

**Западно-Казахстанский
Государственный медицинский
университет им.М.Оспанова**

**Оценить эффективность
комбинированной терапии (бета-
блокатор+ингибитор апф) у
пациентов в возрасте 18-55 лет с I
и II степени АГ**

**Выполнила: Аликулова Г.Ж.
Проверила: Кошмаганбетова Г.К.**

Актуальность

- **Артериальная гипертензия** - хроническое стабильное повышение АД, при котором уровень систолического АД, равный или более 140 мм рт. ст., и (или) уровень диастолического АД, равный или более 90 мм.рт.ст. у людей, которые не получают антигипертензивных препаратов.
- Несмотря на значительные успехи в изучении этиопатогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), эта проблема все еще остается одной из самых актуальных в современной медицине. В развитых индустриальных странах почти у 30% взрослого населения отмечается повышенное систолическое (>160 мм рт. ст.) и/или диастолическое (> 95 мм рт.ст.) АД. В структуре заболеваемости АГ увеличился удельный вес лиц молодого возраста. Большая распространенность АГ и тяжелые осложнения, к которым она приводит, требуют дальнейшей разработки методов раннего выявления и профилактики этого заболевания. Решение этих проблем возможно при изучении АГ только на ранних стадиях развития, что имеет место у детей и лиц молодого возраста.
- В результате популяционных обследований установлено, что распространенность АГ у детей школьного возраста составляет 8-15%, однако остается дискуссионным вопрос о целесообразности проведения регулярной медикаментозной терапии.
- Особая актуальность проблемы раннего выявления АГ была сформулирована Комитетом экспертов ВОЗ в 1992 г. Было также отмечено, что в целом именно профилактика в детском и юношеском возрасте имеет первостепенное значение для улучшения состояния здоровья взрослого населения и увеличения продолжительности жизни.

Задачи

- Произвести литературный обзор .
- Определение групп пациентов генеральной совокупности для формирования выборки.
- Путем рандомизации распределить пациентов на 2 группы : получающие бета – блокатор+ингибитор апф и 2 группа получающие ингибитор апф

Дизайн

- РКИ: двойное слепое

Выборка

- Простая, случайная
- Исследование проводилось 5,6 поликлинике в городе Актобе
- Пациенты в возрасте 18-55 лет с АГ 1 степени были пронумерованы с 1 до 150, затем при помощи генераторы случайных чисел в компьютере были отобраны 90 пациентов.
- И создали 2 группы 1:1
- 1 группа принимала бета блокатор+ингибитор апф
- 2 группа принимала ингибитор апф

Критерии включения

- Пациенты в возрасте от 18 до 55 лет с АГ
- I и II степень АГ
- Пациенты которые не принимают бета блокаторы
- Пациенты которые не принимают комбинированные препараты
- Общий холестерин > 4,9 ммоль/л (190 мг/дЛ) и/или
- ИМТ >25

Критерий исключения

- Пациенты младше 18 и старше 55
- Беременные и кормящие
- Пациенты с онкологическими заболеваниями
- Злоупотребление алкоголем или наркотиками
- Пациенты с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью
- Пациенты с активными бронхоспастными расстройствами
- Классы сердечной недостаточности III и IV
- Сильная брадикардия (частота сердечных сокращений ниже 50 / мин), блок AV второй и третьей степени
- Пациенты с гиперчувствительностью к любому из исследуемых препаратов
- Пациенты, которые уже используют бета-блокаторы

Этические аспекты

- ✓ **Одобрено КЭ**
- ✓ **Информированное согласие с полным раскрытием всей необходимой информацией (на понятном языке, согласие написано на 2 языках – казахском и русском), крупный шрифт**
- ✓ **Имеют право отказаться на любой стадии исследования**
- ✓ **Действие в интересах пациента**
- ✓ **Полезность для пациента и общества**

Исследовательский вопрос

- Какова эффективность комбинированной терапии (бета – блокаторы+ингибитор апф) на снижение АД и снижение риска инфаркта и инсульта у пациентов в возрасте 18-55 лет с АГ I и II степени?

