

УРОКИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЛОГ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ВОЗМОЖНОСТЕЙ СОВРЕМЕННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев, Н.П. Кутишенко, Р.Г. Оганов, А.Н. Бритов (г. Москва), Э.Г. Волкова (г. Челябинск), К.И. Иванов (г. Якутск), А.М. Калинина (г. Москва), Л.И. Кательницкая (г. Ростов-на-Дону), Ж.Д. Кобалава (г. Москва), Е.В. Кокурина, (г. Москва), А.О. Конради., (г. Санкт-Петербург), С.К. Кукушкин, (г. Москва), С.В. Недогода, (г. Волгоград), Н.И. Максимов, (г. Ижевск), В.Ю. Мареев, (г. Москва), С.Ю. Марцевич, (г. Москва), Д.В. Небиеридзе, (г. Москва), Г.И. Нечаева, (г. Омск), И.С. Петелина, (г. Нижний Новгород), Л.А. Соколова, (г. Санкт-Петербург), А.В. Сусликов, (г. Пушкино), И. Г. Фомина, (г. Москва), А.В. Шабалин, (г. Новосибирск), В.А. Шульман, В.Г. Матюшин (г. Красноярск), В.В. Якусевич (г. Ярославль), С.С. Якушин (г. Рязань) *от имени участников исследования программы ПРОЛОГ.*

Красноярская государственная медицинская академия,
ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов.

Резюме. *Проведено исследование многоцентровое, рандомизированное, сравнительное, проспективное в двух параллельных группах больных с мягкой и умеренной АГ. Одна группа больных (группа вмешательства) получала строго регламентированную ступенчатую терапию АГ (основанную на ингибиторе ангиотензинпревращающего фермента спираприле), а другая (сравнительная группа) – продолжала прием обычной стандартной гипотензивной терапии, назначенной врачом поликлиники или другого лечебного учреждения. Длительность исследования составляла 1 год.*

Ключевые слова: *антигипертензивная терапия, исследование многоцентровое, рандомизированное, сравнительное, проспективное.*

Всего в исследование ПРОЛОГ было включено 1742 больных, них 854 человека вошли в основную группу, 888 – в сравнительную. Завершили исследование 1522 человека. Мужчин было 651 (37,6%), женщин – 1081 (62,4%). В обеих

группах отмечалось существенное снижение АД, однако во все сроки наблюдения различия между систолическим и диастолическим АД в основной и сравнительной группах были высокодостоверны. Целевые цифры АД (систолическое ≤ 140 мм рт.ст., диастолическое ≤ 90 мм рт.ст.) существенно чаще регистрировались у больных основной группы, чем в сравнительной (соответственно 69,4% и 39,3% через 3 месяца лечения и 83,6% и 66,9% через 12 месяцев лечения).

Снижение риска ССЗ отмечается как в основной, так и в сравнительной группах, отражая уровень снижения АД в обеих группах. В то же время к концу исследования наблюдалось высоко достоверное различие между группами: снижение риска в группе активной терапии до 33% против 22% в группе сравнения.

Артериальная гипертензия (АГ), будучи одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний не только в России, но за рубежом, является важнейшим фактором, который существенно ухудшает прогноз жизни больных [6]. Вместе с тем результаты многих клинических исследований показали, что адекватное лечение АГ приводит к снижению риска осложнений и увеличению продолжительности жизни больных [7].

Результаты исследований недвусмысленно свидетельствуют о том, что основным условием успешного влияния на исходы АГ является достижение так называемых «целевых уровней» АД, которые составляют для всех больных АГ менее 140/90 мм рт. ст., а для отдельных категорий больных и более низкие значения АД [4, 5]. Вместе с тем не секрет, что на практике значительная часть больных АГ либо не получает никакого лечения, либо получает неадекватную терапию и соответственно не достигает целевых уровней АД. Проблема эта не нова и трудна не только для России, но и для других стран. В то же время различия в числе эффективно леченых больных АГ в разных странах сильно различаются. В России, на сегодняшний день, адекватную медикаментозную терапию АГ получает не более 7,5% мужчин и 17,5% женщин, страдающих этим

заболеванием, т.е. 12% всех больных АГ [5]. В США этот показатель в 2000 г. составил 34% [2].

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

К числу таких исследований относится исследование ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений артериальной Гипертонии), цель которого - доказательство преимущества длительной контролируемой терапии АГ в сравнении с обычной стандартной терапией, назначаемой в поликлинике больным мягкой и умеренной АГ.

