

Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией под влиянием антигипертензивной терапии

С.А.Шальнова, С.Ю.Марцевич, А.Д.Деев, Н.П.Кутишенко, Р.Г.Оганов от имени участников исследования программы ПРОЛОГ

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва, Россия

PROLOG Study: decreasing cardiovascular disease risk in hypertensive patients by antihypertensive therapy

S.A. Shalnova, S.Yu. Martsevich, A.D. Deev, N.P. Kutishenko, R.G. Oganov; on behalf of the PROLOG

Study Working Group. State Research Center for Preventive Medicine, Moscow

Цель. Доказать преимущества длительной, контролируемой терапии артериальной гипертонии (АГ) в сравнении с обычным стандартным лечением, назначаемым в реальной клинической практике больным мягкой и умеренной АГ (МАГ и УАГ).

Материал и методы. Исследование было многоцентровым, рандомизированным, сравнительным, проспективным и проводилось в двух параллельных группах пациентов с МАГ и УАГ. Одна группа пациентов (группа вмешательства) получала строго регламентированную ступенчатую терапию АГ, основанную на ингибиторе ангиотензин-превращающего фермента – спираприле, а другая (контрольная группа) продолжала прием обычной стандартной антигипертензивной терапии, назначенной врачом поликлиники или другого лечебного учреждения. Длительность исследования – 1 год.

Результаты. Всего в исследование ПРОЛОГ были включены 1742 больных, из них 854 вошли в основную группу, 888 – в контрольную. Полностью завершили исследование 1522 пациента. Мужчин было 651 (37,6%), женщин – 1081 (62,4%). В обеих группах отмечалось существенное снижение АД, однако во все сроки наблюдения различия между систолическим артериальным давлением (САД) и диастолическим АД (ДАД) в основной и контрольной группах были высокодостоверны.

Целевые величины АД – САД \leq 140 мм рт.ст., ДАД \leq 90 мм рт.ст. существенно чаще регистрировались у больных основной группы, чем контрольной - 69,4% vs 39,3% соответственно, через 3 месяца и 83,6% VS 66,9% соответственно через 12 месяцев лечения.

Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний отмечается в основной, и в контрольной группах. К концу исследования наблюдалось высоко достоверное различие между группами: снижение риска в группе активной терапии, основанной на спираприле, до 33%, 22% – в группе контроля.

Заключение. Более значительное снижение САД и ДАД и частое достижение целевых уровней АД в результате контролируемой ступенчатой терапии АГ в основной группе предполагает и лучшее влияние на прогноз жизни больных по сравнению с контрольной группой. Результаты исследования ПРОЛОГ продемонстрировали снижение сердечно-сосудистого риска в обеих группах, однако в группе ступенчатой терапии АГ, основанной на спираприле, это снижение было на 50% больше, чем в контрольной.

Ключевые слова: артериальная гипертония, риск, рандомизированное, клиническое исследование.

Aim. To prove the benefits of long-term controlled antihypertensive therapy in patients with mild to moderate arterial hypertension (MiAH, MoAH), comparing to standard treatment in real-world clinical settings.

Material and methods. The study was a multi-center, randomized, comparative, prospective clinical trial in two parallel groups of MiAH and MoAH patients. The first group (intervention group, IG) received strictly regulated, step-wise AH treatment, including ACE inhibitor spirapril. The second group (control group, CG) continued standard antihypertensive treatment, administered earlier by the observing physician. The study lasted up to one year.

Results. In total, PROLOG study included 1742 patients: 854 in IG, and 888 in CG. The follow-up was completed for 1522 participants. There were 651 males (37.6%), and 1081 females (62.4%). Blood pressure (BP) substantially decreased in both groups, but during the whole follow-up period, the inter-group differences in systolic and diastolic BP (SBP, DBP) were statistically significant. Target BP levels (SBP <140 mm Hg, DBP <90 mm Hg) were registered more often in IG: 69.4% vs 39.3% in CG after 3 months, and 83.6% vs 66.9%, respectively, after 12 months. By the end of the study, cardiovascular risk reduction was observed in both groups, but was more prominent in IG: 33% vs 22%, respectively.