P- пациенты с АГ I и II степени в возрасте 18-55 лет

I- бета-блокатор+ингибитор апф

C- ингибитор апф

O- снижение АД

O₂- снижение риска инфаркта, инсульта

- **Addition of Propranolol in Resistant Arterial hypertension Treatment (APROPRIATE study): study protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial.**
- [Constantine GR¹](#), [Ranasinghe P²](#), [Weeratunga P³](#), [Weeraratne C²](#), [Galappathy P²](#), [Rajapakse S³](#), [Senarath U⁴](#), [Katulanda P³](#).
- **Author information**
- **Abstract**
- **BACKGROUND:**
- Resistant hypertension is defined as an uncontrolled blood pressure despite treatment at best-tolerated doses with at least three antihypertensive agents including a diuretic. It is an emerging public health problem. At present clinical trial data on management of resistant hypertension is limited. Management is largely based on observational studies and expert opinions. Propranolol is a nonselective beta blocker. Several studies have confirmed that propranolol has a significant hypotensive action, both when used alone and as an adjuvant therapy. At present there are no prospective, randomized, clinical studies evaluating the effectiveness of propranolol in patients with resistant hypertension. Therefore, we have designed a prospective randomized trial to evaluate the safety and efficacy of propranolol in patients with resistant hypertension.
- **METHODS/DESIGN:**
- The study will be conducted as a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for a period of 3 months. The study has been approved by the Ethics Review Committee of the Faculty of Medicine, University of Colombo. A total of 200 adults with resistant hypertension will be recruited for the study. They will be randomly assigned to the test and placebo groups on a 1:1 ratio. The test group will receive propranolol 40 mg three times a day and the control group will receive an identical placebo capsule. The study drugs will be double blinded to both investigators and subjects. The visits and the evaluations will be done as follows: screening (visit 0), 1 month (visit 1), 2 months (visit 2) and 3 months (visit 3). The primary outcomes of the study is to find a statistically significant difference between the fall in mean systolic and mean diastolic blood pressure measured by ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) from baseline between the two groups. Data will be analyzed using SPSS v16.
- **DISCUSSION:**
- To our knowledge this is one of the first randomized controlled trials evaluating the effects of propranolol in resistant hypertension. This study will provide the necessary groundwork for future large-scale, multicentered clinical trials. The result, positive or negative, should provide a step change in the evidence guiding current and future policies regarding treatment of resistant hypertension.
- **TRIAL REGISTRATION:**
- Sri Lanka Clinical Trials Registry, identifier: SLCTR/2016/002 . Registered on 27 January 2016; Study protocol version 2.1.

