

## Российское исследование по оптимальному снижению артериального давления (РОСА 2): два года наблюдения. Что в итоге?

От имени исследовательской группы: Ю.Н. Беленков, И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава. Москва, Россия

### Russian Study on Optimal Blood Pressure Reduction (ROSA 2). Two-year follow-up. What is the result?

On behalf of the Research Group: Yu. N. Belenkov, I.E. Chazova, L.G. Ratova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

В исследовании РОСА 2 (продолжение исследования РОСА) приняли участие 20 центров из 19 городов России.

**Цель.** Сравнить эффективность, безопасность и влияние на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных артериальной гипертонией (АГ) двух тактик лечения: алгоритма интенсивного ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов – группа (гр.) А и нестандартизованной антигипертензивной терапии – гр. В, в течение 2 лет.

**Материал и методы.** Исследование является национальным, многоцентровым, открытым, последовательным, проспективным. В него включены 1355 пациентов с АГ, 697 из них рандомизированы в гр. А и 658 в гр. В. Полностью завершили исследование 87,2% пациентов. Среди больных 39,9% мужчин и 60,1% женщин; средний возраст на момент включения составил  $53,6 \pm 9,1$  года; средняя продолжительность АГ  $8,8 \pm 7,4$  лет. В гр. А пациенты в течение 4 недель получали монотерапию ретардной формой нифедипина, к которой последовательно присоединяли эналаприл, гидрохлоротиазид и метопролол с интервалом в 4 недели. После достижения целевого уровня АД, больные продолжали то лечение, на котором оно было достигнуто. Гр. В продолжила лечение антигипертензивными препаратами, которые они получали до включения в исследование. Полностью завершили исследование 634 пациента гр. А. В гр. В полностью закончили исследование 547 пациентов.

**Результаты.** На фоне применения алгоритма ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов целевого уровня АД через 2 года достигли и сохранили 98,3% больных гр. А, и 53,9% пациентов гр. В ( $p < 0,0001$ ). Среди больных сахарным диабетом 2 типа целевого уровня АД достигли 42,9% больных гр. А и 29,6% больных гр. В ( $p = 0,005$ ). За 2 года наблюдения вторичной конечной точки достигли 6,3% пациентов: 0,9% в гр. А и 5,4% в гр. В ( $p < 0,0001$ ). У больных гр. В достоверно чаще возникали: острый инфаркт миокарда ( $p = 0,01$ ); острое нарушение мозгового кровообращения ( $p = 0,005$ ) и гипертонические кризы ( $p < 0,0001$ ). Выбыли из исследования 12,8% пациентов – 4,6% из гр. А и 8,2% из гр. В ( $p = 0,0001$ ). Среди выбывших больных отказались от продолжения лечения 2,7% в гр. А vs 4,4% в гр. В ( $p = 0,006$ ); выбыли из-за развития нежелательных явлений 1,8% vs 2,6% ( $p = 0,09$ ) и из-за достижения вторичной конечной точки 0,1% vs 1,2% ( $p < 0,001$ ), соответственно.

**Заключение.** Применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств по сравнению с нестандартизованной антигипертензивной терапией позволяет чаще достигать целевого уровня АД, что ведет к уменьшению риска развития ССО и не увеличивает число нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** РОСА 2, артериальная гипертония, Российское многоцентровое исследование.

Twenty centers from 19 Russian regions took part in ROSA 2, following the first ROSA study.

**Aim.** In arterial hypertension (AH) patients, to compare efficacy, safety, and impact on cardiovascular event (CVE) incidence for two treatment strategies: intensive stepwise therapy with four classes of antihypertensive agents (Group A), and non-standardized antihypertensive therapy (Group B), during two-year follow-up.

**Material and methods.** The study was national, multicenter, open, prospective, and included 1355 patients with

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 414-61-86

Факс: (095) 414-61-86

e-mail: Lratova@mail.ru

AH, randomized into Groups A (n=697) and B (n=658). In total, 87.2% of the participants completed the study: 634 individuals from Group A, and 547 patients from Group B. There were 39.9% of males and 60.1% of females; mean age at baseline was  $53.6 \pm 9.1$  years, mean AH duration —  $8.8 \pm 7.4$  years. In Group A, patients received nifedipine retard monotherapy for 4 weeks, with 4-week intervals before adding enalapril, hydrochlorothiazide, and metoprolol. After target blood pressure (BP) level achievement, patients received the therapy at which this level was reached. Group B continued the same antihypertensive treatment that was administered before study recruitment.

**Results.** After two years of stepwise therapy with 4 classes of antihypertensive agents, target BP level was achieved and maintained in 98.3% of Group A patients, and 53.9% of Group B participants ( $p < 0.0001$ ). In Type 2 diabetes mellitus (DM) patients, these figures were 42.9% and 29.6%, respectively ( $p = 0.05$ ). During two-year follow-up, secondary endpoint was registered in 6.3% of participants: 0.9% in Group A, 5.4% in Group B ( $p < 0.0001$ ). In Group B, acute myocardial infarction ( $p = 0.01$ ), acute stroke or transitory ischemic attack ( $p = 0.005$ ), and hypertensive crises ( $p < 0.0001$ ) were significantly more frequent than in Group A. Drop-out rates were 12.8% for the whole group, 4.6% for Group A, and 8.2% for Group B ( $p = 0.0001$ ). Among drop-outs in Groups A and B, there were 2.7% and 4.4% refusals to continue the treatment ( $p = 0.006$ ); 1.8% vs 2.6% adverse effects ( $p = 0.09$ ); 0.1% and 1.2% secondary endpoint registration, respectively ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Stepwise antihypertensive treatment, comparing with non-standardized antihypertensive therapy, was more effective in achieving target BP level and CVE risk reduction, without increasing adverse effect rates.

**Key words:** ROSA 2, arterial hypertension, Russian multicenter study.

Основная цель лечения больных артериальной гипертензией (АГ) состоит в снижении и длительном, практически пожизненном, поддержании артериального давления (АД) на целевом уровне: для всех пациентов АД  $\leq 140/90$  мм рт.ст., а для пациентов с сахарным диабетом (СД) и поражением почек  $\leq 130/80$  мм рт.ст. [1]. Необходимость нормализации АД не вызывает сомнений, поскольку доказано, что только «жесткий» контроль АД в течение длительного времени может достоверно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — острого инфаркта миокарда (ОИМ), острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточности у пациентов с АГ. Это наглядно продемонстрировали завершившиеся в последние годы клинические исследования, как зарубежные, например НОТ (Hypertension Optimal Treatment) [2], так и национальные — РОСА (Российское исследование по Оптимальному Снижению Артериального давления) [3]; очередной анализ Фремингемского исследования показал значительное нарастание риска при переходе от нормального к оптимальному и высокому нормальному АД [4]. Поэтому сегодня при оценке эффективности антигипертензивной терапии следует руководствоваться только достижением целевого уровня АД, а не ссылаться на его снижение относительно исходных цифр, если целевое АД не достигнуто.