Conclusion. More effective SBP and DBP decrease, as well as BP target level achievement, due to controlled step-wise AH treatment in IG implicated greater improvement in life prognosis, comparing to CG. PROLOG results demonstrated cardiovascular risk reduction for both groups, but in IG it was greater by 50% than in CG.

Key words: Arterial hypertension, risk, randomized clinical trial.

Введение.

Артериальная гипертония (АГ), будучи одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не только в России, но за рубежом, является важнейшим фактором, который существенно ухудшает прогноз жизни пациентов [1]. Результаты многих клинических исследований показали, что адекватное лечение АГ приводит к снижению риска осложнений и увеличению продолжительности жизни больных [2].

Полученные данные недвусмысленно свидетельствуют о том, то основным условием успешного влияния на исходы АГ является достижение так называемых «целевых уровней» АД, которые составляют для всех больных АГ <140/90 мм рт. ст., а для отдельных категорий и более низкие значения [3, 4]. Вместе с тем не секрет, что на практике значительная часть больных АГ либо не получает никакого лечения, либо использует неадекватную терапию и, соответственно, не достигает целевых уровней АД. Проблема эта не нова и трудна не только для России, но и для других стран. Однако различия в числе эффективно леченых больных АГ в разных странах сильно выражены. В России в настоящее время адекватную медикаментозную терапию АГ получает не более 7,5% мужчин и 17,5% женщин, т.е. 12% всех больных АГ [5]. В США этот показатель в 2000г составил 34% [3].

Проведение в России исследований, демонстрирующих возможность адекватного лечения АГ, использующих современные и доступные антигипертензивные препараты, назначаемые по ступенчатой схеме для достижения 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 – доказать преимущества длительной контролируемой терапии АГ в сравнении с обычным стандартным лечением, назначаемым в поликлинике пациентам с мягкой и умеренной АГ (МАГ и УАГ).

Материал и методы

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

Данная работа является многоцентровым, рандомизированным, сравнительным, проспективным исследованием в двух параллельных группах больных МАГ и УАГ. Одна группа пациентов (группа вмешательства) получала строго регламентированную ступенчатую терапию АГ, а другая (контрольная группа) продолжала прием обычной стандартной антигипертензивной терапии, назначенной врачом поликлиники или другого лечебного учреждения.

Критерии включения:

- амбулаторные больные, находящиеся на диспансерном учете в поликлинике, МСЧ или другом медицинском учреждении по причине АГ I-II степеней (МАГ и УАГ) согласно классификации ВНОК 2004;
- мужчины и женщины > 18 лет;
- систолическое АД (САД) \geq 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) \geq 90 мм рт.ст., зарегистрированные при двух последовательных визитах к врачу;
- отсутствие антигипертензивной терапии, нерегулярная антигипертензивная терапия или лечение неадекватными дозами по крайней мере в течение 4 недель до включения в исследование;

- регулярная антигипертензивная терапия (регулярный прием не более одного антигипертензивного препарата любой группы);
- наличие информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения служили:

- тяжелая АГ, 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 ИАПФ (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 АД;
- сердечная недостаточность любого функционального класса; (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)
- сахарный диабет I типа (СД-1), некомпенсированный СД II типа (СД-2);
- гемодинамически значимые пороки сердца;
- прием более одного антигипертензивного препарата (регулярная, комбинированная антигипертензивная терапия)
- нарушения ритма сердца, требующие постоянного приема любых антиаритмических препаратов (включая β -адреноблокаторы и антагонисты кальция в качестве антиаритмических препаратов);
- диагностированные нарушения функции печени и почек;
- известная повышенная чувствительность к препаратам из группы ИАПФ 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 (централизованно для всех центров по телефону): больные случайным образом определялись либо в основную, либо в контрольную группы. Больным,

рандомизированным в основную группу, назначался спираприл (Квадроприл® ПЛИВА, Хорватия) в дозе 6 мг. Больные, рандомизированные в контрольную группу, продолжали без какой-либо коррекции принимать антигипертензивную терапию, назначенную ранее в поликлинике или другом медицинском учреждении.

Контрольные визиты в обеих группах проводились через 3, 6, 9 и 12 месяцев после рандомизации. Лечение больных контрольной 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, (САД ≤ 140 мм рт.ст., и/или ДАД ≤ 90 мм рт.ст.): добавление гидрохлоротиазида, его доза могла титроваться от 12,5 до 25 мг в сутки на любом контрольном визите, а при недостаточном эффекте, и β -адреноблокатора (атенолола).

