

От идеи к клинической практике: первые результаты Российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА)

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

Мы выражаем глубокую благодарность всем соисследователям, принимавшим участие в исследовании РОСА: Арутюнову Г.П., Абросимову В.Н., Барбараш О.Л., Бартошу Л.Ф., Белялову Ф.И., Волковой Э.Г., Воронину И.М., Габинскому Я.Л., Галявичу А.С., Гапон Л.И., Гельцеру Б.И., Дембицкой А.Ф., Довгалевскому П.Я., Закировой А.Н., Ивлевой А.Я., Кательницкой Л.И., Космачевой Е.Д., Крюкову Н.Н., Лопатину Ю.М., Мартюшову С.И., Мордовину В.Ф., Нечаевой Г.И., Никитину Ю.П., Останиной О.Н., Уринскому М.Е., Фолину И.В., Фурменко Г.И., Хохлову А.Л., Хрусталеву О.А., Чумаковой Г.А., Шляхто Е.В., Щекотову В.В., Якушину С.С., а также всем врачам, участвовавшим в исследовании.
Национальный координатор исследования акад. РАМН, член-корр. РАН Юрий Никитич Беленков, главный исследователь Ирина Евгеньевна Чазова, ответственный исполнитель Людмила Геннадьевна Ратова.

Артериальная гипертония (АГ) – это самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ). Ее распространенность среди взрослого населения развитых стран составляет 15–20%, а у пожилых достигает 50%. По данным ГНИЦПМ МЗ РФ, в России в 1992–1999 гг. АГ имели 39,2% мужчин и 41,1% женщин. АГ обуславливает высокую общую и ССЗ смертность [1–3]. Так, у пациентов с АГ общая смертность выше в 2–5 раз, а смертность от ССЗ – в 2–3 раза выше, чем у людей, не страдающих АГ [4], в России доля смертности от ССЗ составляет 53,1% от общей. За последние десятилетия широкое применение антигипертензивных средств привело к значительному снижению ССЗ и смертности, однако их уровень все еще остается высоким. Это обусловлено тем, что среди больных АГ, получающих антигипертензивную терапию, эффективно лечатся, т.е. контролируют артериальное давление (АД) на уровне, не превышающем 140/90 мм рт. ст., только 17,5% женщин и 5,7% мужчин (по данным С.А.Шальной, 1999).

Чем же обусловлен столь низкий процент эффективно лечатся больных? Возможно ли достижение целевого уровня АД у большинства больных? На фоне какой терапии мы можем достигнуть целевого уровня АД и длительно его поддерживать? Эти и многие другие вопросы стоят сейчас перед врачами, учеными, обществом.

Ответить на это вопросы можно только при проведении крупномасштабных исследований с участием сотен и тысяч пациентов, однако такие проекты осуществлялись в странах Западной Европы, США, Канаде, и не исключено, что их результаты нельзя экстраполировать на Россию. Таким образом, проведение большого национального исследования, которое учитывает территориальные, экономические, социальные, демографические и другие особенности нашей страны, было, безусловно, необходимо.

Первым крупным многоцентровым исследованием в России стало исследование РОСА – Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления. Это исследование объединяет в себе два подхода к лечению больных АГ: 1) медицину, основанную на доказательствах, когда рекомендации по лечению той или иной болезни основываются на данных, полученных при проведении крупномасштабных клинических исследований и 2) личный опыт врача, его представления о тактике лечения больного АГ.

Цель исследования

Целью исследования РОСА стало сравнение эффективности, безопасности и влияния на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ двух тактик лечения: применения алгоритма ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов в группе интенсивного лечения и произвольной антигипертензивной терапии в группе стандартного лечения.

Задачи исследования:

- Изучить возможность достижения целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст.; у пациентов с сахарным диабетом (СД) <130/85 мм рт. ст.] и стабильность гипотензивного эффекта на фоне моно- и комбинированной гипотензивной терапии в течение 2 лет наблюдения у больных АГ.
- Оценить значение адекватной гипотензивной терапии, обеспечивающей целевой уровень АД, для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.
- Сравнить эффективность, безопасность и влияние на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений антигипертензивной терапии в группах интенсивного и стандартного лечения у больных АГ.

Критерии включения: возраст 35–75 лет; АГ по классификации ВНОК 2001 г. [5]; изолированная систолическая АГ (систолическое АД – САД>140 мм рт. ст.; диастолическое АД – ДАД<90 мм рт. ст.) по классификации ВНОК 2001 г. [5]; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании; высокая приверженность больного к лечению; для женщин детородного возраста – эффективная контрацепция.

Критерии исключения: вторичные формы АГ; инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью менее 6 мес до начала исследования; системные заболевания соединительной ткани; нарушение функции печени (уровни АЛТ и/или АСТ, в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы); нарушение функции почек (уровень креатинина >180 мкмоль/л; калия >5,5 ммоль/л); ишемическая болезнь сердца (ИБС), требующая обязательного назначения β-блокаторов; аллергическая реакция на любой из используемых в исследовании препаратов; недостаточность кровообращения; пароксизмальные формы нарушений ритма сердца; атриовентрикулярная блокада II–III стадии; СД типа 1 или инсулинозависимая форма СД типа 2; декомпенсация СД типа 2 (глюкоза >8,5 ммоль/л); изменения в формуле белой крови в настоящий момент или ранее;

необходимость регулярного использования кортикостероидных, противовоспалительных нестероидных препаратов, транквилизаторов и снотворных препаратов; неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность/лактация; онкологические заболевания в анамнезе; низкая (<75%) приверженность больного к проводимому лечению; неспособность больного понять суть исследования и принять участие в нем.

