Интеграция современной антигипертензивной терапии и обучения пациентов в реальной клинической практике с целью максимального снижения суммарного сердечно-сосудистого риска. Исследование НОКТЮРН-2

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

ФГУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии". Москва, Россия

Integrating modern antihypertensive therapy and patient education in real-world clinical practice: maximal reduction of total cardiovascular risk. NOCTURNE-2 Study

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

В многоцентровое, рандомизированное исследование с участием 350 терапевтов из 47 городов России были включены 1050 пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии артериальной гипертонией (АГ). Основная идея исследования – многофакторная коррекция для снижения суммарного сердечно-сосудистого риска, оцениваемого по шкале SCORE. В исследовании антигипертензивная терапия сочеталась с обучением пациентов по программе Школы здоровья, с целью влияния на сопутствующие факторы риска: дислипидемию, курение, избыточную массу тела. При этом была сформирована контрольная группа без обучения. Впервые в практике клинических исследований была использована электронная версия SCORE как мотивационная технология для оценки эффективности ее внедрения в клиническую практику с целью снижения суммарного риска.

Ключевые слова: многоцентровое, рандомизированное исследование, Нолипрел®, Нолипрел® форте, суммарный риск, электронная версия SCORE.

This multi-centre, randomised study included 47 Russian cities, 350 internists, and 1050 patients with uncontrolled treated arterial hypertension (AH). The study aimed at multiple risk factor correction, to reduce total cardiovascular risk level, assessed by the SCORE scale. Antihypertensive therapy was combined with educating education in Health Schools, targeting such risk factors as dyslipidemia, smoking, and overweight or obesity. The control group did not receive any educational intervention. For the first time, the electronic SCORE version was used in a clinical trial as a motivational tool to reduce total cardiovascular risk. The potential effectiveness of this instrument in clinical settings was evaluated.

Key words: Multi-centre, randomised study, Noliprel®, Noliprel® forte, total risk, electronic SCORE version.

Ситуация с артериальной гипертонией (АГ) в России характеризуется с одной стороны широкой распространенностью и высоким риском осложнений, а с другой низким уровнем адекватного контроля артериального давления (АД) [1]. Одним из основных условий эффективного лечения АГ и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является адекватный контроль артериального давления (АД), т. е. достижение его целевых уровней [2]. Несмотря на определенные успехи в лечении АГ, связанные с появлением современных антигипертензивных препаратов (АГП), в России по-прежнему ситуация

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: dvnebieridze@gnicpm.ru

[Оганов Р.Г. – директор, Небиеридзе Д.В. (*контактное лицо) – руководитель лаборатории коррекции метаболических нарушений, Шальнова С.А. – заместитель директора по научной работе, Калинина А.М. – руководитель отдела профилактики в первичном звене здравоохранения, Сафарян А.С. – с.н.с. лаборатории, Деев А.Д. – руководитель лаборатории биостатистики].

с адекватным контролем АД оставляет желать лучшего [3]. Такая ситуация обусловлена рядом причин. Одна из главных – преимущественное использование медикаментозной монотерапии, доминирующее в последние годы. Согласно новым Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ повышение эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) можно ожидать от перехода к комбинированной АГТ (КАГТ), позволяющей эффективно воздействовать на различные механизмы повышения АД [2]. КАГТ можно назначать в произвольном сочетании доз разных препаратов или с использованием лекарственных форм сочетаемых препаратов с фиксированными дозировками. 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; он может затянуться на несколько недель и даже месяцев. Частая смена дозы лекарственных препаратов и затраты времени на достижения целевых уровней АД могут стать для больных психологическим оправданием для прекращения лечения [4]. Известно, многие пациенты с АГ не предъявляют жалоб и не мотивированы на лечение. Особенно это актуально для пациентов с мягкой и умеренной АГ. Они, как известно, составляют большую часть больных АГ. Вместе с тем, на долю таких больных приходится наибольшее число сердечно-сосудистых катастроф и осложнений АГ [4]. В связи с этим важное значение приобретает стартовая КАГТ, которая позволит сравнительно быстро достичь адекватного контроля АД у большинства пациентов с АГ. Одной из самых эффективных комбинаций АГП, воздействующих на важнейшие механизмы повышения АД, является сочетание ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с диуретиком (Д). В России, как показывает исследование Пифагор (Первое Исследование Фармкоэпидемиологии Артериальной Гипертонии Ограниченного Россий), эта комбинация является наиболее часто назначаемой врачами [5].

Вместе с тем для достижения максимального снижения риска ССО недостаточно только одной, пусть даже идеальной, медикаментозной терапии. Необходима коррекция сопутствующих факторов риска (ФР), таких как нарушения липидного обмена, избыточная масса тела (МТ), низкая физическая активность (НФА), курение, которые, как и повышенное АД увеличивают риск возникновения ССО. В этой связи следует отметить успешный опыт проведения образовательных школ в г. Иваново, г. Хабаровске, который свидетельствует, 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 **НО**липрела и **К**оррекция сердечно-сосудис**Т**ого риска благодаря обучени**Ю** пациентов с эссенциальной а**Р**териальной гиперте**Н**зией) с участием врачей первичного звена из различных регионов России. В проекте изучалась эффективность интегрирования современной АГТ с образовательными школами с целью коррекции сопутствующих ФР и достижения максимального снижения риска ССО.