Материалы и методы

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

Данное исследование является многоцентровым, рандомизированным, сравнительным, проспективным исследованием в двух параллельных группах больных с мягкой и умеренной АГ. Одна группа больных (группа вмешательства) получала строго регламентированную ступенчатую терапию АГ, а другая (сравнительная группа) – продолжала прием обычной стандартной гипотензивной терапии, назначенной врачом поликлиники или другого лечебного учреждения.

Критерии включения:

- амбулаторные больные, находящиеся на диспансерном учете в поликлинике, МСЧ или другом медицинском учреждении вследствие АГ I-II стадии (мягкой и умеренной артериальной гипертонии);
- мужчины и женщины старше 18 лет;

- систолическое АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст., зарегистрированное при двух последовательных визитах к врачу;
- отсутствие гипотензивной терапии, нерегулярная гипотензивная терапия или терапия в неадекватных дозах по крайней мере в течение 4-х недель до включения в исследование;
- регулярная гипотензивная терапия (регулярный прием **не более одного** гипотензивного препарата любой группы);
- Наличие информированного письменного согласия больного на участие в исследовании.

Критерии исключения

- тяжелая артериальная гипертония, САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.;
- вторичные АГ любой этиологии;
- АГ, резистентная к терапии диуретиками и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (на основании анамнеза);
- наличие в анамнезе перенесенного инсульта или инфаркта миокарда любой давности;
- ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения;
- тяжелые сопутствующие заболевания, требующие регулярного приема препаратов, способных повлиять на уровень артериального давления;
- сердечная недостаточность любого функционального класса;
- сахарный диабет I типа, некомпенсированный сахарный диабет II типа;
- гемодинамически значимые пороки сердца;
- прием более одного гипотензивного препарата (регулярная комбинированная гипотензивная терапия);
- нарушения ритма сердца, требующие постоянного приема любых антиаритмических препаратов (включая бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция в качестве антиаритмических препаратов);

- нарушения функции печени и почек;
- повышенная чувствительность к препаратам из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или их непереносимость;
- отсутствие эффективной контрацепции или возможная беременность у женщин детородного возраста;
- беременность или период лактации;
- вероятность невыполнения расписания визитов по любой причине;
- вероятность угрозы здоровью больного в ходе исследования (по мнению исследователя).

Протокол исследования

После короткого контрольного периода продолжительностью примерно в 1 неделю, в течение которого все больные продолжали принимать ранее назначенную антигипертензивную терапию, проводилась рандомизация (централизовано для всех центров по телефону): больные случайным образом определялись либо в основную группу, либо в сравнительную группу. Больным, рандомизированным в основную группу, назначался спираприл (квадроприл производства компании Плива) в дозе 6 мг. Больные, рандомизированные в сравнительную группу, продолжали без какой-либо коррекции принимать гипотензивную терапию, назначенную ранее в поликлинике или другом медицинском учреждении.

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

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

Результаты и обсуждение

Всего в исследовании ПРОЛОГ было рандомизировано 1742 больных, из них 854 - вошли в основную группу, 888 – в сравнительную. Выбыли из исследования по различным причинам 220 больных, полностью завершили исследование 1522. Мужчин было 651 (37,6%), женщин – 1081 (62,4%). Характеристика двух групп больных после рандомизации представлена в таблице 1, из которой следует, что по полу, продолжительности заболевания между двумя группами не было существенных различий. Однако исходные цифры АД были статистически значимо выше в основной группе больных. При анализе причин несбалансированности групп по этим показателям, оказалось, что в некоторых центрах не всегда соблюдалась процедура рандомизации. Тем не менее, мы сочли возможным представить результаты исследования без дополнительной коррекции полученных данных.

Примерно три четверти больных (табл. 2) не получали никакой гипотензивной терапии, либо получали нерегулярно, либо в неадекватных дозах. Динамика систолического и диастолического АД в процессе исследования (рис. 1 и 2) на всех визитах выявила различия между этими показателями в основной и сравнительной группах, которые были высоко достоверны. Эти различия, появившиеся через 3 месяца после начала терапии, сохранялись в процессе дальнейшего лечения.