Достижение целевых уровней АД с помощью одного антигипертензивного препарата, как показала клиническая практика, возможно, менее чем у 50% больных мягкой и умеренной

АГ, а у пациентов с тяжелой АГ и при наличии поражения органов-мишеней, СД, признаков ССО монотерапия эффективна лишь в единичных случаях. Стратегия комбинированной терапии с использованием препаратов с различным механизмом действия дает значительно больше шансов на успешный контроль АД, поэтому сегодня в подавляющем большинстве случаев предпочтение отдается назначению комбинации антигипертензивных препаратов.

Первым крупным многоцентровым исследованием среди больных АГ в России стало РОСА [3,5]. Исследование длилось один год, и его полностью завершили 1769 пациентов. В исследовании РОСА было показано, что применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств по сравнению с произвольно подбираемой антигипертензивной терапией позволяет больным достоверно чаще достигать целевого АД (97,6% vs 57,6% больных); при этом достигнутый антигипертензивный эффект остается более стабильным. Пациенты с СД также чаще достигают более низкого целевого АД (32,2% vs 22,0% больных). Применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств не ведет к увеличению числа нежелательных проявлений и не приводит к более частому прекращению приема антигипертензивных препаратов, чем при произвольно подбираемой антигипертензивной терапии. Адекватная антигипертензивная терапия, обеспечивающая более частое достижение целевого уровня АД, позволяет уменьшить частоту развития ССО у больных АГ [3].

Исследование РОСА однозначно показало, что по «ответу» на антигипертензивную терапию больные в России не отличаются от больных, проживающих в других странах, и при адекватном лечении также часто достигают целевого уровня АД. Низкий процент эффективно леченных больных в стране, возможно, обусловлен: недостаточно активной диагностикой АГ; плохой осведомленностью больных об имеющемся у них заболевании; незнанием о возможности осложнений, которые могут развиваться при АГ; длительным сроком подбора антигипертензивной терапии; использованием нерациональных комбинаций лекарственных средств или увеличением дозы принимаемого препарата до максимально допустимой вместо добавления другого лекарственного средства; также социально-экономическими причинами.

Исследование РОСА длилось 1 год; в нем приняли участие 32 центра из 30 городов России. Уже через 6 месяцев после старта исследования полученные предварительные результаты привели к принятию решения о продлении наблюдения за больными в части центров еще на 1 год. Продолжение исследования получило название РОСА 2; в него вошли 20 центров из 32. Результаты исследования РОСА 2 представлены в данной публикации.

Цель исследования РОСА 2 — сравнение эффективности, безопасности и влияния на частоту развития ССО у больных АГ двух тактик лечения: алгоритма интенсивного ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов (группа А) и нестандартизованной антигипертензивной терапии (группа В) в течение 2 лет.

#### Задачи исследования:

- Изучить возможность достижения целевого уровня АД  $\leq 140/90$  мм рт.ст., у пациентов с СД  $\leq 130/80$  мм рт.ст. и стабильность антигипертензивного эффекта на фоне моно- и комбинированной антигипертензивной терапии в течение 2 лет наблюдения у больных АГ.
- Оценить значение адекватной антигипертензивной терапии, обеспечивающей целевой уровень АД, для предотвращения ССО у больных АГ.
- Сравнить эффективность, безопасность и влияние на частоту развития ССО антигипертензивной терапии в группах интенсивного и нестандартизованного лечения больных АГ.

Критерии включения — участие в исследовании РОСА. Критериями исключения служили возможные сопутствующие заболевания и т.д.; они соответствуют исследованию РОСА [3,5].

Первичная конечная точка — достижение и сохранение целевого уровня АД  $< 140/90$  мм рт.ст., при наличии СД  $\leq 130/80$  мм рт.ст.

Вторичные конечные точки:

- развитие ССО АГ — ОНМК, ОИМ, сердечная недостаточность, почечная недостаточность;
- любые состояния, требующие немедленной госпитализации, связанные как с основным заболеванием, так и с диагностикой скрытых сопутствующих заболеваний;
- смерть больного.

#### Материалы и методы

В исследовании РОСА 2 приняли участие 20 центров из 19 городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Калининграда, Рязани, Кемерово, Пензы, Нижнего Новгорода, Волгограда, Тамбова, Тюмени, Владивостока, Саратова, Ростова-на-Дону, Краснодар, Новосибирска, Московской области, Ярославля, Барнаула, Воронежа (рисунок 1).

**Дизайн исследования.** Исследование является национальным, многоцентровым, открытым, последовательным и проспективным.

**Объект исследования.** Пациенты с АГ, обратившиеся к терапевтам и кардиологам поликлиник, диагностических и консультативных центров, диспансеров, стационаров, НИИ и других медицинских учреждений, участвовавшие в исследовании РОСА. Пациенты принимали участие в исследовании добровольно и анонимно.

Исходно пациентов рандомизировали на две равные группы (гр.), первая из которых (гр. А) в течение 4 недель получала лечение фиксированной дозой (40 мг) нифедипина с модифицированным высвобождением (Кордипин XL). У больных, не достигших целевого уровня АД, последовательно спустя каждые 4 недели присоединяли 20 мг эналаприла, затем Энап 20 мг — 25 мг гидрохлортиазида в виде фиксированной комбинации (Энап Н) и 25–100 мг метопролола. После достижения целевого уровня АД, больные продолжали то лечение, на котором оно было достигнуто. В случае ускользания антигипертензивного эффекта терапии к лечению последовательно добавлялись вышеуказанные препараты. Вторая гр. больных — гр. нестандартизованного лечения (гр. В), продолжила лечение антигипертензивными препаратами, которые они получали до включения в исследование (рисунок 2). У этих пациентов лечащий врач по своему усмотрению мог изменить антигипертензивную терапию неоднократно на любом плановом визите пациента. На повторных визитах, через 4, 8, 12, 16, 24, 52, 64, 76, 88, 104 недели от начала лечения контролировали АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали жалобы пациентов, отмечали побочные эффекты, если таковые имелись. Контрольные исследования анализов крови, мочи и электрокардиограммы (ЭКГ) выполняли через 12, 16, 52 и 104 недели терапии.

