях Хабаровского края: состояние и перспективы Кардиоваск тер профил. 2002. № 1. С. 16–22.
7. The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with Type 2 diabetes mellitus. J Hypertens 2001; 19: 21-8.
8. 2007 European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice: Executive Summary (European Heart Journal 2007;28:2375-2414) and Full text (European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007; 14(suppl2): S1- 113).

Поступила 03/12-2008