Достижение целевых цифр АД (систолическое ≤ 140 мм рт.ст., диастолическое ≤ 90 мм рт.ст.) существенно чаще регистрировалось в основной группе, по сравнению со сравнительной (соответственно 69,4% и 39,3% через 3 месяца лечения и 83,6% и 66,9% через 12 месяцев лечения).

При анализе характера терапии в обеих группах оказалось, что большинство больных основной группы стали получать комбинацию из двух и трех препаратов, и даже 4. В сравнительной же большинство больных остались на монотерапии и комбинации из 2 (табл. 3).

Одной из важнейших характеристик современного подхода к терапии в настоящее время является оценка риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, демонстрируя, таким образом, эффективность лечения. В нашем исследовании снижение риска ССЗ отмечается в обеих группах, как основной, так и сравнительной, отражая уровень снижения АД в обеих группах. В то же время к концу исследования наблюдалось высоко достоверные различия между группами: снижение риска в группе активной терапии до 33% против 22% в группе сравнения (рис. 3). Таким образом, в группе активной терапии было достигнуто в 1,5 раза более существенное снижение сердечно-сосудистого риска, чем в сравнительной.

Исследование ПРОЛОГ – первое рандомизированное и контролируемое многоцентровое исследование в нашей стране, основной целью которого было сравнение возможности и эффективности контролируемой терапии АГ в сравнении с терапией ее, обычно получаемой больными в амбулаторной практике.

Важно, на наш взгляд, и то, что в исследовании ПРОЛОГ использовались хорошо известные в России, удобные в применении и в принципе достаточно доступные лекарственные препараты. Это касается в первую очередь основного препарата - спираприла (квадроприла), который уже достаточно давно используется в практике у больных АГ в нашей стране [1]. Очевидным преимуществом спираприла является доказанная возможность его назначения 1 раз в день (крайне важное условие при проведении длительной терапии), отсутствие, как правило, необходимости в титровании дозы. Выбор ингибитора ангиотензин-превращающего фермента как начального препарата в ступенчатой терапии был обусловлен в первую очередь установившейся практикой лечения АГ в России: в отличие от многих других стран в нашей стране именно с препаратов этой группы обычно начинают лечение этого заболевания.

Результаты исследования ПРОЛОГ четко показали, что контролируемая терапия, имеющая основной целью достижение целевых уровней АД, имеет неоспоримые преимущества перед той терапией, которую реально проводят в повседневной практической деятельности. Следует подчеркнуть, что значительная часть больных АГ вообще не получает никакого медикаментозного лечения, поэтому по сравнению с такими больными преимущества той терапии, которая применялась в нашем исследовании, были бы значительно больше. В то же время, данное исследование выполнялось в основном врачами общей практики, что позволяет утверждать, что контролируемая терапия возможна и в условиях реальной клинической практики, подтверждает то обстоятельство, что сравнительная группа также продемонстрировала весьма удовлетворительные результаты по приверженности лечению - 67% больных достигли целевых значений АД. Несмотря на то, что эти больные не получали лекарственных препараты в тех центрах, где осуществлялось исследование, но они регулярно посещали их (в те же сроки, что и больные основной группы) и им безусловно давались те или иные советы по лечению, наблюдавшими их исследователями. Совершенно очевидно, что даже регулярность посещения врача поддерживает приверженность к лечению у больных АГ. Таким образом, достигнутый в основной и сравнительной группах результат может рассматриваться как пример серьезного успеха в лечении АГ.

Можно ожидать, что достигнутый в основной группе результат (высокий процент стойкого снижения АД до целевых цифр) при более длительном лечении приведет к существенному снижению осложнений этого заболевания (в первую очередь мозговых инсультов), так как на сегодняшний день абсолютно очевидно, что именно достижение целевых цифр АД является залогом успешного влияния проводимой терапии на прогноз жизни больных [3]. Это четко демонстрируют результаты нашего исследования, в котором снижение риска сердечно-сосудистой смертности в основной группе составило 33%. Причем снижение риска отмечалось уже после первых трех месяцев лечения. К концу

исследования сердечно-сосудистый риск в основной группе снизился на 50% по сравнению со сравнительной.