За критерий эффективности антигипертензивной терапии принимали снижение ДАД клинического (кл.), на 10% или  $\geq 10$  мм рт.ст. и САД кл. на 10% или

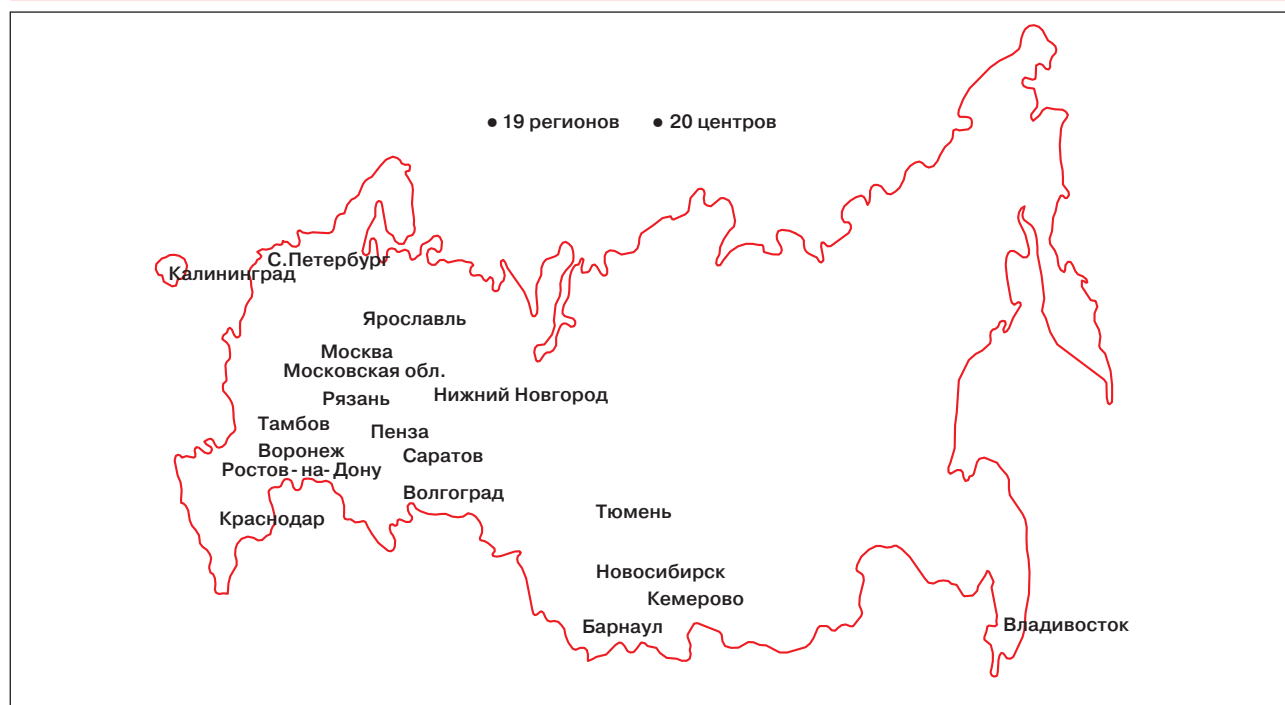


Рис. 1 География исследования РОСА 2.

15 мм рт.ст. для сравнения с исходным уровнем. За целевой уровень АДкл. на фоне терапии принимали достижение АД  $\leq 140/90$  мм рт.ст. для всех категорий пациентов, за исключением больных СД, у которых целевым считалось АДкл.  $\leq 130/80$  мм рт.ст. [1].

При статистическом анализе использовался пакет компьютерных программ Statistica 5.5, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. При обработке исходных данных и оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный и непарный t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm std$ , а при описании количественных величин указывался их доверительный интервал (ДИ).

**Характеристика больных.** В исследование РОСА 2 были включены 1355 пациентов с АГ, 697 из них рандомизированы в гр. А и 658 в гр. В. Полностью завершил исследование

1181 (87,2%) и выбыли из исследования 174 (12,8%) пациента. В гр. А осталось 634 и в гр. В 547 больных.

В исследовании участвовали 39,9% мужчин и 60,1% женщин; средний возраст на момент включения составил  $53,6 \pm 9,1$  года (ДИ 53,1–54,1 лет); средняя продолжительность АГ  $8,8 \pm 7,4$  лет (ДИ 8,4–9,2 лет). По величине АД согласно классификации ВНОК 2004 АГ I степени (ст.) [1] была у 32,1%, II ст. у 59,9% и III ст. у 8,0% больных; изолированная систолическая АГ (ИСАГ) у 13,4% больных. Среднее по группе АДкл. составило  $162,3 \pm 12,0/97,2 \pm 7,1$  мм рт.ст. (ДИ 161,7–162,9/96,8–97,6 мм рт.ст.), ЧСС  $71,8 \pm 8,1$  ударов (уд.) в минуту (ДИ 71,3–72,3). Индекс массы тела (ИМТ) –  $28,2 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>, при этом нормальная МТ была только у 21,2% больных, избыточная МТ у 49,4% и ожирение у 29,4% больных.

Курили 19,9% больных, из них 87,0% мужчин, в среднем по  $12,6 \pm 5,8$  (2–30) сигарет в день; длительность куре-

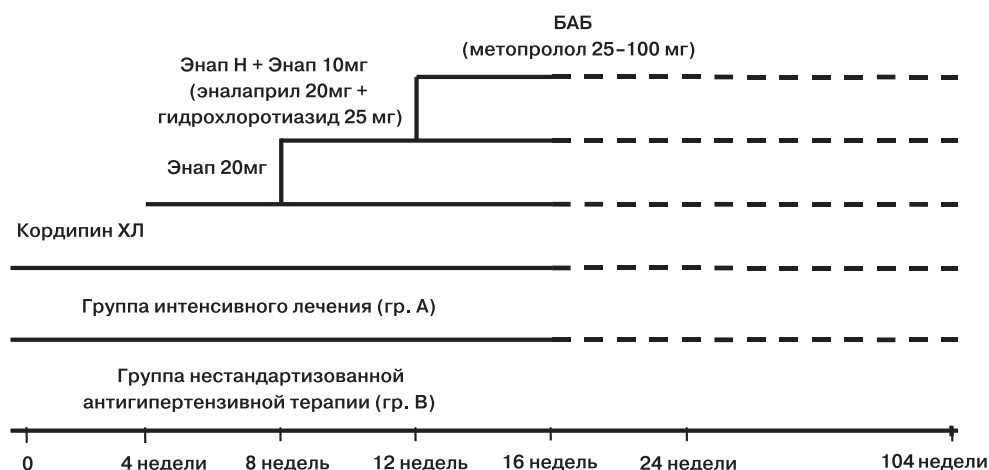


Рис. 2 Дизайн исследования.

