

# Результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2: возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде, Е.И. Баранова, Р.С. Богачев, Н.И. Волкова, С.И. Дроздецкий, О.А. Кисляк, Н.А. Козиолова, И.Г. Колина, Ю.Н. Краснова, Ю.М. Лопатин, В.В. Максименко, С.В. Недогода, Е.И. Тарловская, Л.И. Тюкалова, Р.А. Хохлов, М.А. Фрейдлина, О.Н. Сербренникова

*от имени исследователей Российской научно-практической программы АРГУС-2*

Современные руководства по **артериальной гипертензии (АГ)** едины во мнении о том, что достижение целевого **артериального давления (АД)** служит основным условием улучшения прогноза при АГ, и что для этого необходима многокомпонентная **антигипертензивная терапия (АГТ)**. Результаты Российской научно-практической программы АРГУС (Улучшение выявления, оценки и лечения Артериальной Гипертензии У пациентов Старше 55 лет), которая проходила в 14 регионах Российской Федерации в 1999–2001 годах, показали, что АГ контролируется у крайне небольшого числа пациентов (3,8%). Признавали необходимость использовать тиазидные диуретики в терапии АГ 72,6% врачей, однако в действительности их назначали только в 40,5% случаев, что наряду с другими причинами могло внести существенный вклад в показатели контроля АГ.

Место **тиазидных диуретиков** как краеугольного камня АГТ в современных руководствах по АГ определяется тем, что они являются наиболее эффективными и дешевыми препаратами для лечения АГ, увеличивающими эффективность всех других классов антигипертензивных препаратов при использовании в комбинации. Низкие дозы диуретиков крайне редко приводят к дислипидемии и другим неблагоприятным метаболическим последствиям, которые несопоставимы с

улучшением клинических исходов. Безопасность и эффективность диуретиков в низких дозах у пациентов с сахарным диабетом доказана в многочисленных контролируемых исследованиях. Переносимость тиазидных диуретиков не отличается от переносимости других классов препаратов.

Ставя тиазидные диуретики на шаг впереди других антигипертензивных препаратов в лечении АГ, эксперты рекомендаций Объединенной национальной комиссии (ОНК VII) преследуют цель достигнуть 50% контроля АГ к 2010 г. Мониторинг эпидемиологической ситуации по АГ в США после выхода в свет рекомендаций ОНК VII показал рост информированности людей о наличии у них АГ в 2003–2004 годах до 66,5% по сравнению с 51,3% в 1999–2000 годах. Показатели контроля АГ возросли с 25 до 33,1%. Такие же тенденции были отмечены во всех группах: у людей с ожирением, у больных сахарным диабетом, у лиц старше 60 лет. Улучшение контроля АД американские эксперты связывают с ростом частоты назначения диуретиков как препаратов первого выбора для лечения АГ, расширением использования многокомпонентной АГТ и назначением соответствующих препаратов пациентам, имеющих показания для преимущественного выбора тех или иных лекарственных средств.

Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации характеризуется сохранением высоких показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Напряженная эпидемиологическая ситуация связана прежде всего с ростом распространенности АГ, которая среди населения в возрасте старше 15 лет составляет около 40%. В середине 1990-х годов распространенность АГ составляла 39,9% среди мужчин и 41,1% среди женщин. Как показали данные мониторинга в рамках Федеральной программы “Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации”, в 2003–2004 годах ситуация практически не изменилась: распространенность АГ составляет 36,2% у мужчин и 42% у женщин. Несмотря на то что увеличилась доля пациентов, получающих АГТ, эффективность лечения составляет лишь 12,9% у мужчин и 13,5% у женщин (в 2001 г. – 5,7 и 17,5%).

**Целью программы АРГУС-2** (Улучшение контроля Артериальной Гипертонии У лиц с высоким риском развития Сердечно-сосудистых осложнений) стало изучение преград адекватному лечению АГ, а также оценка возможности рационального использования диуретиков в группах больных с трудноконтролируемой АГ. Целью практического этапа программы АРГУС-2 стала демонстрация возможности улучшить контроль АГ путем рационального использования диуретиков (в виде монотерапии или в составе комбинированной АГТ) у больных с трудноконтролируемой АГ.

## **Материал и методы**

Эффективность и переносимость Арифона ретард (в монотерапии и в сочетании с другими препаратами для АГТ) для достижения целевого АД в группах больных высокого риска с анамнезом трудноконтролируемой АГ изучали в открытом несравнительном исследовании, проводившемся в 15 центрах 13 городов России.