STUDY LESSONS PROLOG: PROOFS OF MODERN ANTIHYPERTENSION THERAPY OPPORTUNITIES IN PRACTICE

S.A. Shalnova, S.YU. Martsevich, A.D. Deev, N.P. Kutishenko, R.G. Oganov, N.A. Britov (Moscow), E.G. Volkova (Chelyabinsk), K.I. Ivanov (Yakutsk), A.N. Kalinina (Moscow), L.I. Katelnitskaya (Rostov-on-Don), G.D. Kobalava (Moscow), E.V. Kukurina (Moscow), A.O. Konradi (St. Petersburg), S.K. Kukushkin (Moscow), S.V. Nedogoda (Volgograd), N.I. Maksimov (Izhevsk), V.YU. Mareev (Moscow), S.YU. Martsevich (Moscow), D.V. Nebieridze (Moscow), G.I. Nechaeva (Omsk), I.S. Petelina (Nizhni Novgorod), L.A. Sokolova (St. Petersburg), A.V. Suslikov (Puschino), I.G. Fomina (Moscow), A.V. Shabalin (Novosibirsk), V.A. Shulman, V.G. Matyushin (Krasnoyarsk), V.V. Yakusevich (Yaroslavl), S.S. Yakushin (Ryazan)

Krasnoyarsk state medical academy

Multicenterde, comparative, randomized, prospective study in two parallel groups of patients with mild arterial hypertension was done. One group of patients (intervention group) had regulated, graded therapy, based on angiotensin converting enzyme spirapril and another group (comparative group) had common standard, hypotensive therapy, prescribed by a doctor in polyclinic or in another patient care institution. Research – 1 year. 1742 patients participate in the study. 854 – main group, 888 – comparative group. At the end of study – 1522. Men – 651 (37.6 %), women – 1081 (62,4 %). Decrease of arterial hypertension, in main and comparative groups was determined. Differences between systolic and diastolic pressure in these groups were reliable.

Target figures of arterial pressure (systolic ≤ 140 millimeter of mercury, diastolic ≤ 90 millimeter of mercury) more often were registered in patients of main group in comparison with comparative group (correspondently 69,4 % and 39,3 % - 3 months of treatment; 83,6 % and 66,9% - 12 months of treatment). The decrease of risk of cardiovascular diseases was marked both in main group and in comparative group. It

demonstrates decrease of arterial pressure in both groups. While reliable difference was revealed between groups: decrease of risk in group with active therapy up to 33 % against 22% in comparative group.

Литература

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

Таблица 1

Характеристика двух групп больных после рандомизации

Показатель	Показатели сравниваемых групп	
	Сравнительная группа (n=888)	Основная группа (n=854)
Возраст (лет)	53,7 ± 0,5	54,8 ± 0,5*
Отношение талия/бедр, ед.	88,2 ± 0,4	88,7±0,4
Систолическое АД, мм рт.ст.	154,9 ± 0,4	157,6 ± 0,4*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94,5 ± 0,3	96,4 ± 0,2*
Частота сердечных сокращений в мин	72,8 ± 0,2	72,4 ± 0,3
Длительность АГ (лет)	8,2 ± 0,3	9,0 ± 0,3

Примечание: звездочкой обозначена достоверность различий с контрольной группой ($p<0,005$).

Таблица 2

Данные о лечении больных до включения в исследование ПРОЛОГ

Лечение	Структура характера лечения в сравниваемых группах.			
	Сравнительная (n=888)		Основная (n=888)	
	n	(%)	n	(%)
Не проводилось	198	(22,3%)	176	(20,0%)
Нерегулярное лечение	377	(44,2%)	412	(46,8%)
Терапия в неадекватных дозах	60	(7,0%)	80	(9,1%)
Регулярная монотерапия	217	(25,5%)	217	(25,5%)

Таблица 3

Частота использования комбинированной терапии в ходе исследования**ПРОЛОГ**

Сроки наблюд-я.	Частота применения различных видов терапии, в сравниваемых группах, в %					
Терапия	Сравнительная группа (n=888)			Основная группа (n=854)		
	Моно–	Комбинированная		Моно–	Комбинированная	
Время визита		2 преп.	3 и бо- лее	2 преп.	3 и бо- лее	
3 мес.	76,6	23,4	-	14,0	58,0	-
6 мес.	57,4	39,8	2,8	39,7	45,1	15,2
9 мес.	49,1	44,1	6,8	37,5	45,1	17,5
12 мес.	47,0	44,6	8,3	36,8	44,0	19,2