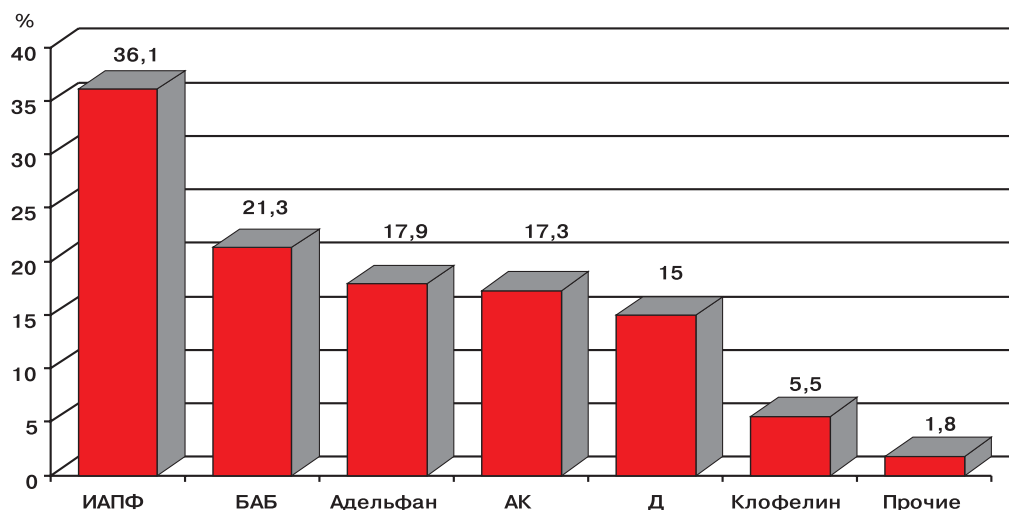


Рис. 3 Предшествующая антигипертензивная терапия.

ния  $21,7 \pm 10,1$  (1-50) лет. Алкоголь употребляли 39,0% человек, из них пиво – 17,4%, вино – 30,3%, водку – 28,8%, более 2 видов спиртных напитков – 23,5% больных.

Ранее лечились по поводу АГ 74,5% пациентов, из них ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) принимали 36,1%;  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) 21,3%; антагонисты кальция (АК) 17,3%; адельфан и комбинированные препараты с раувольфией 17,9%; диуретики (Д) 15,0%; клофелин 5,5% и остальные препараты 1,8% больных (рисунок 3).

Сопутствующие заболевания отмечены у 50,1% пациентов: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 11,1%, другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – у 2,9%; СД 2 типа (СД-2) – у 5,4%; заболевания щитовидной железы – у 2,4%; болезни почек – у 6,2%; дисциркуляторная энцефалопатия – у 3,9%; патология желудочно-кишечного тракта – у 18,5%; заболевания легких – у 7,7%; болезни позвоночника и суставов – у 7,2%; прочие – у 1,9% больных.

Осложнения АГ наблюдались у 7,5%, из них одно осложнение имели 90% больных: у 26,7% ОНМК, у 55,4% ОИМ и у 7,9% перемежающаяся хромота; более одного осложнения обнаружено у 10% больных: ОИМ + ОНМК – 5%; перемежающаяся хромота + ОИМ у 5%.

## Результаты и обсуждение

Обе группы были исходно сопоставимы по количеству включенных больных, возрасту, полу, показателям АД, ЧСС и другим параметрам. Однако, у больных гр. А была достоверно больше продолжительность АГ –  $9,3 \pm 7,7$  vs  $8,2 \pm 7,1$  ( $p < 0,01$ ) и большее количество больных с умеренной и тяжелой АГ (таблица 1).

В гр. А исходно АД<sub>кл.</sub> в среднем составило  $163,1 \pm 11,6/97,5 \pm 7,4$  (135-208/60,0-126,7) мм рт.ст.; ЧСС –  $71,1 \pm 7,6$  (50-98,7) уд. в минуту. Через 4 недели лечения Кордипином XL в целом по группе произошло снижение АД<sub>кл.</sub> до  $147,5 \pm 12,5/90,3 \pm 7,8$  мм рт.ст. –  $\Delta\text{АД}_{0-4} = 15,6 \pm 11,3/-7,2 \pm 6,8$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ) и при-

рост ЧСС до  $73,1 \pm 6,4$  уд. в минуту –  $\Delta\text{ЧСС}_{0-4} = 2,0 \pm 6,0$  уд. в минуту ( $p < 0,0001$ ). На фоне монотерапии Кордипином XL в дозе 40 мг/сут. целевого уровня АД достигли 28,2% больных. Эти пациенты продолжили лечение Кордипином XL. Остальные пациенты были переведены на комбинированную терапию, им добавляли Энап в дозе 20 мг/сут.

В гр. В АД<sub>кл.</sub> исходно составило  $161,4 \pm 12,6/97,0 \pm 6,8$  (120-260/70-121,3) мм рт.ст.; ЧСС  $72,4 \pm 8,4$  (45-102) уд. в минуту. За первые 4 недели лечения произошло снижение АД<sub>кл.</sub> до  $145,4 \pm 13,7/89,5 \pm 8,2$  мм рт.ст. –  $\Delta\text{АД}_{0-4} = 16,0 \pm 11,2/-7,5 \pm 6,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ) и уменьшение ЧСС до  $69,6 \pm 6,6$  уд. в минуту –  $\Delta\text{ЧСС}_{0-4} = 2,8 \pm 7,4$  уд. в минуту ( $p < 0,0001$ ). Целевого уровня АД достигли 32,2% больных.

Таким образом, через 4 недели лечения в обеих группах произошло одинаковое снижение АД ( $p = 0,8$ ). Необходимо учитывать, что в первые 4 недели лечения все больные гр. А находились на монотерапии, в то время как 40% больных гр. В получали комбинированную антигипертензивную терапию.

От 4 к 8 неделе лечения в гр. А произошло снижение АД<sub>кл.</sub> до  $137,9 \pm 11,1/85,2 \pm 7,5$  мм рт.ст. –  $\Delta\text{АД}_{4-8} = -9,6 \pm 8,6/-5,1 \pm 6,1$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ); ЧСС  $72,1 \pm 5,5$  уд. в минуту –  $\Delta\text{ЧСС}_{4-8} = 1,0 \pm 4,8$  уд. в минуту ( $p < 0,0001$ ). Присоединение к проводимому лечению эналаприла (Энап®, КРКА, Словения) в дозе 20 мг/сут. позволило увеличить количество больных, достигших целевого уровня АД до 64,7%. Тем пациентам, которые не достигли целевого уровня АД, к двухкомпонентной терапии был добавлен