В исследование включались больные АГ старше 18 лет, у которых предшествовавшая АГТ была недостаточно эффективной или плохо переносилась, при этом ранее не получавшие (или нерегулярно получавшие) тиазидные диуретики (в том числе в составе ком-

бинированных препаратов). Критерием включения служило также наличие хотя бы одного из следующих состояний:

- изолированной систолической АГ;
- сахарного диабета II типа;
- метаболического синдрома по критериям АТР III (Adult Treatment Panel);
- хронической нефропатии (концентрация креатинина в сыворотке у мужчин 133–220 мкмоль/л, у женщин 124–220 мкмоль/л и/или расчетная скорость клубочковой фильтрации 40–60 мл/мин и/или альбуминурия/протеинурия >300 мг/сут).

Критериями исключения служили:

- АД >180/110 мм рт. ст.;
- вторичная или злокачественная АГ;
- гипокалиемия <3,4 ммоль/л;
- подагра;
- инфаркт миокарда или инсульт, перенесенный в течение 6 мес до включения в исследование;
- сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA;
- концентрация креатинина в сыворотке >220 мкмоль/л;
- ортостатическая гипотония – снижение систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст. и более или диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. и более;
- анамнез непереносимости индапамида или других производных сульфонамидов;
- другая тяжелая сопутствующая патология;
- беременность или лактация.

Арифон ретард мог быть назначен как монотерапия, замена монотерапии, дополнение к недостаточно эффективной монотерапии, дополнение к недостаточно эффективной комбинированной терапии (не включавшей тиазидные диуретики) независимо от количества антигипертензивных препаратов. В ходе исследования разрешалась любая АГТ за исключением других тиазидных/тиазидоподобных диуретиков. АГТ могла быть изменена по усмотрению врача для достижения целевого АД, что отмечалось в индивидуальной регистрационной карте больного. Другие виды лечения (за исключением АГТ) были постоянными на протяжении исследования.

Длительность наблюдения составила 3 мес, в течение которых пациент посещал

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение
Мужчины/женщины (%)	452/986 (31,4/68,6)
Средний возраст, годы	57,3 ± 10,7
Рост, см	166,5 ± 8,7
Масса тела, кг	84,4 ± 14,4
Окружность талии, см	96,4 ± 12,2
Варианты АГ и ассоциированные состояния, n (%)	
изолированная систолическая АГ	477 (33,2)
сахарный диабет II типа	214 (14,9)
хроническая нефропатия	82 (5,7)
метаболический синдром	743 (51,8)
Риск сердечно-сосудистых осложнений, n (%)	
низкий	24 (1,7)
средний	206 (14,3)
высокий	542 (37,7)
очень высокий	666 (46,3)

врача 4 раза с интервалом 1 мес. Целевое АД было определено как <140/90 мм рт. ст. у всех пациентов и <130/80 мм рт. ст. при наличии сахарного диабета II типа или хронической нефропатии. В анализ включали данные больных, в отношении которых имелись результаты хотя бы одного последующего визита после хотя бы однократного приема Арифона ретард.

**Первичными критериями** оценки эффективности были изменение САД и ДАД в положении сидя по сравнению с визитом 1 и

частота достижения целевого АД через 12 нед приема Арифона ретард. **Вторичные критерии** оценки эффективности включали: изменение пульсового АД в положении сидя, изменение САД, ДАД и пульсового АД в положении сидя и достижение целевого АД в подгруппах больных с изолированной систолической АГ, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, хронической нефропатией.

## Результаты и обсуждение

В исследование были включены 1438 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет, 84% из которых имели высокий или очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1). Завершили исследование 1399 больных (97,3%). Распределение пациентов по характеру сопутствующей патологии (данные центра № 5 – Российский государственный медицинский университет, Москва) представлено на рис. 1.

Обращает на себя внимание тот факт, что при наличии трудноконтролируемой АГ у этих пациентов АГТ была явно неадекватной. Так, монотерапию получали 24% пациентов, что свидетельствует о неправильной тактике врача (рис. 2).