Возможные сопутствующие заболевания: СД типа 2 в фазе компенсации; метаболический синдром; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазу ремиссии, не требующие приема антацидных и обволакивающих препаратов; бронхолегочные заболевания вне обострения, не требующие постоянного приема гормональных и нестероидных препаратов; обструктивное апноэ во время сна; мочекаменная болезнь вне обострения, не требующая приема антибактериальных и уроантисептических препаратов; аденома предстательной железы I стадии.

Первичной конечной точкой в исследовании считалось достижение целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.; при наличии СД <130/85 мм рт. ст.).

Вторичными конечными точками являлись:

- Развитие сердечно-сосудистых осложнений АГ:
 - ОНМК;
 - острый инфаркт миокарда (ОИМ);
 - сердечная недостаточность;
 - почечная недостаточность.
- Любые состояния, требующие немедленной госпитализации, связанные как с основным заболеванием, так и с выявлением скрытых сопутствующих заболеваний.
- Смерть больного.

В исследовании РОСА приняло участие 32 центра из 30 городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Архангельска, Калининграда, Рязани, Кемерово, Пензы, Челябинска, Нижнего Новгорода, Волгограда, Самары, Тамбова, Екатеринбурга, Казани, Тюмени, Томска, Владивостока, Саратова, Уфы, Ростова-на-Дону, Краснодар, Новосибирска, Томска, Омска, Липецка, Московской области, Ярославля, Барнаула, Перми, Воронежа (рис. 1).

Дизайн исследования: исследование является национальным многоцентровым открытым последовательным проспективным.

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

Перед включением в исследование у всех больных собирали полный анамнез, проводили физикальное исследование, измеряли АД методом Короткова, после чего пациентам, предварительно соответствующим критериям включения и не имеющим критериев исключения, проводили биохимический (определение уровней калия, натрия, креатинина, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз) и общий анализы крови, ЭКГ в 12 отведениях и общий анализ мочи. В центрах, имеющих возможность проведения суточного мониторирования АД (СМАД), осуществляли данное исследование в течение 26 ч. Пациентов, соответствующих критериям включения, на основе случайного выбора разделяли на две равные группы, первая из которых (группа интенсивного лечения) в течение 4 нед получала терапию фиксированной дозой ретардной формы нифедипина (кордипин XL 40 мг, "КРКА", Словения). У больных, не достигших целевого уровня АД, к терапии последовательно присоединяли 20 мг эналаприла (энап 20 мг, "КРКА", Словения), 25 мг гидрохлортиазида (энап Н и энап 10 мг, "КРКА", Словения) и 50 мг метопролола с интервалом в 4 нед. Таким образом, через 16 нед от начала лечения больные группы интенсивного лечения получали как монотерапию кордипином XL, так и разнокомпонентную комбинированную терапию. После достижения целевого уровня АД, больные продолжали то лечение, на котором оно было достигнуто. В случае выявления ускользания гипотензивного эффекта терапии к лечению последовательно добавляли указанные препараты. Вторая группа больных (группа стандартного лечения) продолжила лечение гипотензивными препаратами, назначенными в поликлинике (рис. 2). На повторных визитах, через 4, 8, 12, 16, 24, 52, 64, 76, 88, 104 нед от начала лечения контролировали АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали жалобы пациентов, отмечали побочные эффекты, если таковые имелись. Контрольные исследования анализов крови, мочи и ЭКГ проводили через 12, 16 и 52 и 104 нед терапии.

За критерий эффективности антигипертензивной терапии принимали снижение на 10% или на 10 мм рт. ст. и более для ДАД клинического (кл.), и на 15 мм рт. ст. для САДкл. по сравнению с исходным уровнем. За целевой уровень АДкл. на фоне терапии принимали достижение АД<140/90 мм рт. ст. для всех категорий пациентов, за исключением больных СД, у которых целевым считали снижение АД до 130/85 мм рт. ст. и ниже [5]. При проведении СМАД критерием эффективности терапии считали снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт. ст. и более и САД на 10 мм рт. ст. и более от исходного (Thompson, 1992; Rodgers, 1996), а в качестве целевого АД принимали уровень 135/85 мм рт. ст. для дневных и 120/70 мм рт. ст. для ночных часов [5].

Статистический анализ проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistika 5.5, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. При проведении анализа исходных данных и оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный и непарный t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm \text{std}$, а при описании количественных величин указывался их доверительный интервал (ДИ).