Таблица 1

## Характеристика больных исследования РОСА 2

| Группа                             | М ± std       |                 |
|------------------------------------|---------------|-----------------|
|                                    | A             | B               |
| Общее количество пациентов (n)     | 697           | 658             |
| Совершили все визиты/выбыли        | 634/63        | 547/111**       |
| Возраст, лет                       | 53,8±9,1      | 53,3±9,0        |
| Длительность АГ, лет               | 9,3±7,7       | 8,2±7,1**       |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>             | 28,2±4,1      | 28,3±4,2        |
| САД, мм рт.ст.                     | 163,1±11,6    | 161,4±12,6      |
| ДАД, мм рт.ст.                     | 97,5±7,4      | 97,0±6,8        |
| ЧСС, уд/мин                        | 71,1±7,6      | 72,4±8,4        |
| Пол (муж/жен), %                   | 39,7/60,3     | 40,0/60,0       |
| Курят (мужчины), %                 | 19,2 (85,8)   | 20,7 (88,2)     |
| Длительность курения, лет          | 21,4±10,2     | 22,0±10,0       |
| Употребляют алкоголь, %            | 38,2          | 39,8            |
| Имеют опыт лечения, %              | 73,6          | 75,4            |
| Имеют сопутствующие заболевания, % | 51,6          | 48,5            |
| Степени тяжести АГ (I/II/III), %   | 29,0/63,3/7,7 | 35,9/55,0/9,1** |

Примечание: \*\* p < 0,01 – степень достоверности различий.

гидрохлоротиазид в дозе 25 мг/сут. Эти пациенты получали фиксированную комбинацию эналаприла 10 мг с гидрохлоротиазидом 25 мг (Энап® Н, КРКА, Словения) утром и эналаприл 10 мг (Энап®) вечером.

В гр. В АД<sub>кл.</sub> снизилось до 138,8±12,8/86,1±8,0 мм рт.ст. –  $\Delta\text{АД}_{4-8} = -6,6\pm8,5/-3,4\pm6,3$  мм рт.ст. (p<0,0001); ЧСС 68,3±6,2 уд. в минуту –  $\Delta\text{ЧСС}_{4-8} = 1,3\pm4,7$  уд. в минуту (p<0,0001). Количество больных, достигших целевого уровня АД, увеличилось до 53,7%. От 4 к 8 неделе лечения в гр. А наблюдалось большее снижение АД, чем в гр. В (p=0,001), что привело к тому, что больные гр. А достоверно чаще достигали его целевого уровня (p=0,0001).

От 8 к 12 неделе лечения АД<sub>кл.</sub> продолжало снижаться и в гр. А достигло 131,7±8,6/81,9±6,1 мм рт.ст. –  $\Delta\text{АД}_{8-12} = -6,2\pm7,7/-3,3\pm5,4$  мм рт.ст. (p<0,0001); ЧСС составила 71,9±5,6 уд. в минуту –  $\Delta\text{ЧСС}_{8-12} = -0,2\pm4,2$  уд. в минуту (p=нд). Однако даже трехкомпонентная терапия не позволила добиться достижения целевого АД у 10,9% больных, которым в итоге был добавлен метопролол в дозе 25-100 мг/сут. В гр. В АД<sub>кл.</sub> снизилось до 136,3±12,2/84,7±7,8 мм рт.ст. –  $\Delta\text{АД}_{8-12} = -2,5\pm5,7/-1,4\pm4,3$  мм рт.ст. (p<0,0001); ЧСС составила 68,0±6,1 уд. в минуту –  $\Delta\text{ЧСС}_{8-12} =$

-0,3±3,8 уд. в минуту (p=0,02). Целевого уровня АД к этому визиту достигли 62,1% больных.

Через 16 недель лечения закончилась фаза подбора терапии. За это время АД<sub>кл.</sub> в гр. А снизилось со 163,1±11,6/97,5±7,4 мм рт.ст. до 129,3±7,3/80,8±5,3 мм рт.ст. –  $\Delta\text{АД}_{0-16} = -33,8\pm11,8/-16,7\pm7,2$  мм рт.ст. (p<0,0001); ЧСС достоверно не изменилась –  $\Delta\text{ЧСС}_{0-16} = 0,1\pm7,5$  уд. в минуту (p=нд). На этом визите целевого уровня АД достигли 97,2% пациентов. В это же время больные гр. В продемонстрировали снижение АД<sub>кл.</sub> со 161,4±12,6/97,0±6,8 до 134,9±11,4/84,1±7,8 мм рт.ст. –  $\Delta\text{АД}_{0-16} = -26,5\pm14,0/-12,9\pm8,3$  мм рт.ст. (p<0,0001); ЧСС уменьшилась до 67,8±5,8 уд. в минуту –  $\Delta\text{ЧСС}_{0-16} = -4,6\pm8,8$  уд. в минуту (p<0,0001). На этом визите целевого уровня АД достигли 65,8% пациентов. Необходимо отметить, что у пациентов гр. В антигипертензивная терапия менялась за это время неоднократно.

По окончании фазы подбора терапии на монотерапии находились 27,9% пациентов гр. А и 35,1% гр. В; 2 препарата одновременно принимали 36,3% и 42,8%, 3 препарата 25,2% и 18,1%; 4 препарата 10,6% и 4,0% больных, соответственно (рисунок 4). Несомненно, что основные причины, по которым пациенты гр. В реже достигали целевого уровня АД: недостаточное на-

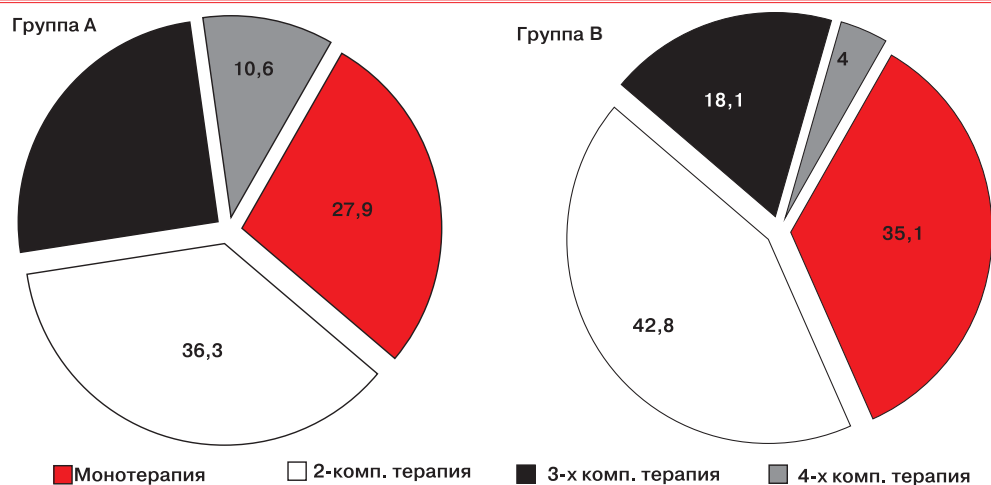


Рис. 4 Распределение больных по количеству одновременно применяемых препаратов через 16 недель лечения.

