

Профилактика мозгового инсульта у пациентов с артериальной гипертензией

С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Значимость мозгового инсульта

Мозговой инсульт (МИ) является одной из главных причин смерти и инвалидизации во всех развитых странах мира. Как непосредственная причина смерти МИ занимает в большинстве стран мира в последнее время 3-е место (после ишемической болезни сердца – ИБС – и онкологических заболеваний) [1]. Существуют страны (Япония, Южная Корея, Китай), где смертность от МИ превышает смертность от ИБС [2]. В нашей стране проблема МИ имеет особую значимость, так как по показателям смертности от этого заболевания Россия, к сожалению, стойко занимает печальное 1-е место среди развитых стран мира. Так, в 2010 г. смертность от МИ в России составила 299,2 на 100 тыс. населения, что более чем в 10 раз превышает аналогичные показатели смертности в таких странах, как, например, Швеция и Канада (26,3 и 19,2 соответственно) [2].

Определение МИ и основные факторы риска

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения под МИ понимают «клинический синдром с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч (или приводит к смерти в более ранний срок), и который не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой» [1]. Различают три основных типа МИ: ишемический (частота среди белого населения – около 80%), первичный интрацеребральный геморрагический (около 15%) и субарахноидальный геморрагический (около 5%) [1]. Есть основания полагать, что доля ишемического МИ в последнее время еще более возросла.

Весьма печален прогноз у больных, выживших после МИ. Даже по западным данным, примерно 1/3 из них умирают в течение 1-го года после МИ, еще 1/3 после МИ становятся инвалидами. Качество жизни больных, перенесших МИ, существенно ухудшают такие типичные жалобы, как слабость, депрессия, нарушения когнитивной функции. Лечение больных, перенесших МИ, требует больших материальных затрат и привлечения многочисленного медицинского персонала [3]. Все сказанное свидетельствует не только об огромной медицинской, но и о социальной значимости проблемы МИ, и об актуальности его предупреждения.

Поскольку патогенез разных типов МИ различен, факторы риска (ФР) для этих типов МИ могут несколько отличаться. К неизменяемым ФР МИ относят возраст, пол, расовую принадлежность и наследственность. К изменяемым ФР – артериальную гипертензию (АГ), наличие других сердечно-сосудистых заболеваний, фибрилляцию предсердий, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем [1].

АГ играет особую роль в патогенезе всех типов МИ. Считается, что она является основной причиной около 70% МИ. Во Фремингемском исследовании было продемонстрировано, что стандартизованный по возрасту риск МИ среди больных АГ (систолическое артериальное давление – САД > 160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД – ДАД > 95 мм рт. ст.) составил 3,1 для мужчин и 2,9 для женщин [3]. Риск МИ прямо пропорционален степени повышения АД (в первую очередь САД). Не-

обходимо отметить, что данные ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении риска МИ и при относительно небольшом, но стойком повышении АД.

Возможность предупреждения МИ

Данные многочисленных исследований однозначно свидетельствуют о том, что МИ можно предотвратить. Для этого, в частности, в соответствии с международными рекомендациями, необходимо воздействие на все обратимые ФР, включая курение, дислипидемию или диабет, а также адекватное лечение всех ассоциированных клинических состояний, как и повышенного АД как такового [4]. Среди лекарственных препаратов строгие доказательства возможности предупреждения МИ существуют для антигипертензивных препаратов (АП), антиагрегантов, статинов. Еще одна группа препаратов – антикоагулянты – способны предупреждать МИ, вызванные наличием фибрилляции предсердий [5].

Выявление больных с риском МИ

Имеющиеся на сегодняшний день шкалы свидетельствуют о риске сердечно-сосудистых осложнений в целом и не позволяют четко идентифицировать больного, у которого существует риск развития именно МИ [6]. В значительной степени это связано с тем, что ФР МИ и инфаркта миокарда в значительной степени совпадают. Лишь такой фактор, как наличие фибрилляции предсердий, однозначно свидетельствует о риске развития именно МИ, что находит отражение в конкретных мерах лекарственной профилактики у таких больных.

Тем не менее, опираясь в первую очередь на данные регистров МИ и острого инфаркта миокарда, можно хотя бы приблизительно составить «портрет» больного с МИ: это в первую очередь люди старшего возраста, страдающие изолированной систолической АГ [1].

Лечение АГ – важнейший компонент первичной профилактики МИ

АГ является, по данным ряда исследований, наиболее значимым ФР МИ, связь между степенью повышения АД и риском МИ является тесной, находится в прямой зависимости от длительности существования АГ и независимой от других ФР. Учитывая высокую распространенность АГ во всем мире и в целом неадекватную степень ее контроля, воздействие на этот ФР МИ, по видимому, имеет важнейшее значение в первичной профилактике МИ. Значительную роль в этом процессе наряду с немедикаментозными мерами по коррекции ФР играет терапия АГП.