Таблица 1. Характеристика больных в исследовании РОСА

Показатель	Группа (M±std)	
	А	В
Общее число пациентов	1050	939
Совершили все визиты/выбыли	944/106	825/114
Возраст, лет	54,6±9,3	53,9±9,1
Длительность АГ, лет	9,7±7,8	9,3±7,1
ИМТ, кг/м ²	28,7±4,4	28,0±4,0
САД, мм рт. ст.	164,9±12,3	163,2±13,6
ДАД, мм рт. ст.	97,7±7,8	97,6±7,6
ЧСС, уд/мин	71,0±7,7	72,2±8,4
Пол (муж/жен), %	38,0/62,0	40,0/60,0
Курят (мужчины), %	15,0(84,7)	16,4(87,0)
Длительность курения, лет	21,1±9,8	22,1±10,1
Употребляют алкоголь, %	38,2	39,9
Имеют опыт лечения, %	77,8	74,9
Имеют сопутствующие заболевания, %	61,8	56,5
1-я степень АГ, %	25,2	32,7
2-я степень АГ, %	60,8	53,0
3-я степень АГ, %	14,0	14,3

Таблица 2. Причины выхода из исследования РОСА

Причина	Группа А		Группа В	
	n	%	n	%
Всего выбыло	106	10,1	114	12,1**
Отказ от лечения	47	4,5	56	6,0
Отказ от лечения из-за нежелательных явлений	54	5,1	37	3,9
Достижение вторичной конечной точки, в том числе	5	0,5	21	2,2**
ОИМ	3	0,3	6	0,6*
ОНМК	1	0,1	5	0,5*
ОНМК и ОИМ			1	0,1
Тяжелый гипертонический криз с госпитализацией			7	0,8**
Сердечно-сосудистая смертность			1	0,1
Смертность от других причин	1	0,1	1	0,1

Рис. 1. География исследования РОСА.



Рис. 2. Дизайн исследования РОСА.

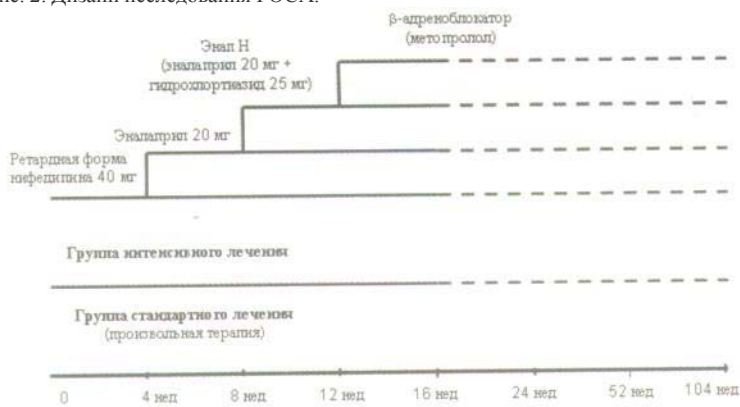


Рис. 3. Предшествующая терапия.

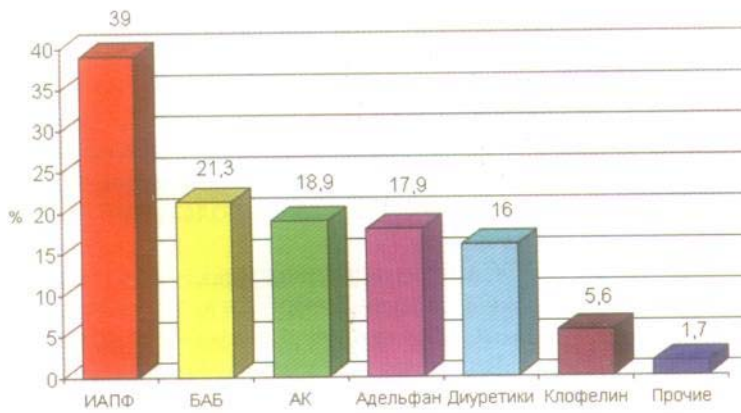


Рис. 4. Распределение больных по количеству применяемых одновременно препаратов.



Рис. 5. Распределение больных группы А по количеству применяемых одновременно препаратов к 52-й неделе лечения.

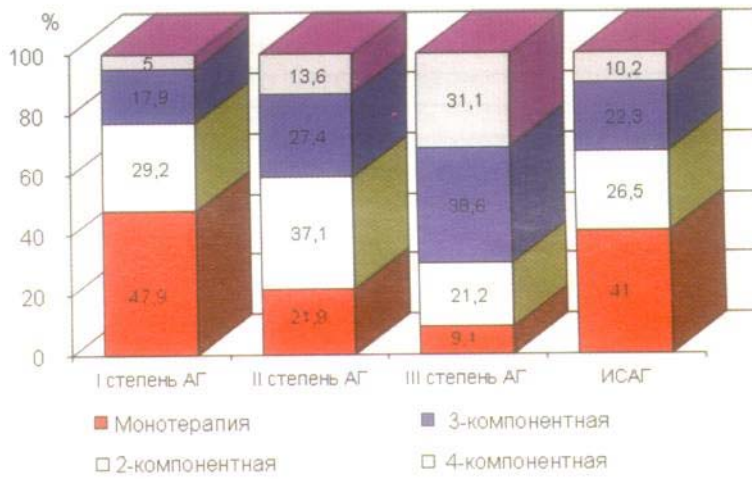


Рис. 6. Распределение больных группы В по количеству применяемых одновременно препаратов к 52-й неделе лечения.