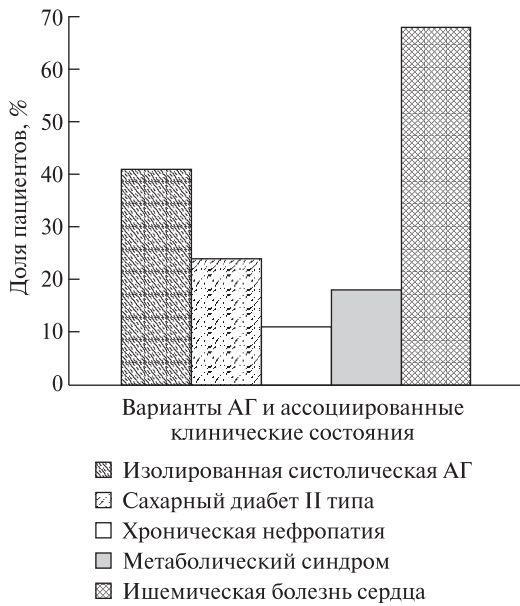
Арифон ретард на визите 1 был назначен:

- в качестве начальной монотерапии – 13,7% больных;
- как замена ранее неэффективной монотерапии – 6,8%;
- как дополнение к недостаточно эффективной монотерапии – 31,9%;

**Таблица 2.** Динамика АД в положении сидя

Показатели	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Число больных	1438	1421	1407	1399
САД, мм рт. ст.	158,8 ± 14,2	142,1 ± 14,1*	135,5 ± 11,7*	131,8 ± 9,7*
Δ, мм рт. ст.		-16,5 ± 12,6	-23,6 ± 13,5	-27,8 ± 13,5
Δ, %		-10,1 ± 7,6	-14,5 ± 7,8	-17,0 ± 7,5
ДАД, мм рт. ст.	93,4 ± 10,0	85,1 ± 9,4*	81,7 ± 8,4*	80,5 ± 6,9*
Δ, мм рт. ст.		-8,0 ± 8,8	-11,6 ± 9,4	-13,5 ± 9,6
Δ, %		-8,1 ± 9,0	-11,8 ± 9,3	-13,7 ± 9,3
Пульсовое АД, мм рт. ст.	65,6 ± 12,8	56,3 ± 8,1*	53,4 ± 10,1*	51,2 ± 8,7*
Δ, мм рт. ст.		-8,5 ± 11,5	-12,1 ± 12,4	-14,4 ± 12
Δ, %		-11,2 ± 21,7	-16,3 ± 20,8	-19,7 ± 19,6

\* Различие по сравнению с визитом 1 (Δ) достоверно, p < 0,001.



**Рис. 1.** Варианты АГ и ассоциированные клинические состояния у пациентов с трудноконтролируемой АГ (по данным центра № 5 – РГМУ, г. Москва).

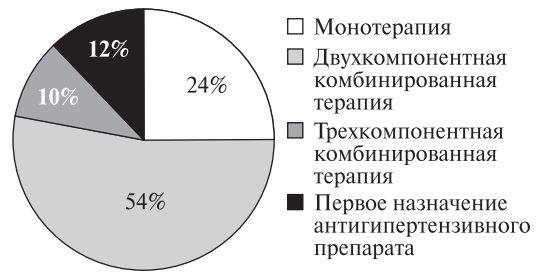
- как дополнение к недостаточно эффективной комбинированной терапии – 47,6%.

Среднее число антигипертензивных препаратов, назначенных на визите 1, составило  $2,4 \pm 0,9$  и не изменилось к концу исследования.

Через 1 мес лечения было отмечено достоверное снижение САД и ДАД в положении сидя (табл. 2). Целевого уровня АД достигли через 1 мес 29,9% пациентов, через 2 мес – 54,4%, через 3 мес – 84,5%. Наряду со снижением САД и ДАД отмечено достоверное снижение пульсового АД.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 96 пациентов (6,7%). Серьезных нежелательных явлений отмечено не было (рис. 3), а их частота не превышала 2,2%. Арифон ретард в связи с плохой переносимостью был отменен у 6 больных (0,4%). В остальных случаях выбытие из исследования не было связано с лечением.