значение комбинаций лекарственных средств или использование нерациональных комбинаций; увеличение дозы принимаемого препарата до максимально допустимой вместо добавления другого препарата; не всегда обоснованная смена лекарства и многие другие.

На последующих визитах у больных гр. А в случае ускользания антигипертензивного эффекта терапия усиливалась за счет перевода пациентов на следующую ступень. От 16 к 52 неделе лечения АДкл. продолжало снижаться до  $128,6 \pm 7,3 / 80,4 \pm 5,5$  мм рт.ст. —  $\Delta \text{АД}_{16-52} = -0,7 \pm 6,9$  мм рт.ст. ( $p=0,01$ ) и  $\Delta \text{ДАД}_{16-52} = -0,4 \pm 5,3$  мм рт.ст. ( $p=0,05$ ); ЧСС  $71,0 \pm 5,7$  уд. в минуту —  $\Delta \text{ЧСС}_{16-52} = -0,2 \pm 5,4$  уд. в минуту ( $p=\text{нд}$ ). Таким образом, к окончанию первого года наблюдения целевого уровня АД достигли и сохранили 99% пациентов гр. А.

У пациентов гр. В, антигипертензивная терапия тоже менялась значительно реже, чем в первые 5 месяцев лечения, однако к окончанию 52 недели лечения АДкл. повысилось до  $136,6 \pm 11,7 / 85,1 \pm 8,1$  мм рт.ст. —  $\Delta \text{АД}_{16-52} = 1,7 \pm 6,3 / 1,0 \pm 4,6$  мм рт.ст. ( $p=0,0001$ ), а ЧСС увеличилась до  $68,1 \pm 5,9$  уд. в минуту —  $\Delta \text{ЧСС}_{16-56} = 0,3 \pm 3,8$  уд. в минуту ( $p=0,04$ ). На этом визите целевой уровень АД был достигнут у 55,9% больных. К сожалению, небольшое (на  $1,7/1$  мм рт.ст.) повышение АД, привело к тому, что у 10% пациентов, достигших целевого уровня АД на предыдущих визитах, оно стало выше целевого уровня, в то время как 99% пациентов гр. А имели нормальное АД.

У пациентов гр. А в течение второго года наблюдения АД оставалось стабильным. За все

время наблюдения ускользание антигипертензивного эффекта было только у 4,9% пациентов, однако даже у них удавалось нормализовать АД переводом на следующую ступень лечения. К окончанию исследования АДкл. у пациентов гр. А составило  $128,5 \pm 7,4 / 80,1 \pm 5,7$  мм рт.ст. За 2 года лечения гр. А продемонстрировала снижение АДкл. на  $-34,6 \pm 12,0 / -17,4 \pm 8,5$  мм рт.ст. ( $p<0,0001$ ). Положительным моментом являлось отсутствие динамики исходно нормальной ЧСС —  $\Delta \text{ЧСС}_{0-104} = -0,2 \pm 4,4$  уд. в минуту ( $p=\text{нд}$ ).

В течение второго года наблюдения у пациентов гр. В на фоне практически неизменной терапии также отсутствовала динамика АД. При оценке 2-летнего наблюдения в гр. В произошло снижение АДкл. до  $136,5 \pm 11,7 / 84,9 \pm 8,5$  —  $\Delta \text{АД}_{0-104} = -24,9 \pm 14,8 / -12,1 \pm 9,1$  мм рт.ст. ( $p<0,0001$ ), ЧСС также уменьшилась до  $68,5 \pm 5,9$  —  $\Delta \text{ЧСС}_{0-104} = -3,9 \pm 9,4$  уд. в минуту ( $p<0,0001$ ).

Полностью завершили исследование 634 пациента гр. А, из которых на терапии Кордипином XL остались 173 (27,3%); на терапии Кодипином XL + Энапом 215 (33,9%); на терапии Кодипином XL + Энапом + Гидрохлоротиазидом 174 (27,4%) и на терапии Кодипином XL + Энапом + Гидрохлоротиазидом + Метапрололом 72 (11,4%) больных (рисунок 5).

В гр. В полностью закончили исследование 547 больных. Через 2 года наблюдения анализ антигипертензивной терапии показал, что монотерапию использовали 190 (34,7%) пациентов; 2-компонентную терапию 234 (43,3%); 3-компонентную терапию — 96 (17,6%) и

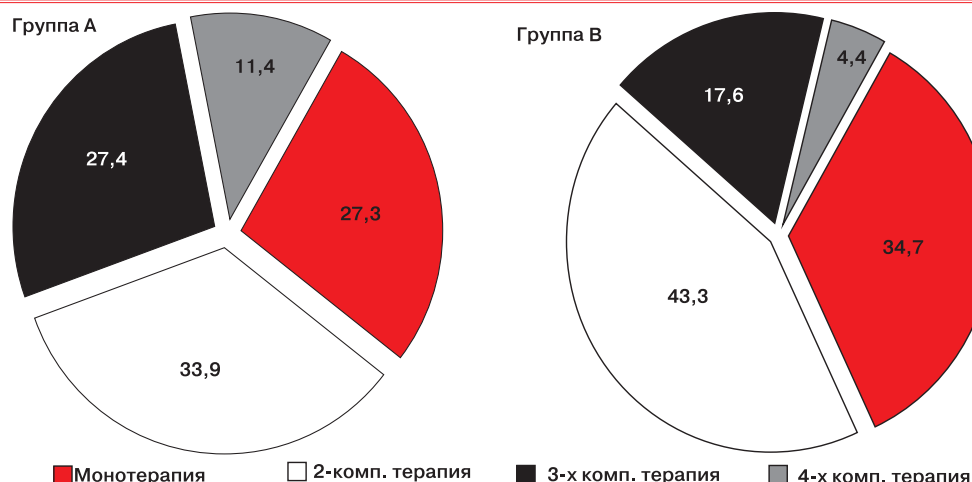


Рис. 5 Распределение больных по количеству одновременно применяемых препаратов через 2 года лечения.

4-компонентную терапию – 24 (4,4%) пациента (рисунок 5). Монотерапию ИАПФ получали 13,5%; БАБ 9,3%; Д 5,1%; АК 5,5%; блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА) 1,3% (рису-

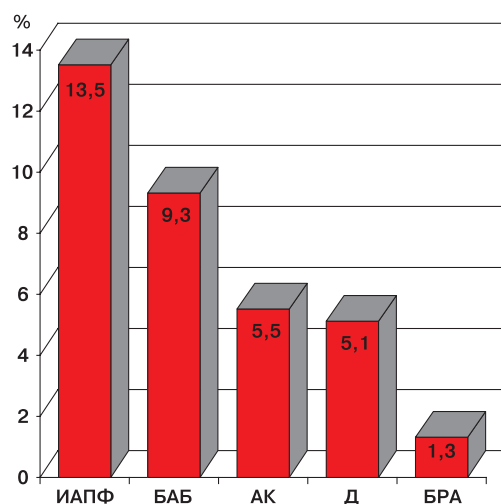


Рис. 6 Монотерапия в группе В через 2 года лечения.