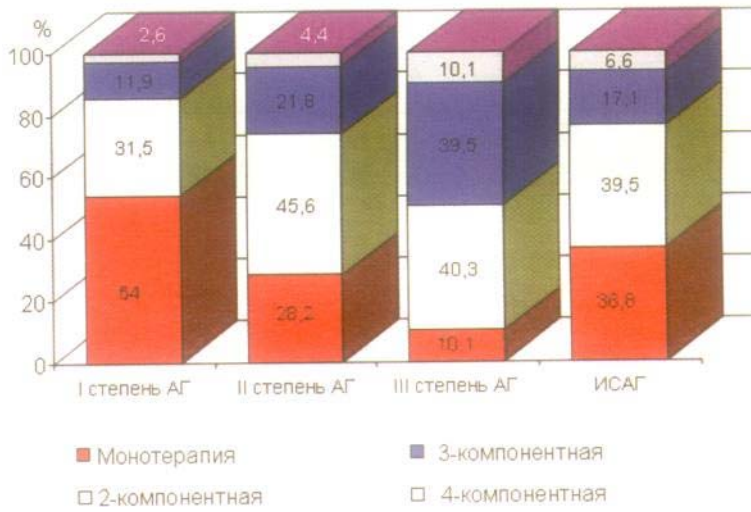


Рис. 7. Монотерапия в группе В.

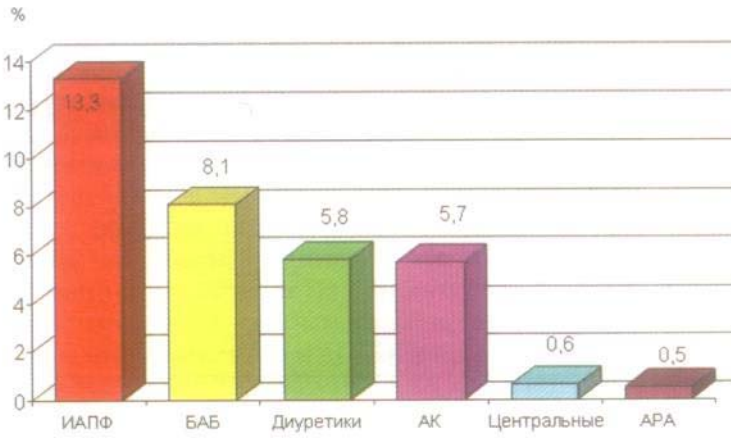


Рис. 8. Двухкомпонентная терапия в группе В.

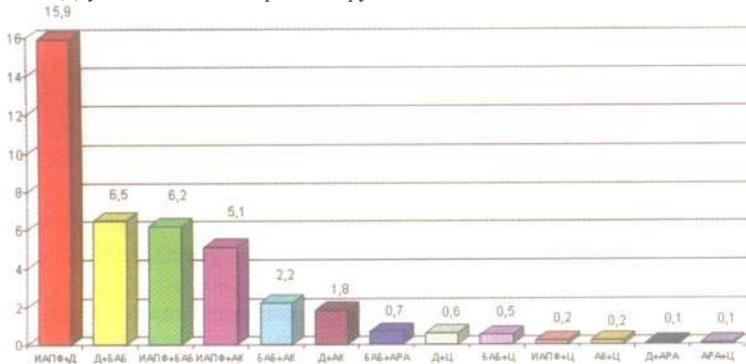


Рис. 9. Трехкомпонентная терапия в группе В.

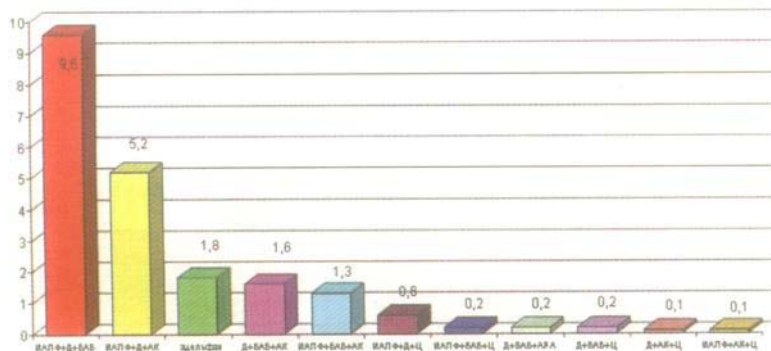
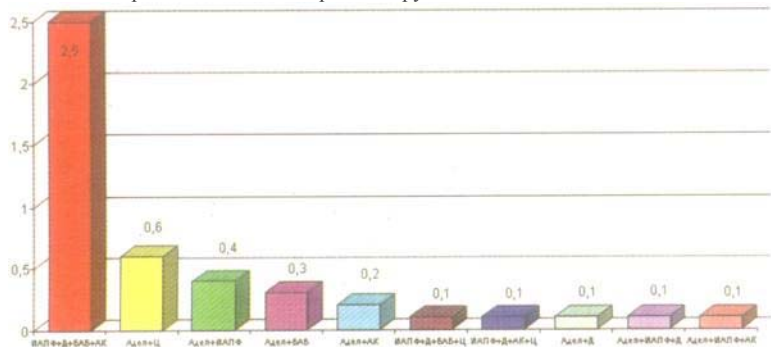


Рис. 10. Четырехкомпонентная терапия в группе В.