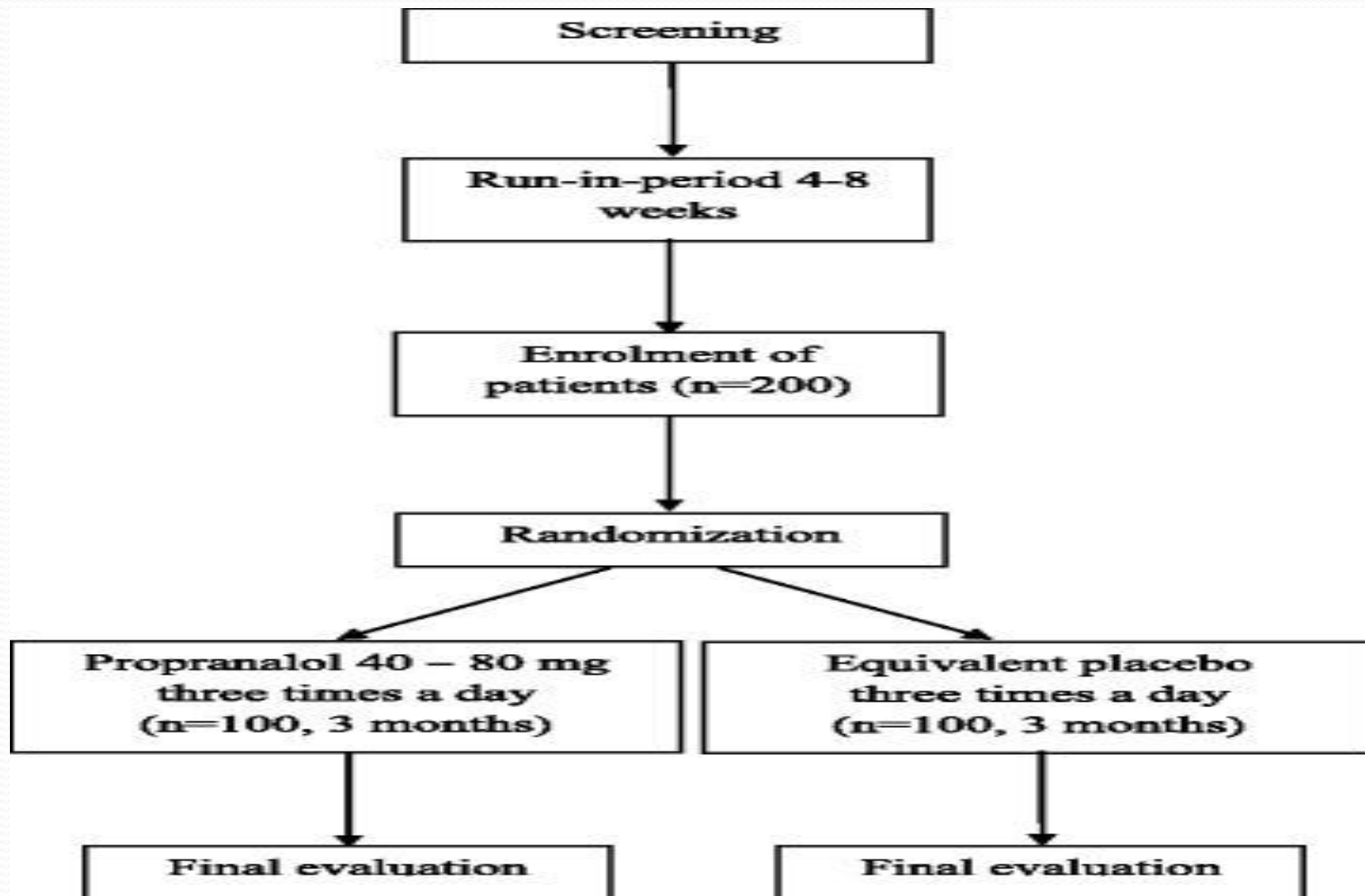
Цели по статье

- Первичная цель: исследование направлено на сравнение безопасности и эффективности пропранолола у пациентов с резистентной гипертензией при добавлении к комбинированной лекарственной комбинации (по меньшей мере три препарата), состоящей из диуретика и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АСЕИ) / рецептора ангиотензина-II блокатор (АРБ), центрально действующий препарат и блокатор альфа-блокаторов или кальциевых каналов.
- Вторичные цели: (1) описать социально-демографические и клинические характеристики пациентов с резистентной гипертензией на исходном уровне; (2) описать осложнения и ассоциации сердечно-сосудистых рисков пациентов с резистентной гипертензией на исходном уровне; (3) описать влияние введения пропранолола на сыворотке / мочевых электролитах и окислительном стрессе у пациентов с резистентной гипертензией и (4) оценить экскрецию натрия у пациентов с резистентной гипертензией на исходном уровне и после терапии пропранололом.

Выборка по статье

- Простая,случайная
- Исследование проводилось на базе клиники испытаний Шри-Ланки
- Рандомизация будет выполняться с использованием компьютерных таблиц распределения случайных чисел, созданных программным пакетом SPSS v16.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США), на основе распределения 1: 1 между группами. Пациентам будет присвоен номер набора, как только они предоставят информированное письменное согласие. Каждому номеру набора позже будет присвоен номер исследования с компьютерным номером с соответствующим номером набора лечения. Эти номера набора будут определять распределение для группы лечения или группы плацебо. Персонал, управляющий исследуемым препаратом, будет ослеплен группе лечения. Таблицы и списки распределения случайных чисел будут храниться в защищенных паролем файлах, доступных только в том случае, если считается, что не требуется блокировка.
- Изучаемые препараты дважды ослепляются как исследователями, так и субъектами. Производство наркотиков будет производиться компанией Astron Lanka (PVT) Ltd., Коломбо, Шри-Ланка, и они будут нести ответственность за маркировку капсул с кодовыми номерами.
- Лекарственным препаратом является капсула, содержащая пропранолол 40 мг в качестве активного ингредиента. Плацебо будет изготовлено с похожим внешним видом, формой, весом, вкусом и цветом, как капсула пропранолол 40 мг. Субъекты получают либо пропранолол 40 мг, либо идентичный плацебо, принимаемый три раза в день в течение 3 месяцев.