В качестве медикаментозного лечения АГ была выбрана одна из самых эффективных фиксированных комбинаций – Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция), состоящей из ИАПФ периндоприла и Д индапамида. Этот препарат доказал свою эффективность в крупномасштабных исследованиях, проведенных в России и за рубежом. Неслучайно именно Нолипрел® стал препаратом выбора в международном многоцентровом исследовании ADVANCE (**A**ction in **D**iabetes and **Va**scular disease; Preterax and Diamicro**n**-MR **C**ontrolled **E**valuation), одной из главных задач которого является жесткий контроль АД у больных АГ с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [7].

В проекте НОКТЮРН применение фиксированной комбинации Нолипрела®/Нолипрела® форте в реальной клинической практике интегрировали с обучением пациентов по материалам Школы здоровья, утвержденной приказом Минздрава от 2.08.2002г и функционирующей в ФГУ ГНИЦПМ Росздрава. Курс обучения по программе “Школа здоровья” состоит из 6 занятий:

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

Проект НОКТЮРН состоит из двух взаимосвязанных исследований.

В первом исследовании, которое носило открытый характер, 140 врачами из 14 регионов России были набраны 1195 пациентов в возрасте 30-65 лет с мягкой или умеренной АГ: систолическое АД (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст., не получавших постоянной АГТ. Исследование продолжалось 1 год. В результате лечения пациентов Нолипрелом® удалось добиться как адекватного контроля АД у большинства пациентов, так и коррекции сопутствующих ФР. Целевой уровень АД был достигнут у 76,2% больных. Средний уровень общего холестерина снизился с 5,5±1,0 ммоль/л до 5,1±0,8 ммоль/л после исследования ($p<0,001$). Индекс МТ (ИМТ) уменьшился с 28,4±4,5 до 27,2±4,3 ($p<0,001$). До начала программы у 65,5% пациентов отмечалась гиперхолестеринемия (ГХС), после окончания она была у 49,2% пациентов ($p<0,001$). Сократился процент пациентов с избыточной МТ с 79% до 70,2%. Курили 21,6% до начала исследования и 14,6% после его завершения ($p<0,001$). В целом

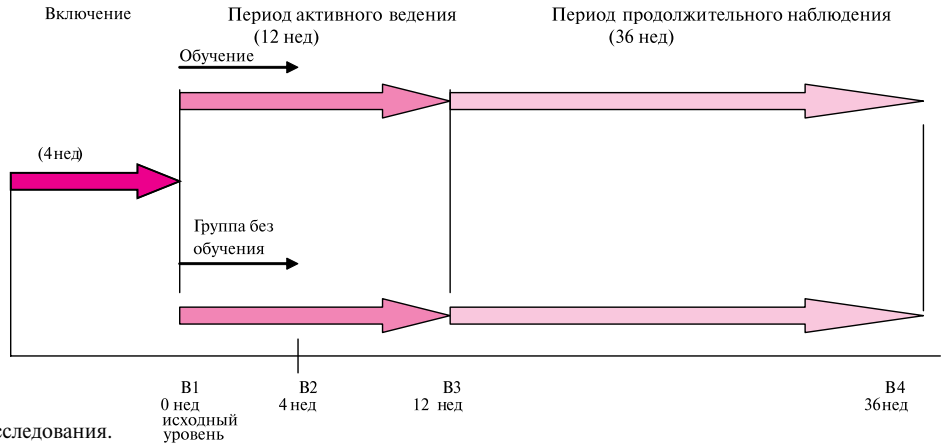

Рис. 1 Схема исследования.

отмечалось достоверное снижение среднего суммарного риска развития фатальных ССО: 2,5±3,6% до исследования и 1,3±1,8% при завершении программы (p<0,001). Таким образом, благодаря интегрированному подходу, включающему долговременную эффективную АГТ Нолипрелом® и обучение пациентов с целью коррекции ФР, удалось добиться существенного снижения суммарного риска.

Второе исследование НОКТЮРН-2 отличается от предыдущего рядом принципиальных моментов. Во-первых, это сравнительное исследование, где в качестве контрольной группы (ГК) выступали пациенты, не проходившие обучения в Школе по АГ. Это было сделано с целью объективной оценки вклада обучения в процесс снижения АД, контроля сопутствующих ФР. Во-вторых, в исследовании участвовали больные, у которых АД не контролировалось на фоне предшествующей терапии. И, в-третьих, в практике исследований впервые не только в России, но и в Европе, использовалась электронная версия SCORE (**S**ystemic **co**ronary **r**isk **e**valuation) для изучения эффекта внедрения этой системы для повышения приверженности медикаментозному лечению АГ и эффективного контроля сопутствующих ФР. С этой целью была отобрана подвыборка из 100 пациентов с АГ, у которых эффективность использования системы будет сопоставлена с пациентами, как прошедшими обучение, так и не прошедшими его. Электронная версия SCORE призвана стать очень важной мотивационной технологией. Эта интерактивная система позволяет наглядно продемонстрировать больному его настоящий риск, дать рекомендации по здоровому образу жизни или медикаментозной коррекции АГ и нарушений липидного обмена; а также оценить эффект вмешательства. Такая наглядная компьютерная демонстрация должна повысить мотивацию и приверженность пациентов рекомендациям по здоровому образу жизни, медикаментозному лечению и снижению сердечно-сосудистого риска. Апробация этой системы в ГНИЦ ПМ показала, что с ее помощью удается повысить мотивацию пациентов к выполнению рекомендаций врача.