Характеристика больных

Всего в исследование включены 2373 пациента с АГ, которых затем рандомизировали на две группы. За 1 год было потеряно 384 (16,2%) пациента, из оставшихся больных полностью завершили исследование 1769 (74,5%) и выбыли из исследования 220 (9,3%) больных. В группе интенсивного лечения (группа А) осталось 1050 и в группе произвольной антигипертензивной терапии (группа В) – 939 пациентов.

В исследование вошли 39,0% мужчин и 61,0% женщин; средний возраст на момент включения составил $54,2 \pm 9,2$ года (ДИ 53,8–54,6 года); средняя длительность АГ $9,5 \pm 7,5$ года (ДИ 9,2–9,8 года). По уровню АД АГ 1-й степени была у 28,8%, 2-й степени – у 57,1% и 3-й степени – у 14,1% больных; ИСАГ – у 13,6% больных. Среднее по группе АДкл. составило $164,0 \pm 13,1/97,6 \pm 7,7$ мм рт. ст. (ДИ 163,5–164,5/97,2–98 мм рт. ст.), ЧСС – $71,6 \pm 8,1$ (ДИ 73,2–72) уд/мин. Индекс массы тела (ИМТ) составил $28,4 \pm 4,2$ г/м², при этом нормальная масса тела была только у 19,7% больных, избыточная масса тела – у 50,2% и ожирение – у 30,1% больных.

Курили 18,2% больных, из них 87,8% мужчин, в среднем по 12,6±6 (2–35) сигарет в день; длительность курения 21,7±10 (1–50) лет. Алкоголь употребляли 39% человек, из них пиво – 17,6%, вино – 31,1%, водку – 25,5% и более 2 видов спиртных напитков – 25,8% больных.

Ранее лечились по поводу АГ 76,4% пациентов, из них ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) принимали 39%; β-адреноблокаторы – 21,3%; антагонисты кальция – 18,9%; адепфан и комбинированные препараты с раувольфией – 17,9%; диуретики – 16%; клофелин – 5,6% и остальные препараты – 1,7% больных (рис. 3).

Сопутствующие заболевания имелись у 59,3% пациентов. ИБС имелась у 23,2%, другие ССЗ – у 6,6%; СД типа 2 – у 12,0%; заболевания щитовидной железы – у 5,1%; заболевания почек – у 14,2%; дисциркуляторная энцефалопатия – у 8%; заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 36,9%; заболевания легких – у 14,9%; заболевания позвоночника и суставов – у 21,4%; ЛОР-патология – у 1,5%; заболевания глаз – у 1,1% и кожные заболевания – у 1,0% больных.

Осложнения АГ наблюдались у 8%, из них одно осложнение имели 84,3% больных (у 29,6% ОНМК, у 49,7% ОИМ и у 5,0% перемежающаяся хромота), более одного осложнения сразу было у 15,7% больных (ОИМ+ОНМК – 12,6%; перемежающаяся хромота + ОИМ у 3,1%).

Результаты

Обе группы были исходно сопоставимы по числу включенных больных, возрасту, полу, длительности АГ, показателям АД, ЧСС и другим параметрам (табл. 1).

В группе интенсивного лечения исходно АДкл. составило $164,9 \pm 12,3/97,7 \pm 7,8$ (130–220/60,0–136,7) мм рт. ст.; ЧСС – $71,0 \pm 7,7$ (50–98,7) уд/мин. Через 4 нед терапии кордипином XL в целом по группе произошло снижение АДкл. до $149,2 \pm 13,3/90,5 \pm 7,7$ мм рт. ст. ($\Delta \text{АД}_{0-4} -15,7 \pm 11,8/$

$-7,2 \pm 7,1$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$) и прирост ЧСС до $73,4 \pm 6,8$ уд/мин ($\Delta \text{ЧСС}_{0-4} 2,4 \pm 6,5$ уд/мин; $p < 0,0001$). На фоне монотерапии кордипином XL в дозе 40 мг в сутки целевого уровня АД достигли 27,9% больных. Эти пациенты продолжили лечение кордипином XL. Остальные пациенты были переведены на комбинированную терапию, им был добавлен энап в дозе 20 мг/сут.

Через 8 нед терапии АДкл. составило $139,5 \pm 11,9/85,9 \pm 7,5$ мм рт. ст. ($\Delta \text{АД}_{4-8} = -9,7 \pm 9,5/-4,6 \pm 6,3$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$); ЧСС $72,4 \pm 6,0$ уд/мин ($\Delta \text{ЧСС}_{4-8} -1,0 \pm 5,4$ уд/мин; $p < 0,0001$). Присоединение к проводимому лечению энапа в дозе 20 мг/сут позволило увеличить число больных, достигших целевого уровня АД до 61,8%. Тем пациентам, которые не достигли целевого уровня АД, к двухкомпонентной терапии был добавлен гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут.

На 12-й неделе лечения АДкл. снизилось до $133,2 \pm 9,5/82,7 \pm 6,3$ мм рт. ст. ($\Delta \text{АД}_{8-12} = -6,3 \pm 8,1/-3,2 \pm 5,4$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$); ЧСС составила $72,0 \pm 5,8$ уд/мин ($\Delta \text{ЧСС}_{8-12} = -0,4 \pm 4,6$ уд/мин; $p = 0,005$). Однако даже 3-компонентная терапия не позволила добиться достижения целевого АД у 13,6% больных, которым в итоге был добавлен метопролол.