Способ формирования выборки



TIMEPOINT	Study Period					
	Enrolment	Allocation	Post-allocation			Close-out
	-60 to -1 day	0	1 month	2 months	3 months	4 months
ENROLMENT:						
Eligibility screen	X					
Informed consent	X					
Allocation		X				
INTERVENTIONS:						
<i>Propranolol</i>		X	X	X	X	
<i>Placebo</i>		X	X	X	X	
ASSESSMENTS:						
<i>Baseline demographics</i>		X				
Medical history taking		X	X	X	X	X
Side effects of therapy			X	X	X	X
Anthropometric measurements ¹		X	X	X	X	X
Physical examination ²		X	X	X	X	X
ABPM		X			X	X
Renal Function tests ³		X	X	X	X	X
Serum electrolytes ⁴		X	X	X	X	X
Urinary electrolytes ⁴		X			X	X
PRA & aldosterone level		X			X	X
Oxidative stress (nitric oxide levels)		X			X	X
Electrocardiogram		X	X		X	X

Этические аспекты по статье

- ✓ Исследование было одобрено Комитетом по обзору этики (ERC) медицинского факультета Университета Колумбо (ЕС / 15/152).
- ✓ Информированное согласие с полным раскрытием всей необходимой информацией на 3 языках, крупным шрифтом
- ✓ Никакие личные данные не будут собраны, и конфиденциальность будет соблюдаться во время процесса сбора данных.
- ✓ Изменение протокола исследования будет сообщено всем соответствующим сторонам, включая ERC.
- ✓ Имеют право отказаться на любой стадии исследования
- ✓ Действие в интересах пациента
- ✓ Полезность для пациента и общества

Исследовательский вопрос по статье

- Вопрос: На сколько эффективно добавление пропранолола к стандартной терапии для снижения АД у пациентов с резистентной АГ?
- Р – пациенты с резистентной АГ
- I – пропранолол+стандартная терапия
- С – плацебо+стандартная терапия
- О – снижение АД
- Т – исследование проводилось 3 мес.

Дизайн исследования по статье

- Исследование будет проводиться как рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование.

Критерии включения по статье:

- Оба пола в возрасте от 18 до 75 лет имеют право на участие в исследовании через скрининг, подтверждающий наличие резистентной гипертензии, как определено выше.

Критерии исключения по статье

- Пациенты с систолическим артериальным давлением более 220 мм рт.ст., требующие немедленной корректировки терапии
- Пациенты с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (острый или хронический) с частотой клубочковой фильтрации менее 30 мл / мин
- Пациенты с активными бронхоспастными расстройствами
- Классы сердечной недостаточности III и IV
- Сильная брадикардия (частота сердечных сокращений ниже 50 / мин), блок AV второй и третьей степени
- Беременные или кормящие женщины
- Пациенты с гиперчувствительностью к любому из исследуемых препаратов
- Пациенты, которые уже используют бета-блокаторы

Критерии подвески

- Требование субъекта прекратить исследование
- Серьезные побочные эффекты или необычные изменения результатов клинических испытаний
- Решение главного исследователя прекратить исследование (низкие показатели соблюдения, осложнения или неспособность выдержать исследование по разным причинам)