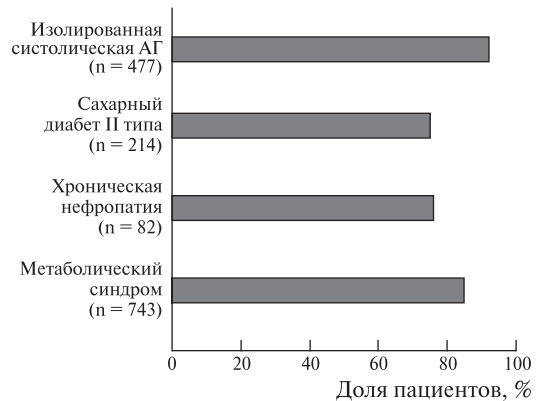
Оценка изменений лабораторных показателей и ЭКГ не являлась обязательной и выполнялась по усмотрению врача. Динамика биохимических показателей определялась у



**Рис. 2.** Исходная АГ у пациентов с трудноконтролируемой АГ (по данным центра № 5 – РГМУ, г. Москва).



**Рис. 3.** Частота нежелательных явлений при лечении Арифоном ретард.



**Рис. 4.** Доля в подгруппах пациентов, у которых было достигнуто целевое АД на фоне терапии с включением Арифона ретард.

743 пациентов, клинически значимых отклонений от нормы выявлено не было. Случаев гипокалиемии (<3,4 ммоль/л) также обнаружено не было.

Анализ динамики АД в подгруппах пациентов с трудноконтролируемой АГ при терапии Арифеном ретард также продемонстрировал существенное улучшение контроля АГ (рис. 4).

### **Изолированная систолическая АГ**

В подгруппу больных с изолированной систолической АГ были выделены 477 пациентов, средний возраст которых составил  $58,4 \pm 11,7$  года, 74,3% относились к группе высокого/очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Завершили исследование 468 пациентов (98,1%).

В качестве монотерапии Арифен ретард был назначен 22% больным, как замена недостаточно эффективной монотерапии – 4,0%, в дополнение к недостаточно эффективной монотерапии – 35,4%, в дополнение к недостаточно эффективной комбинированной терапии – 38,6%. Среднее количество назначенных для АГТ препаратов не изменилось за время исследования (2,2).

Уровень АД в положении сидя исходно составил в среднем  $156,5/82,1$  мм рт. ст. Через 1 мес после назначения Арифена ретард АД снизилось в среднем до  $140,8/82,2$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$  для САД), через 2 мес – до  $134,1/79,5$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$  для САД,  $p < 0,05$  для ДАД), через 3 мес – до  $130,4/77,9$  ( $p < 0,001$  для САД,  $p < 0,01$  для ДАД). Доля пациентов, достигших целевого АД, на визите 2 составила 68,1%, на визите 3 – 85,4%, на визите 4 – 91,9%.

### **Сахарный диабет II типа**

В данную подгруппу вошли 214 пациентов в возрасте  $59 \pm 7,6$  года; закончили исследование 208 пациентов (97,2%).

В качестве монотерапии Арифен ретард был назначен 1,5% пациентов, как замена недостаточно эффективной монотерапии – 3,4%, как дополнение к недостаточно эффективной монотерапии – 22,8%, как дополнение к недостаточно эффективной комбинированной терапии – 72,3%. Среднее число на-

значенных антигипертензивных препаратов на визите 1 составило 2,77, на визите 4 – 2,83.

Исходно АД в среднем равнялось  $160,2/94,3$  мм рт. ст. Через 1 мес после назначения Арифена ретард АД в среднем составляло  $142,6/85,8$  мм рт. ст., через 2 мес –  $135,1/81,5$  мм рт. ст., через 3 мес –  $130/80$  мм рт. ст. (все изменения достоверны по сравнению с исходным уровнем,  $p < 0,001$ ). Снижение АД в положении сидя не сопровождалось существенной ортостатической гипотензией. Целевое АД (<130/80 мм рт. ст.) было достигнуто через 1 мес у 32,7% пациентов, через 2 мес – у 60,7%, через 3 мес – у 74,8%. Существенной динамики метаболических показателей и характеристик функций почек на фоне лечения не произошло.

### **Хроническая нефропатия**

Хроническая нефропатия как критерий включения в исследование имела у 82 пациентов, все они закончили исследование.

Арифен ретард в качестве монотерапии был назначен 12,2% пациентов, как замена ранее неэффективной монотерапии – 9,8%, как дополнение к недостаточно эффективной монотерапии – 14,6%, как дополнение к недостаточно эффективной комбинированной терапии – 63,4%. Количество назначенных антигипертензивных препаратов на визите 1 равнялось в среднем 2,5, на заключительном визите – 2,7.