Через 16 нед лечения закончилась фаза подбора терапии. За это время АД снизилось с $164,9 \pm 12,3/97,7 \pm 7,8$ мм рт. ст. до $130,3 \pm 7,9/81,3 \pm 5,4$ мм рт. ст., при этом от 12-й к 16-й неделе лечения снижение АД составило $\Delta \text{АД}_{12-16}$

$-2,9 \pm 6,3/-1,4 \pm 4,6$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$; ЧСС $71,1 \pm 5,9$ уд/мин ($\Delta \text{ЧСС}_{12-16} -0,9 \pm 4,8$ уд/мин; $p < 0,0001$). На этом визите целевого

уровня АД достигли 95% пациентов.

По окончании фазы подбора терапии монотерапию кордипином XL получали 27,2%; применение двух препаратов одновременно потребовалось у 34,2%, трех – у 25,4% и четырех – у 13,2% больных (рис. 4).

В дальнейшем антигипертензивная терапия у больных группы А усиливалась только в случае ускользания гипотензивного эффекта. Через 24 нед терапии антигипертензивный эффект оставался стабильным как по САД, так и по ДАД. АДкл. составило $130,0 \pm 8,1/81,0 \pm 5,7$ мм рт. ст. (Δ САД₁₆₋₂₄ $-0,3 \pm 6,2$ мм рт. ст.; $p=0,09$ и Δ ДАД₁₆₋₂₄ $-0,3 \pm 4,4$ мм рт. ст.; $p=0,003$); ЧСС $70,8 \pm 5,7$ уд/мин (Δ ЧСС₁₆₋₂₄ $-0,3 \pm 6,2$ уд/мин; $p=0,05$).

От 24-й до 52-й недели терапии ускользания антигипертензивного эффекта также не отмечено. К окончанию исследования АДкл. составило $129,5 \pm 7,7/80,9 \pm 5,4$ мм рт. ст. (Δ САД₂₄₋₅₂ $-0,5 \pm 6,2$ мм рт. ст.; $p=0,01$ и Δ ДАД₂₄₋₅₂ $-0,1 \pm 4,5$ мм рт. ст.; p – недостоверно); ЧСС $70,8 \pm 5,9$ уд/мин (Δ ЧСС₂₄₋₅₂ $=0,0 \pm 4,4$ уд/мин; p – недостоверно).

При оценке влияния 52 нед лечения в группе интенсивного лечения произошло снижение САД с $164,9 \pm 12,3$ до $129,5 \pm 7,7$ (Δ САД₀₋₅₂ $-35,4 \pm 12,4$ мм рт. ст.; $p<0,0001$) и ДАД с $97,7 \pm 7,8$ до $80,9 \pm 5,4$ (Δ ДАД₀₋₅₂ $-16,8 \pm 8,4$ мм рт. ст.; $p<0,0001$). Положительным моментом являлось отсутствие динамики ЧСС (Δ ЧСС₀₋₅₂ $-0,2 \pm 8,3$ уд/мин; $p=0,6$). За 52 нед терапии ускользание гипотензивного эффекта отмечено лишь у 4% больных.

Из 1050 пациентов по разным причинам выбыли 106 человек, из которых 65 – после визита 2. К моменту прекращения участия в исследовании целевого уровня АД достигли **72,3%** больных.

Полностью завершили исследование 944 пациента, из которых на терапии кордипином XL остались 252 (26,7%) пациента; на терапии кордипином XL + энапом – 310 (32,8%) пациентов; на терапии кордипином XL + энапом + гидрохлортиазидом – 251 (26,6%) пациент и на терапии кордипином XL + энапом + гидрохлортиазидом + метапрололом – 131 (13,9%) пациентов (рис. 5).

На фоне проводимого лечения целевого уровня АД ($140/90$ мм рт. ст. и ниже) через 52 нед лечения по САД и ДАД достигли и сохранили 97,6% больных, в том числе по САД – 97,6% и по ДАД – 99,2% больных.

Среди больных СД целевого уровня АД ($130/85$ мм рт. ст. и ниже) по САД и ДАД достигли **32,2%** больных, что соответствует результатам, полученным в крупных международных исследованиях.

В группе произвольной антигипертензивной терапии АДкл. исходно составило $163,2 \pm 13,6/97,6 \pm 7,6$ ($120-260/70-140$) мм рт. ст.; ЧСС $72,2 \pm 8,4$ ($45-120$) уд/мин. В течение первых 4 нед лечения в целом по группе произошло снижение АДкл. до $148,7 \pm 14,9/90,9 \pm 8,5$ мм рт. ст. (Δ АД₀₋₄ $-14,5 \pm 11,4/-6,7 \pm 7,1$ мм рт. ст.; $p<0,0001$) и уменьшение ЧСС до $70,0 \pm 7,0$ уд/мин (Δ ЧСС₀₋₄ $-2,2 \pm 7,3$ уд/мин; $p<0,0001$).

Через 8 нед терапии АДкл. составило $142,2 \pm 14,6/87,7 \pm 8,2$ мм рт. ст. (Δ АД₄₋₈ $=-6,5 \pm 9,6/-3,2 \pm 6,9$ мм рт. ст.; $p<0,0001$); ЧСС $69,0 \pm 6,9$ уд/мин (Δ ЧСС₄₋₈ $-1,0 \pm 5,0$ уд/мин; $p<0,0001$). Число больных, достигших целевого уровня АД, увеличилось до 43,4%.