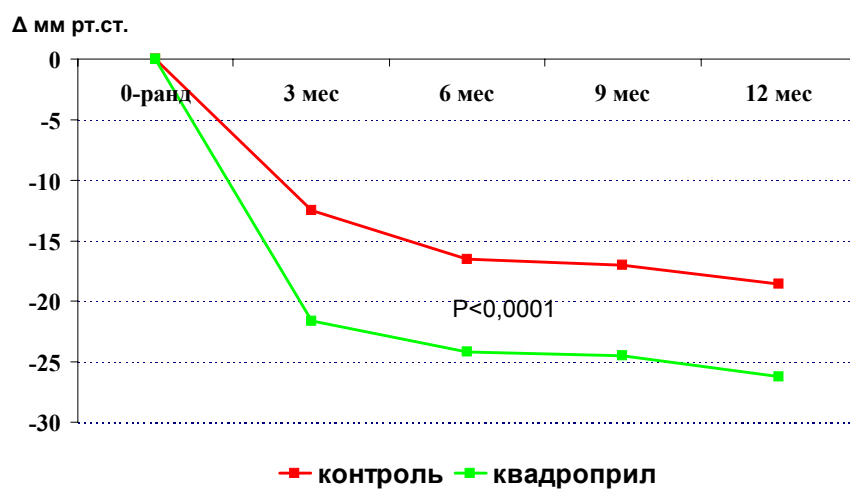


Рис.1 Динамика систолического АД под влиянием терапии.

Примечание: По оси абсцисс – сроки наблюдения. По оси ординат – изменение систолического АД в мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем. Во все сроки наблюдения различие между сравнительной и группой активного лечения статистически достоверно ($p<0,0001$).

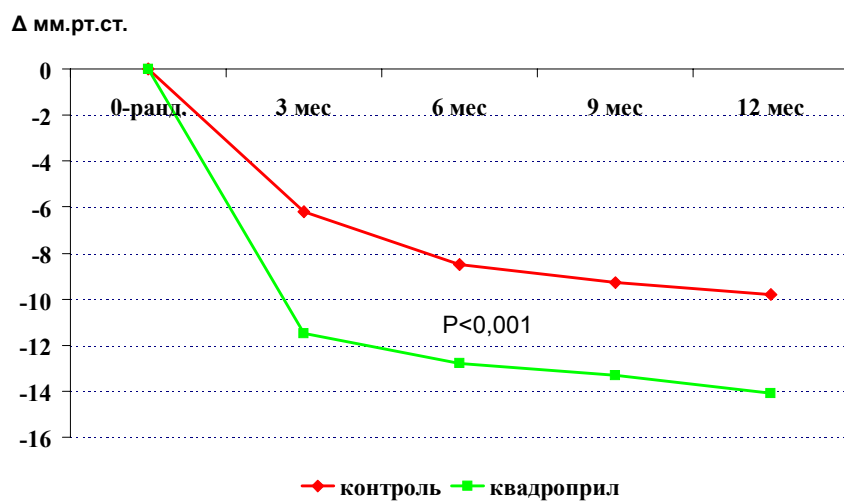


Рис.2 Динамика диастолического АД в процессе лечения.

Примечание: Условные обозначения – см. рисунок 1.

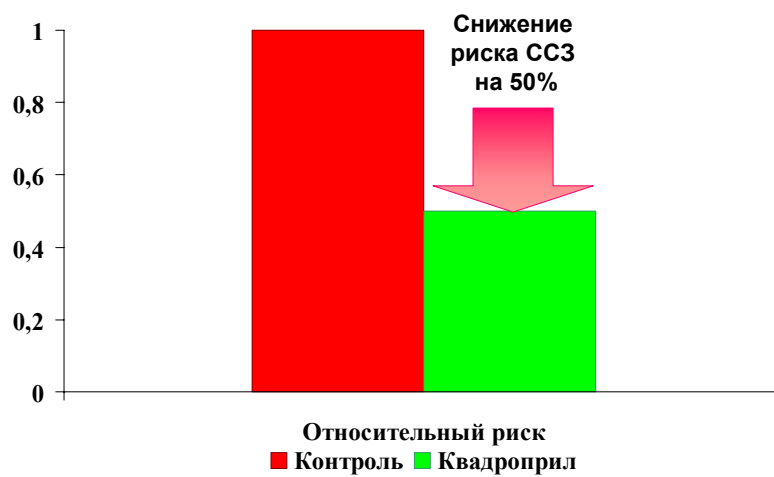


Рис.3 Снижение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний под влиянием гипотензивной терапии.