Исходный уровень АД составлял в среднем  $161/96$  мм рт. ст. Через 1 мес после назначения Арифена ретард уровень АД снизился до  $144/86,5$  мм рт. ст., через 2 мес – до  $139/83$  мм рт. ст., через 3 мес – до  $133,5/81,2$  мм рт. ст. (все изменения достоверны по сравнению с исходным уровнем,  $p < 0,001$ ). Частота достижения целевого АД (<130/80 мм рт. ст.) составила через 1 мес 32,9%, через 2 мес – 57,3%, через 3 мес – 75,6%.

### **Метаболический синдром**

Метаболический синдром как критерий включения в исследование отмечен у 745 пациентов (средний возраст  $57 \pm 10,3$  года). За время наблюдения выбыли 10 человек (1,3%).

Арифон ретард был рекомендован в качестве монотерапии 8% пациентов, вместо ранее неэффективной монотерапии — 8%, в дополнение к монотерапии — 31,5%, в дополнение к комбинированной терапии без диуретика — 52,5%. Количество антигипертензивных препаратов, назначенных на визите 1, составило 2,48, на заключительном визите — 2,53.

АД, исходно составлявшее в среднем 159,7/95 мм рт. ст., через 1 мес после назначения Арифона ретард снизилось до 143,3/86,4 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ), через 2 мес — до 136,2/82,8 мм рт. ст., через 3 мес — до 132,1/80,7 мм рт. ст. Частота достижения целевого АД на визите 2 составила 30%, на визите 3 — 72,7%, на визите 4 — 85,1%.

Таким образом, включение Арифона ретард в терапевтический режим позволило значительно улучшить контроль АД у пациентов с трудноконтролируемой АГ.

Данное исследование эффективности и переносимости Арифона ретард в монотерапии и в составе комбинированной АГТ практически стало моделированием ситуации, когда диуретик в амбулаторной практике назначается всем больным с трудноконтролируемой АГ, не имеющим противопоказаний для его применения.

Включение Арифона ретард в режим АГТ позволило достичь контроля АД у 84,5% пациентов в общей группе и значительно улучшить контроль АД в подгруппах, предопределенных для анализа (91,9% — в подгруппе с изолированной систолической АГ, 85,1% — с метаболическим синдромом, 74,8% — с сахарным диабетом, 75,6% — с хронической нефропатией).

О хорошей переносимости препарата и достигнутого уровня целевого АД свидетельствуют незначительная частота нежелательных явлений (6,7%) и низкий процент выбытия из исследования (2,7%, в том числе в связи с непереносимостью Арифона ретард — 0,4%).

Полученные данные о высокой антигипертензивной эффективности комбинированной терапии с использованием Арифона ретард перекликаются с результатами исследования NATIVE. В этом исследовании Арифон ретард назначался 2050 больным, у которых АГ не контролировалась монотерапией антагонистом кальция, ингибитором ангиотен-

зинпревращающего фермента, антагонистом рецепторов ангиотензина I или  $\beta$ -адреноблокатором. Независимо от того, какой класс антигипертензивных препаратов ранее был назначен, добавление к терапии диуретика позволило достичь целевого АД у 91% больных.

Таким образом, результаты исследования АРГУС-2 подтвердили, что включение низких доз тиазидных диуретиков в режим комбинированной терапии играет ключевую роль в достижении целевого АД.

## Рекомендуемая литература

Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Верещагин Г.Н. и др. Эффективность и переносимость индапамида ретард при лечении артериальной гипертонии у больных пожилого возраста (результаты многоцентрового открытого несравнительного исследования в рамках Российской научно-практической программы АРГУС) // Кардиология. 2002. № 7. С. 25–35.

Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертонии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2 // Кардиология. 2007. № 3. С. 38–47.

Мычка В.Б., Чазова И.Е. от имени исследователей. Российская доказательная медицина — программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 5. С. 46–50.

Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. Приложение. С. 20.

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. № 2. С. 3–7.

2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2003. V. 21. P. 1011–1053.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers diuretic: The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to

- Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. 2002. V. 288. P. 2981–2997.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure // *Hypertension*. 2003. V. 42. P. 1206–1252.
- Kostis J.B., Wilson A.C., Fredenberger R.S. et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes // *Amer. J. Cardiol*. 2005. V. 95. P. 29–35.
- Ong K.L., Cheung B.M.Y., Man Y.B. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004 // *Hypertension*. 2007. V. 49. P. 69–75.
- Sheikh U.E. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study // *Curr. Med. Res. Opin*. 2007. V. 24. Suppl. 4. P. S93.