С 8-й по 12-ю неделю лечения АД снизилось до $139,4 \pm 14,3/86,2 \pm 8,4$ мм рт. ст. (Δ АД₈₋₁₂ $-2,8 \pm 6,8/-1,5 \pm 4,9$ мм рт. ст.; $p<0,0001$); ЧСС составила $68,5 \pm 6,6$ уд/мин (Δ ЧСС₈₋₁₂ $-0,5 \pm 4,4$ уд/мин; $p<0,001$). Целевого уровня АД к этому визиту достигли у 51,8% больных.

За 16 нед лечения АД снизилось с $163,2 \pm 13,6/97,6 \pm 7,6$ мм рт. ст. до $137,9 \pm 13,3/85,6 \pm 8,2$ мм рт. ст., при этом снижение АДкл. составило: Δ АД₁₂₋₁₆ $-1,5 \pm 6,3/-0,6 \pm 4,6$ мм рт. ст.; $p=0,0001$; ЧСС $68,3 \pm 6,5$ уд/мин (Δ ЧСС₁₂₋₁₆ $-0,2 \pm 4,3$ уд/мин; p – недостоверно). На этом визите целевого уровня АД достигли 56,8% пациентов.

Через 16 нед лечения на монотерапии находились 34,4% пациентов; 2 препарата одновременно принимали 40,0%, 3 препарата – 21,0% и 4 препарата – 4,6% больных (см. рис. 4).

К 24-й неделе терапии также отмечено незначительное снижение как САД, так и ДАД. АДкл. составило $137,2 \pm 13,3/85,0 \pm 8,4$ мм рт. ст. (Δ АД₁₆₋₂₄ $-0,7 \pm 5,2/-0,6 \pm 3,9$ мм рт. ст.; $p<0,01$); ЧСС $68,6 \pm 6,4$ уд/мин (Δ ЧСС₁₆₋₂₄ $0,3 \pm 4,0$ уд/мин; $p=0,03$).

От 24-й до 52-й недели терапии произошел рост АД до $138,1 \pm 13,6/85,4 \pm 8,4$ мм рт. ст. (Δ АД₂₄₋₅₂ $0,9 \pm 4,3/0,4 \pm 3,0$ мм рт. ст.; $p<0,01$); ЧСС $68,7 \pm 6,5$ уд/мин (Δ ЧСС₂₄₋₅₂ $0,1 \pm 2,9$ уд/мин; p – недостоверно).

При оценке влияния 52 нед лечения в группе произвольной антигипертензивной терапии произошло снижение САД с $163,2 \pm 13,6$ до $138,1 \pm 13,6$ (Δ САД₀₋₅₂ $-25,1 \pm 15,4$ мм рт. ст.; $p<0,0001$) и ДАД с $97,6 \pm 7,6$ до $85,4 \pm 8,4$ (Δ ДАД₀₋₅₂ $-12,2 \pm 9,3$ мм рт. ст.; $p<0,0001$), ЧСС также уменьшилась с $72,2 \pm 8,4$ до $68,7 \pm 6,5$ (Δ ЧСС₀₋₅₂ $-3,5 \pm 9,1$ уд/мин; $p<0,0001$).

Из 939 пациентов по разным причинам выбыли 114 человек, 66 из которых после 2-го визита. К моменту прекращения участия в исследовании целевого уровня АД достигли 43,9% больных.

Полностью завершили исследование 825 пациентов. На фоне проводимого лечения целевого уровня АД через 52 нед лечения по САД и ДАД достигли и сохранили 57,6% больных, в том числе по САД у 59,4% и по ДАД у 67,6% больных. Среди больных СД целевого уровня АД ($130/85$ мм рт. ст. и ниже) по САД и ДАД достигли 22,0% больных.

При анализе терапии, проводившейся в группе произвольного лечения, к окончанию 52 нед наблюдения выявлено, что монотерапию получал 281 (34,1%) пациент;

2-компонентную терапию – 332 (40,2%) пациента; 3-компонентную терапию – 174 (21,1%) пациента и 4-компонентную терапию 38 (4,6%) пациентов (рис. 6). Монотерапию ИАПФ получали 13,3%; β -адреноблокаторами (БАБ) – 8,1%; диуретиками – 5,8%; антагонистами кальция (АК) – 5,7%; антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА) – 0,5% и препаратами центрального действия (Ц) – 0,6% (рис. 7). Комбинированная терапия была представлена в виде 34 комбинаций, состоящих из 2, 3 и 4 лекарственных средств. Фиксированные комбинации лекарственных средств получали 47 (5,7%) пациентов, из них аделфан, кристепин и трирезид – 30 (3,6%) пациентов; тенорик – 12 (1,5%); нолипрел – 3 (0,4%); логимакс – 1 (0,1%) и капозид – 1 (0,1%). Двухкомпонентная терапия представлена в виде 13 комбинаций, из которых чаще использовались комбинации ИАПФ + диуретика (15,9%); диуретика + БАБ (6,5%); ИАПФ + БАБ (6,2%); ИАПФ + АК (5,1%), что продемонстрировано на рис. 8. Трехкомпонентная терапия представлена в виде 11 комбинаций, из которых наиболее часто используемыми были (рис. 9): ИАПФ + диуретик + БАБ (9,6%) и ИАПФ + диуретик + АК (5,2%); 4-компонентная терапия представлена в виде 10 комбинаций, основными из которых были (рис. 10): ИАПФ + диуретик + БАБ + АК (2,5%) и аделфан (Адел) + другой препарат (1,8%). Рациональные комбинации лекарственных средств применялись в 89,5% случаев.