нок 6). Комбинированная терапия была представлена в виде 26 комбинаций, состоящих из 2, 3 и 4 лекарственных средств: 2-компонентная терапия – в виде 12 комбинаций, из которых чаще использовались комбинации ИАПФ + Д (14,4%); Д + БАБ (8,4%); ИАПФ + БАБ (6,8%); ИАПФ + АК (6,2%) (рисунок 7); 3-компонентная терапия – в виде 8 комбинаций, из которых наиболее часто используемыми были: ИАПФ + Д + БАБ (9,0%), адельфан (2,7%) и ИАПФ + Д + АК (2,7%) (рисунок 8); 4-компонентная терапия – в виде 3 комбинаций: ИАПФ + Д + БАБ +

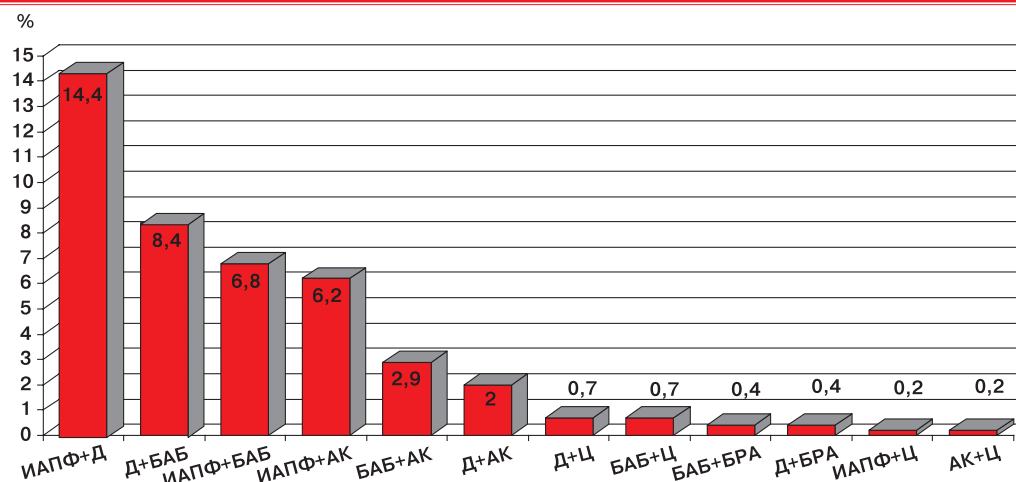
АК (1,5%), ИАПФ + Д + БАБ + препарат центрального действия (0,2%), и адельфан + другой препарат (2,7%).

На фоне применения алгоритма ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов целевого уровня АД  $\leq 140/90$  мм рт.ст. через 2 года достигли и сохранили 98,3% больных гр. А, в т.ч. по САД 98,3% и по ДАД 98,6% больных. Среди пациентов гр. В, находящихся на нестандартизованной терапии, целевого АД достигли только 53,9% ( $p < 0,0001$ ).

Среди больных СД-2 целевого уровня АД  $\leq 130/80$  мм рт.ст. достигли 42,9% больных гр. А и 29,6% больных гр. В ( $p = 0,005$ ), что соответствует результатам, полученным в масштабных, международных исследованиях.

Через 2 года наблюдения вторичной конечной точки добились 86 (6,3%) пациентов: 12 (0,9%) в гр. А и 74 (5,4%) в гр. В ( $p < 0,0001$ ). У больных гр. В достоверно чаще возникали: ОИМ – 0,6% vs 0,07% ( $p = 0,01$ ); ОНМК – 0,7% vs 0,07% ( $p = 0,005$ ) и тяжелые гипертонические кризы, требовавшие госпитализации – 4,0% vs 0,7% ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 9). В гр. В было 2 случая смерти: 1 – из-за сердечно-сосудистых причин и 1 – из-за несчастного случая. В гр. А умерших пациентов не было, однако различия между группами остались недостоверны. Не все больные, достигшие вторичной конечной точки, были из исследования.

За 2 года наблюдения из исследования по разным причинам были 174 (12,8%) пациента, 63 (4,6%) из гр. А и 111 (8,2%) из гр. В ( $p = 0,0001$ ). Среди выбывших больных отказались от продолжения лечения 2,7% в гр. А vs 4,4% в гр. В



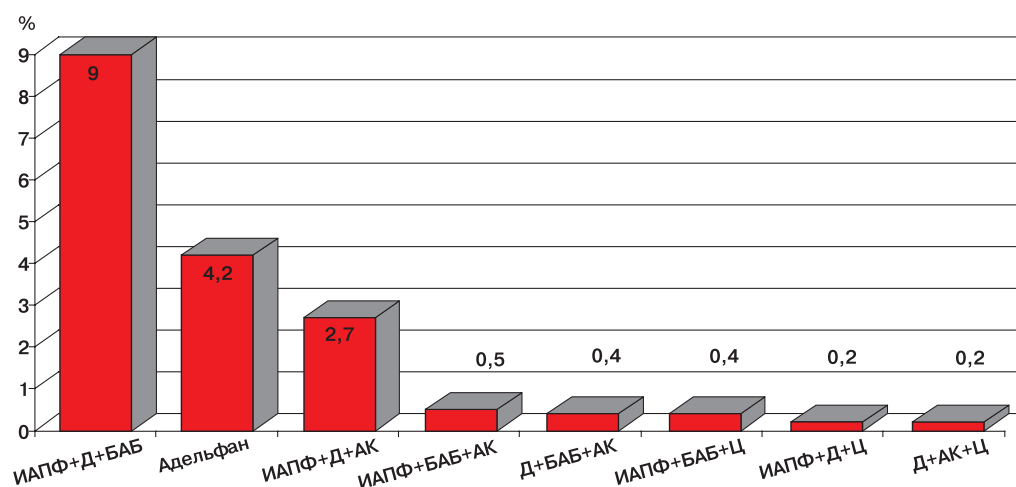
Примечание: Ц – препарат центрального действия.

Рис. 7 Двухкомпонентная терапия в группе В через 2 года лечения.

( $p=0,006$ ); выбыли из-за развития нежелательных явлений 1,8% vs 2,6% ( $p=0,09$ ) и из-за достижения вторичной конечной точки 0,1% vs 1,2% ( $p<0,001$ ), соответственно (рисунок 10).