В исследовании НОКТЮРН-2 участвовали 350 терапевтов из 47 городов России. Каждый терапевт включил в исследование 3 больных АГ высокого риска (по шкале SCORE > 5%). Всего в программу вошли 1050 пациентов. Из них 100 участвовали в исследовании с использованием электронной версии программы SCORE.

Каждый терапевт – участник программы в течение 4 недель на приеме приглашал в программу 3 больных АГ, не достигших целевых уровней АД на предшествующей терапии. Каждому пациенту в зависимости от величины АД назначали либо Нолипрел® (при 140<САД<159 мм рт.ст.) или Нолипрел® форте (при 160<САД<180 мм рт. ст.). Если пациент 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 его замена. Если пациент принимает и ИАПФ, и Д, ему сразу назначался Нолипрел® форте вместо указанных препаратов.

Каждый больной был обследован с целью выявления таких ФР, как ГХС (>5,0 мМоль/л), курение, повышенный ИМТ (≥ 25 кг/м^2), повышенный уровень стресса (высокий и средний уровни, средний балл 1-3), а также определения риска развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение 10 лет. С этой целью была использована таблица риска, разработанная в рамках Европейского проекта SCORE, а у 100 пациентов использовалась электронная версия программы HEART SCORE.

Титрация доз препаратов происходила следующим образом:

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

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

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

- при недостижении целевых значений АД через 1 мес. на визите 2 пациента переводили на Нолипрел® форте 2 таб./сут.
- при недостижении целевых значений 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.

Протоколом программы была предусмотрена центральная рандомизация пациентов на две группы.

I группа – основная (ОГ) – в дополнение к назначению Нолипрела® или Нолипрела® форте пациенты должны были пройти обучение по программе "Школа здоровья" в течение 5 нед от момента включения.

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

В результате центральной рандомизации по городам во II группу (Нолипрел® без обучения) были включены города Ярославль, Иркутск, Краснодар, Тамбов, Ижевск, Екатеринбург, Омск, Мурманск и Казань.

Остальные города отнесены в ОГ (Нолипрел® + обучение). В этих городах 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 продолженного наблюдения (9 мес.) (рисунок 1). Период активного ведения пациентов включал не только лечение Нолипрелом®, но и одновременное обучение в течение 5 нед в ОГ.

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 Нолипрел®/Нолипрел® форте.

Все пациенты, завершившие период продолженного наблюдения, посещали врача для оценки эффективности и приверженности лечению Нолипрелом® в течение этого периода. Повторно оценивались сопутствующие ФР, уровень ФА и риск возникновения в течение 10 лет фатальных ССЗ по шкале SCORE.

Основные задачи исследования НОКТЮРН-2:

Оценить эффективность интегрирования современной АГТ с образовательными школами с целью снижения суммарного сердечно-сосудистого риска.

Оценить вклад образовательных школ в снижение суммарного риска.

Проанализировать эффективность применения препарата Нолипрел® и Нолипрел® форте через 12 и 48 нед лечения у пациентов с неконтролируемой АГ на предшествующей терапии.

Критериями эффективности лечения являлись:

- нормализация АД (САД < 140 мм рт. ст., ДАД < 90 мм рт. ст.)
- снижение САД на ≥ 20 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем
- снижение ДАД на ≥ 10% по сравнению с исходным уровнем.

Оценить динамику снижения риска развития фатальных ССЗ в течение 10 лет у пациентов с неконтролируемой АГ.

Оценить приверженность терапии Нолипрелом® и Нолипрелом® форте при завершении программы (через 1 год после начала лечения) у пациентов с неконтролируемой АГ, прошедших 5-недельный курс обучения.

Оценить вклад электронной версии SCORE в улучшение приверженности пациентов рекомендациям врачей и снижению суммарного сердечно-сосудистоого риска.

В настоящее время исследование НОКТЮРН-2 завершено, данные анализируются и будут представлены в последующих публикациях.

Литература

1. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5-9.
2. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Второй пересмотр. Кардиоваск тер профил 2008; 3(3) ч.1: 105-20.
3. 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. РКЖ 2006; 4: 45-50.
4. Небиеридзе Д.В., Жуковский Г.С., Бритов А.Н. Мягкая артериальная ипертония: гетерогенность и необходимость дифференцированной профилактики. Кардиология 1996; 3: 63-7.
5. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России. Качеств клин практ 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: 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.

Поступила 11/06-2009