Исходно обе группы были сопоставимы по уровню АД, ЧСС, возрасту, полу, ИМТ и другим параметрам. Через 4 нед терапии уровень АД в обеих группах достоверно не различался, однако в группе А наблюдалось большее снижение САД ($p=0,04$) при одинаковом снижении ДАД. Необходимо учитывать, что в первые 4 нед лечения все больные группы А получали монотерапию, в то время как больные группы В получали комбинированную терапию в 38,2% случаев. В дальнейшем, когда больные группы А, не

достигшие целевого уровня АД, переводились на комбинированную терапию, уровень АД у них был достоверно ниже ($p < 0,001$). Это произошло в результате большего снижения среднего уровня как САД, так и ДАД (p от 0,04 до $< 0,0001$), однако необходимо отметить, что с 16-й по 24-ю неделю терапии степень снижения ДАД в обеих группах была сопоставимой.

За 52 нед терапии в группе интенсивного лечения произошло достоверно большее снижение АД, чем в группе произвольной терапии (Δ АД $-35,4 \pm 12,4 / -16,8 \pm 8,4$ мм рт. ст. против $-25,1 \pm 15,4 / -12,2 \pm 9,3$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$). Это привело к более частому достижению целевого уровня АД у пациентов группы интенсивного лечения (97,6% против 57,6%; $p < 0,0001$), в том числе и у больных СД (32,2% против 22,0%; $p < 0,05$). До настоящего времени было не ясно, можно ли достичь целевого уровня АД у российских пациентов, имеющих АГ. Исследование РОСА однозначно показало, что по "ответу" на антигипертензивную терапию больные в нашей стране не отличаются от больных, проживающих в других государствах, и при адекватном лечении также часто достигают целевого уровня АД. Низкий процент эффективно леченных больных в России, возможно, связан с их плохой осведомленностью об имеющемся заболевании; незнанием об осложнениях, которые могут развиваться; длительным сроком подбора антигипертензивной терапии; использованием нерациональных комбинаций лекарственных средств или увеличением дозы принимаемого препарата до максимально допустимой вместо присоединения к терапии другого лекарственного средства, а также с социально-экономическими причинами. Необходимо проводить большую организационно-просветительную работу среди врачей и пациентов, предлагать возможные схемы назначения антигипертензивных препаратов, которые при этом не обязательно должны быть новыми или дорогостоящими, так как даже давно известные лекарства при правильном алгоритме назначения позволяют добиться достижения целевого уровня АД и удерживать его, что и показало исследование РОСА.

К окончанию исследования по разным причинам из него выбыли 220 больных [106 (10,1%) из группы А и 114 (12,1%) из группы В; $p = 0,01$]. Среди выбывших больных отказались от продолжения лечения 4,5% в группе А против 6% в группе В; выбыли из-за развития нежелательных явлений 5,1% против 3,9% и достигли вторичной конечной точки 0,5% против 2,2% ($p = 0,01$). В группе произвольной антигипертензивной терапии достоверно чаще возникали: острый инфаркт миокарда (в 0,6% случаев против 0,3%; $p < 0,05$); острое нарушение мозгового кровообращения (в 0,6% случаев против 0,3%; $p < 0,05$); тяжелый гипертонический криз, потребовавший госпитализации (в 0,8% случаев против 0%; $p < 0,01$); также в группе В был 1 случай смерти от сердечно-сосудистых причин (табл. 2).

Заключение

1. При адекватной антигипертензивной терапии частота достижения целевого уровня АД у больных АГ в России соответствует результатам, полученным в крупных международных исследованиях.
2. У большинства больных АГ для достижения целевого уровня АД необходимо применение комбинированной антигипертензивной терапии, включающей в себя 2 препарата и более, что позволяет добиться большего гипотензивного эффекта, чем увеличение дозы принимаемого в виде монотерапии препарата до максимальной.
3. Применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств по сравнению с произвольно подбираемой антигипертензивной терапией позволяет больным достоверно чаще достигать целевого уровня АД (АД $< 140/90$ мм рт. ст.), при этом достигнутый гипотензивный эффект остается более стабильным. Пациенты с СД также чаще достигают более низкого (АД $< 130/85$ мм рт. ст.) целевого уровня АД.
4. Применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств не ведет к увеличению числа нежелательных явлений и не приводит к более частому прекращению приема гипотензивных препаратов по сравнению с произвольно подбираемой антигипертензивной терапией.
5. Адекватная антигипертензивная терапия, обеспечивающая более частое достижение целевого уровня АД, позволяет уменьшить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Варакин Ю.Я. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии (Методические рекомендации). М., 1997; с. 95.
2. The sixth of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NIH Publication No 98-1080. 1997.
3. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. 1998.
4. Multiple risk factor intervention trail research group. MRFIT: Risk factor.
5. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. ВНОК 2001 г. Артериал. гипертензия. Приложение, 2002.