Результаты 2-летнего наблюдения в целом совпадают с результатами исследования РОСА. Однако продление исследования еще на 1 год наглядно продемонстрировало возможность не только достижения, но и длительного поддержания целевого уровня АД практически у всех больных. Применение алгоритма ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов по сравнению с нестандартизированной антигипертензивной терапией позволило не только быстрее достигать целевого уровня АД, но и добиться более стабильного антигипертен-

зивного эффекта. Более адекватный контроль АД у больных гр. А, чем у больных гр. Б, привел к тому, что у первых достоверно реже возникали тяжелые гипертонические кризы, требующие госпитализации, и ССОАГ. Эти различия между группами появились уже через 1 год наблюдения и стали более выраженными в течение второго года. В исследовании РОСА вторичной конечной точки достигли 0,5% больных гр. А vs 2,2% в гр. В, а через 2 года наблюдения только 0,9% в гр. А vs 5,4% в гр. В. Неадекватный контроль АД у больных гр. В привел к росту частоты развития у них вторичных конечных точек в 2,5 раза за 1 год, в то время как стабильная нормализация АД у пациентов гр. А позволила избежать этого. Результаты исследования РОСА и его продол-



Примечание: Ц – препарат центрального действия.

Рис. 8 Трехкомпонентная терапия в группе В.

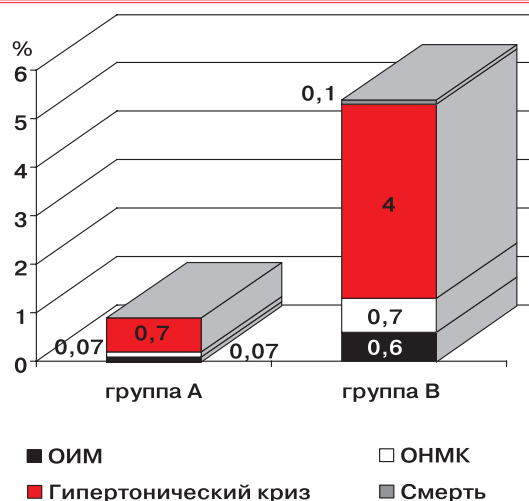


Рис. 9 Достижение вторичной конечной точки в исследовании РОСА 2.

жения РОСА 2 позволяют предложить использовать алгоритм интенсивного ступенчатого назначения антигипертензивных препаратов для широкого использования. При этом применяемые лекарственные средства не обязательно должны быть новыми или дорогостоящими, т.к. даже давно известные лекарства из основных семи классов антигипертензивных препаратов при правильном алгоритме назначения позволяют добиться достижения целевого уровня АД, длительно его удерживать и снизить риск развития ССО АГ.

### Заключение

Лечение больных АГ в России характеризуется частой и не всегда обоснованной сменой лекарственных препаратов и более редким, чем необходимо, применением рациональных комбинаций лекарственных средств, что уменьшает возможности достижения целевого уровня АД и приверженность больных лечению.

Применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств, по сравнению с нестандартизированной антигипертензивной терапией, позволяет больным достоверно чаще достигать целевого уровня АД, при этом антигипертензивный эффект остается более стабиль-

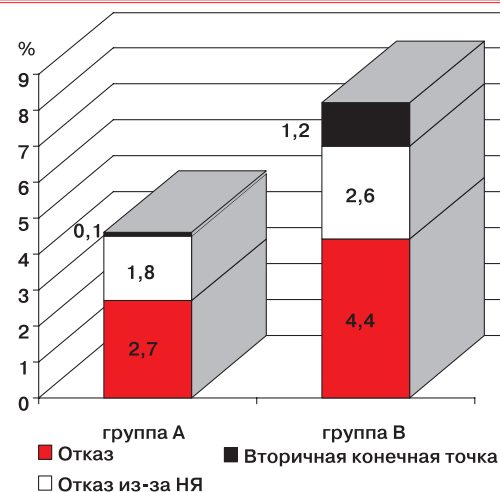


Рис. 10 Выбывание из исследования РОСА 2.

ным. Пациенты с СД также чаще достигают более низкого целевого АД.

У большинства больных АГ для достижения целевого уровня АД необходимо применение комбинированной антигипертензивной терапии, включающей в себя 2 и более препарата, что позволяет добиться большего антигипертензивного эффекта, чем увеличение дозы принимаемого в виде монотерапии препарата до максимальной.

Применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств не ведет к увеличению числа нежелательных явлений по сравнению с нестандартизированной подбираемой антигипертензивной терапией ( $p=0,09$ ), но достоверно уменьшает число больных, отказавшихся от продолжения антигипертензивной терапии без объяснения причин ( $p=0,006$ ), тем самым повышая приверженность больных лечению.

Адекватная антигипертензивная терапия, обеспечивающая более частое достижение целевого уровня АД, позволяет значительно уменьшить частоту развития ССО у больных АГ. В то время как неадекватная антигипертензивная терапия приводит к более чем двукратному росту ССО в течение одного года.

## Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва 2004. Приложение к журналу Кардиоваск тер профил.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
3. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н.. От идеи к клинической практике. Первые результаты российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). Систем гипертен 2004; 2: 18-23.
4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001; 345(18): 1291-7.
5. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первое российское национальное многоцентровое исследование — РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления). Артер гипертен 2003; 5: 151-4.

Авторы выражают глубокую благодарность всем соисполнителям, принявшим участие в исследовании РОСА 2: Г.П. Арутюнову (Москва), В.Н. Абросимову (Рязань), О.Л. Барбараш (Кемерово), Л.Ф. Бартошу (Пенза), И.М. Воронину (Тамбов), Л.И. Гапон (Тюмень), Б.И. Гельцеру (Владивосток), А.Ф. Дембицкой (Калининград), П.Я. Довгалеvскому (Саратов), Л.И. Кательницкой (Ростов-на-Дону), Е.Д. Космачевой Ю.М. (Краснодар), Ю.М. Лопатину (Волгоград), Ю.П. Никитину (Новосибирск), М.Е. Уринскому (Воскресенск, Московская область), И.В. Фомину (Нижний Новгород), Г.И. Фурменко (Воронеж), А.Л. Хохлову (Ярославль), О.А. Хрусталеvу (Ярославль), Г.А. Чумаковой (Барнаул), Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург), а также всем врачам, принимавшим участие в исследовании.

Национальный координатор исследования академик РАМН, член-корр. РАН Юрий Никитич Беленков, главный исследователь Ирина Евгеньевна Чазова, ответственный исполнитель Людмила Геннадьевна Ратова.

Поступила 26/09-2005