Практически первым контролируемым исследованием, продемонстрировавшим, что адекватное лечение АГ способно существенно снизить риск МИ, было исследование Администрации ветеранов (The Veterans Administration Study), результаты которого были опубликованы в 1967 г. [7]. В нем с помощью двойного слепого метода было показано, что лечение больных с достаточно тяжело протекавшей АГ (ДАД от 90 до 129 мм рт. ст.) комбинацией гидрохлоротиазида (ГХТ), резерпина и гидралазина существенно снижает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, и в первую очередь – риск МИ. Многочисленные последующие исследования под-

твердили, что адекватное лечение как неосложненной АГ, так и АГ, уже осложнившейся развитием МИ, существенно предупреждает риск развития МИ [8–10].

Выбор препарата для первичной профилактики МИ – данные доказательной медицины

В арсенале современного врача имеется 5 основных и несколько дополнительных групп АГП. Считается, что в целом 5 основных групп АГП примерно одинаково способны предупреждать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшать прогноз жизни больных. Эти выводы делались на основании крупных метаанализов [11], в которые включалось множество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отличавшихся между собой по составу включенных в них больных, длительности лечения и множеству других показателей. Поэтому, несколько не сомневаясь в верности вывода о равенстве пяти групп АГП в целом, никак нельзя признать, что этот принцип будет в одинаковой степени применим к каждому больному АГ.

Рекомендации по лечению АГ Европейского общества кардиологов в течение длительного времени строят алгоритм выбора АГП на наличии дополнительных показаний и противопоказаний к каждой конкретной группе АГП, а не на выраженности самой АГ [4]. При этом учитывается степень доказанности действия разных АГП у больных с теми или иными особенностями течения АГ. В отношении возможности предупреждения с помощью АГП МИ четких предпочтений для какой-либо определенной группы АГП в настоящее время нет, в первую очередь из-за того, что не существует стандартного алгоритма предсказания МИ у больных АГ (см. ранее).

Тем не менее представляет интерес проанализировать, какие именно АГП, по данным крупных РКИ, имеют наибольшие доказательства в плане предупреждения именно МИ. Ранее отмечалось, что факт снижения частоты МИ под влиянием АГП был зарегистрирован в целом ряде РКИ. Необходимо указать, однако, что если строго следовать принципам доказательной медицины, то в такой анализ необходимо включать в первую очередь те РКИ, где основной целью изначально ставилось предупреждение именно МИ, а не вообще любых сердечно-сосудистых осложнений.

В табл. 1 приведены крупные РКИ (всего 5), выполненные у больных АГ, в которых первичной конечной точкой было развитие МИ. Во всех этих РКИ принимался в расчет МИ, как закончившийся смертью, так и нефатальным. В большинстве исследований участвовали больные пожилого возраста, страдающие систолической АГ. Характерно, что в четырех из пяти РКИ группе сравнения (контрольной) назначали плацебо, а в одном исследовании (FEVER) – минимальную дозу ГХТ, иными словами, контрольная группа (КГ) во всех этих исследованиях получала минимальную терапию. Поэтому полученный эффект в отношении снижения риска МИ мог быть четко оценен и столь же четко отнесен за счет действия препарата (препаратов), назначавшегося основной группе (ОГ).

Анализируя результаты этих РКИ в целом, отметим, что четыре из пяти (SHEP1 [12], SYST-EUR [13], SYST-CHINA [14] и FEVER [15]) дали однозначно положительный результат в отношении снижения риска МИ; исследование HYVET [16] выявило эффект лишь по вторичным конечным точкам, снижение риска МИ оказалось статистически незначимым ($p=0,06$). Из четырех успешных в отношении снижения риска МИ РКИ в трех основным препаратом был дигидропиридиновый антагонист кальция – АК (в двух РКИ – нитрендипин, в одном – фелодипин), в одном – диуретик (хлорталидон).

Прямое сравнение четырех успешных в отношении снижения риска МИ РКИ вряд ли возможно и целесообразно из-за различий в составе больных, протоколе РКИ и длительности наблюдения. Можно лишь утверждать, что использованные в них препараты, назначаемые больным АГ (в трех исследованиях это были пожилые больные с систолической АГ), способны существенно (примерно на 40%) снизить риск возникновения МИ.

Два РКИ (SYST-EUR и SYST-CHINA) примечательны тем, что их результаты стали известны во время протекавшей активной дискуссии о безопасности всей группы АК. В этих РКИ основным препаратом был АК пролонгированного действия нитрендипин (период полувыведения – 8–12 ч). Важно, что на фоне применения этого препарата не было зарегистрировано серьезных нежелательных эффектов (в том числе в отношении прогрессирования ИБС), это еще раз доказало, что опасность (в отношении развития осложнений ИБС) представляют не сами АК, а их короткодействующие формы.