Литература

- 1. Сарафидис П.А., Бакрис Г.Л. Устойчивая гипертония: обзор оценки и лечения. J Am Coll Cardiol. 2008; 52 (22): 1749-1757. doi: 10.1016 / j.jacc.2008.08.036. [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 2. James PA, et al. 2014 основанный на фактических данных руководящий принцип для лечения высокого кровяного давления у взрослых: отчет от членов группы, назначенных Восьмому Объединенному Национальному Комитету (JNC 8) JAMA. 2014; 311 (5): 507-520. doi: 10.1001 / jama.2013.284427. [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 3. Daugherty SL, et al. Заболеваемость и прогноз резистентной гипертонии у пациентов с гипертонической болезнью. Циркуляционный. 2012; 125 (13): 1635-1642. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.111.068064. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 4. Pierdomenico SD, et al. Сердечно-сосудистый исход у пациентов с гипертонической болезнью с ответной, маскированной, ложностойкой и истинной резистентной гипертонией. Am J Hypertens. 2005; 18 (11): 1422-1428. doi: 10.1016 / j.amjhyper.2005.05.014. [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 5. Pimenta E, Calhoun DA. Устойчивая гипертония: заболеваемость, распространенность и прогноз. Циркуляционный. 2012; 125 (13): 1594-1596. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.112.097345. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 6. Setaro JF, Black HR. Огнеупорная гипертония. N Engl J Med. 1992; 327 (8): 543-547. doi: 10.1056 / NEJM199208203270808. [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 7. Vlachavik J, et al. Добавление спиронолактона у пациентов с резистентной артериальной гипертонией (ASPIRANT): рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Гипертония. 2011; 57 (6): 1069-1075. doi: 10.1161 / HYPERTENSIONAHA.111.169961. [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 8. Grassi G. Оценка испытания ASPIRANT. Экспертное мнение Фармакотер. 2012; 13 (17): 2573-2577. doi: 10.1517 / 14656566.2012.740457. [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 9. Clark D, 3rd, et al. Недавние достижения в лечении резистентной гипертонии. Postgrad Med. 2012; 124 (1): 67-73. doi: 10.3810 / pgm.2012.01.2519. [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 10. Lobo MD, et al. Совместное заявление Соединенного Королевства 2014 года о почечной денервации для резистентной гипертонии. Сердце. 2015; 101 (1): 10-16. doi: 10.1136 / heartjnl-2014-307029. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 11. Причард Б.Н., Гиллам П.М. Лечение гипертонии пропранололом. Br Med J. 1969; 1 (5635): 7-16. doi: 10.1136 / bmj.1.5635.7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 12. Hollifield JW, et al. Предлагаемые механизмы антигипертензивного эффекта пропранолола при гипертонической болезни. N Engl J Med. 1976; 295 (2): 68-73. doi: 10.1056 / NEJM197607082950203. [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 13. Джексон Э.К., Кэмпбелл ВБ. Возможный антигипертензивный механизм пропранолола: антагонизм развития ангиотензина II передачи симпатического нерва через простагландины. Гипертония. 1981; 3 (1): 23-33. doi: 10.1161 / 01.HYP.3.1.23. [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 14. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC гипертонии: патофизиология гипертонии. BMJ. 2001; 322(7291): 912-916. doi: 10.1136 / bmj.322.7291.912. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 15. Buhler FR, et al. Антигипертензивное действие пропранолола. Конкретные реакции антиренина при высоких и нормальных ренин-формах основной, почечной, реноваскулярной и злокачественной гипертонии. Am J Cardiol. 1973; 32 (4): 511-522. doi: 10.1016 / S0002-9149 (73) 80043-8. [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 16. Greenage M, et al. Роль беспокойства и эмоционального стресса как фактора риска в лечении резистентной гипертонии. Curr Atheroscler Rep., 2011; 13 (2): 129-131. doi: 10.1007 / s11883-010-0154-z. [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 17. Mealy K, et al. Пропранолол снижает тревожность, связанную с хирургией на день. Eur J Surg. 1996; 162 (1): 11-14. [[PubMed](#)]
- 18. Judd E, Calhoun DA. Видимая и истинная резистентная гипертония: определение, распространенность и результаты. J Hum Hypertens. 2014; 28 (8): 463-468. doi: 10.1038 / jhh.2013.140. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
- 19. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Амбулаторное измерение артериального давления: каков международный консенсус? Гипертония. 2013; 62 (6): 988-994. doi: 10.1161 / HYPERTENSIONAHA.113.02148. [[PubMed](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]