Статистическая обработка. Полученные результаты оценивали 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

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

Таблица 1

Характеристика двух групп больных после рандомизации

Показатель	Контрольная группа (n=888)	Основная группа (n=854)
Возраст (лет)	53,7 \pm 0,5	54,8* \pm 0,5
Отношение окружности талия/бедра	88,2 \pm 0,4	88,7 \pm 0,4
САД, мм рт.ст.	154,9 \pm 0,4	157,6* \pm 0,4
ДАД, мм рт.ст.	94,5 \pm 0,3	96,4* \pm 0,2
Частота сердечных сокращений в мин	72,8 \pm 0,2	72,4 \pm 0,3
Длительность АГ (лет)	8,2 \pm 0,3	9,0 \pm 0,3

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой (p<0,005).

Таблица 2

Данные о лечении больных до включения в исследование ПРОЛОГ

Лечение	Контрольная группа (n=888)	Основная группа (n=854)
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%)

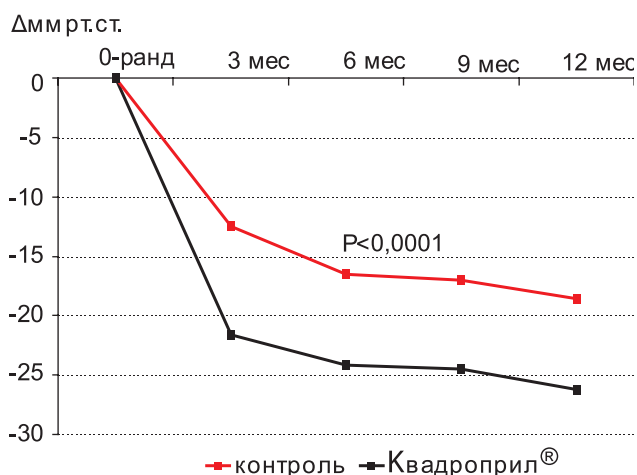


Рис. 1 Динамика САД под влиянием терапии

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

Из таблицы 2 следует, что примерно три четверти больных не получали никакого антигипертензивного лечения, либо лечились нерегулярно, либо в неадекватных дозах. На рисунках 1 и 2 представлена динамика САД и ДАД в процессе исследования. Следует отметить, что на всех визитах различия между этими показателями в основной и контрольной группах были высоко достоверны. Очевидно также, что эти отличия, появившиеся через 3 месяца после начала терапии, сохранялись в процессе дальнейшего лечения.

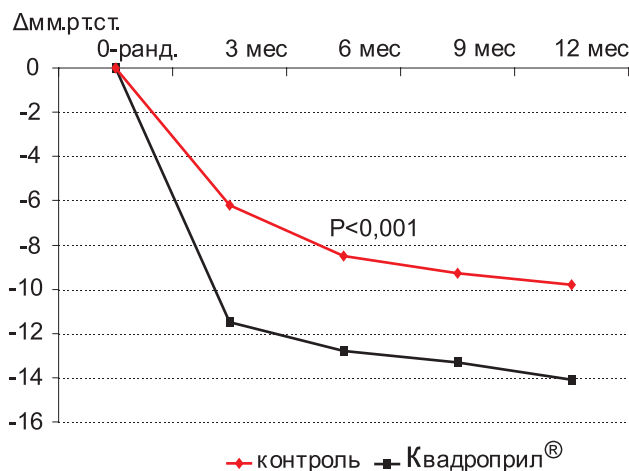


Рис. 2 Динамика ДАД в процессе лечения

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

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

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

Таблица 3

Частота использования комбинированной терапии в ходе исследования ПРОЛОГ

Терапия	Контрольная группа (n=888)		Основная группа (n=854)			
	Моно	Комбинированная	Моно	Комбинированная		
Время визита		2 преп.	3 и более	2 преп.	3 и более	
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

Одной из важнейших характеристик современного подхода к терапии в настоящее время является оценка риска смертности от ССЗ, демонстрируя таким образом эффективность лечения. В настоящем исследовании снижение риска ССЗ отмечается в обеих группах, как основной, так и контрольной, отражая уровень снижения АД. К концу исследования наблюдалось высоко достоверная разница между группами: снижение риска в группе активной терапии, основанной на Квадроприле® до 33% vs 22% в группе контроля (рисунок 3). Таким образом, в группе активного лечения было достигнуто в 1,5 раза более существенное снижение сердечно-сосудистого риска, чем в контрольной.

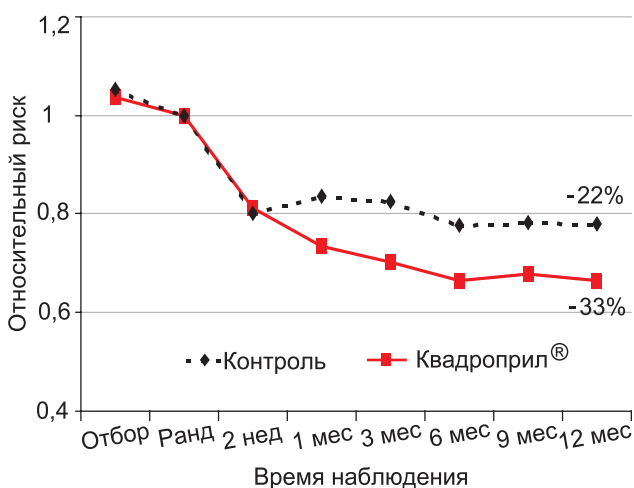


Рис. 3 Снижение риска смертности от ССЗ под влиянием антигипертензивной терапии

Обсуждение

Исследование ПРОЛОГ — первое, рандомизированное и контролируемое, многоцентровое исследование в России, основной целью которого было сравнение возможности и эффективности контролируемой терапии АГ с лечением АГ, обычно получаемым больными в амбулаторной практике.

Важно и то, что в исследовании ПРОЛОГ использовались хорошо известные в России, удобные в применении и доступные лекарственные препараты. Это касается в первую очередь основного препарата — спираприла (Квадроприла®), который с успехом используется в реальной клинической практике [6]. Очевидными преимуществами спираприла служат двойной сбалансированный путь выведения (почки/печень — 50/50), максимальный

период полувыведения среди современных антигипертензивных препаратов (до 40 часов), доказанная возможность его назначения 1 раз в сутки — крайне важное условие при длительной терапии и отсутствие, как правило, необходимости титрования дозы. Выбор ИАПФ как начального препарата в ступенчатой терапии был обусловлен в первую очередь установившейся практикой лечения АГ в России: в отличие от многих других в стране обычно начинают лечение этого заболевания именно с препаратов этой группы. Результаты исследования ПРОЛОГ четко показали, что контролируемая терапия, имеющая основной целью достижение целевых уровней АД, имеет неоспоримые преимущества перед той, 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 этом исследовании, были бы значительно больше. Следует отметить, что данное исследование проводилось в основном врачами общей практики, что позволяет утверждать, что контролируемая терапия возможна и в условиях реальной клинической работы, подтверждает то обстоятельство, что контрольная 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 проводилось исследование, 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 регулярное посещение врача поддерживает приверженность лечению у больных АГ. Таким образом, достигнутый в основной и контрольной группах результат может рассматриваться как пример серьезного успеха в лечении АГ.

Можно ожидать, что достигнутый в основной группе высокий процент стойкого снижения АД до целевых значений при более длительном лечении приведет к существенному уменьшению числа осложнений этого заболевания, в первую очередь мозговых инсультов, т.к. на сегодня бесспорно, что именно достижение целевых цифр АД является залогом успеш-

ного влияния проводимой терапии на прогноз жизни больных [7]. Это четко демонстрируют результаты настоящего исследования, в котором снижение риска сердечно-сосудистой смертности в основной группе составило 33%.

Причем снижение риска произошло уже после первых трех месяцев лечения. К концу исследования в группе активной терапии, основанной на Квадроприле® , сердечно-сосудистый риск снизился на 50% по сравнению с контрольной.

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

Литература

1. Stokes J, Kannel W, Wolf P, et al. Blood pressure as a risk factor for cardio-vascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (Suppl. 1): 13-8.
2. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients. *Blood Pressure* 2001; 10: 62-73.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
6. 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; 10: 86-9.
7. 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; 362:1527-35.

Поступила 12/07-2005