Исследование SYST-EUR представляет интерес для нашей страны с той точки зрения, что часть больных были набраны в России. Специальный анализ показал, что эффективность активной терапии в отношении снижения риска МИ была одинаковой в странах Западной и Восточной Европы, иными словами, результаты этого исследования вполне применимы к тем больным, с которыми сталкивается российский практикующий врач. Расчет, проведенный на основании результатов исследования SYST-EUR, показал, что схема лечения, использованная в этом исследовании, способна предупредить 29 инсультов у 1 тыс. пролеченных пожилых больных систолической АГ. Интересно, что положительный результат в отношении риска МИ достигался в достаточно ранние сроки после рандомизации, когда большинство больных еще получали монотерапию нитрендипином [13]. Достойно удивления, что российский врач, несмотря на столь впечатляющие результаты исследования SYST-EUR, до сих пор лишен возможности использовать нитрендипин, так как этот препарат никогда не был зарегистрирован в нашей стране.

Определенный интерес в отношении сравнения эффективности разных АГП в первичной профилактике МИ представляют результаты крупных метаанализов. Следует оговориться, что в эти метаанализы включались очень разнородные исследования, большинство из которых не ставило специальной целью изучение влияния АГП на вероятность возникновения именно МИ. Результаты этих метаанализов не всегда совпадали между собой, тем не менее один из последних [17] явно выделяет диуретики и АК среди других классов АГП в отношении способности предупреждать МИ, что вполне согласуется с результатами приведенных ранее РКИ.

Реальная ситуация с профилактикой МИ

Как уже многократно отмечалось, реальная клиническая практика в отношении лечения АГ очень отличается от того, что изложено в современных клинических рекомендациях. Это четко зафиксировало международное фармакоэпидемиологическое исследование PURE [18], продемонстрировавшее, что среди больных, уже перенесших МИ, АГП в среднем принимали менее 40% больных.

В рамках недавно проведенного регистра мозгового инсульта (ЛИС-2) была поставлена задача изучить, какую медикаментозную терапию принимали больные незадолго до перенесенного МИ [19].

В регистр ЛИС-2 были включены все пациенты, последовательно поступавшие в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2011 г. с диагно-

Таблица 1. Крупные контролируемые исследования, в которых целенаправленно изучалось влияние антигипертензивной терапии на вероятность возникновения МИ (первичная профилактика)

Исследование	Характеристика больных	Всего больных	Основной изучаемый препарат(ы)	Препарат сравнения	Средняя длительность наблюдения	Первичная конечная точка	Результат
SHEP*	Систолическая АГ, старше 60 лет	4636	Хлорталидон ± атенолол**	Плацебо	4,5 года	Фатальный и нефатальный МИ	Риск инсульта – 5,2% в ОГ, 8,2% в КГ; ↓ риска на 36%; $p=0,0003$
SYST-EUR*	Систолическая АГ, старше 60 лет	4695	Нитрендипин ± эналаприл ± ГХТ	Плацебо	2 года	Фатальный и нефатальный МИ	Риск инсульта – 7,9 на 1 тыс. человеко-лет в ОГ, 13,7 на 1 тыс. человеко-лет в КГ; ↓ риска на 42%; $p=0,003$
SYST-CHINA*	Систолическая АГ	2394	Нитрендипин ± каптоприл ± ГХТ	Плацебо	2 года	Фатальный и нефатальный МИ	↓ риска на 38%; $p=0,01$
FEVER*	АГ	9711	ГХТ + фелодипин	ГХТ	40 мес	Фатальный и нефатальный МИ	↓ риска на 27%; $p=0,001$
HYVET*	АГ, старше 80 лет	3845	Индапамид ± периндоприл	Плацебо	1,8 года	Фатальный и нефатальный МИ	↓ риска на 38%; $p=0,06$ (!)

*SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program; SYST-EUR – Systolic Hypertension in Europe Trial;

SYST-CHINA – Systolic Hypertension in China; FEVER – Felodipine Event Reduction; HYVET – Hypertension in the Very Elderly Trial.

**При наличии противопоказаний к назначению атенолола использовался резерпин.

Таблица 2. Частота назначения лекарственных препаратов у 960 пациентов перед госпитализацией в связи с референсным МИ

Препарат	Назначения		Частота назначений у умерших пациентов		Частота назначений у выживших пациентов		p (χ^2)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ИАПФ	257	26,8	30	3,1	227	23,7	0,001
β-Адреноблокаторы	98	10,2	10	1,0	88	9,2	0,004
АК	73	7,6	9	0,9	64	6,7	0,046
БРА	17	1,8	2	0,2	15	1,6	0,322
Диуретики	95	9,9	14	1,5	81	8,4	0,088
Антиагреганты	55	5,7	7	0,7	48	5,0	0,101
Статины	7	0,7	0	0	0	0,7	0,164

зом МИ (ишемического или геморрагического) или транзиторной ишемической атаки. Пациенты, у которых эти диагнозы при поступлении не подтвердились, в регистр не включались. За обозначенный период в ЛИС-2 вошли 960 пациентов, из них 356 (37,1%) мужчин и 604 (62,9%) женщины. Средний возраст пациентов составил $71,1 \pm 9,7$ года (от 25 до 99 лет), медиана – 72,0 года (64,0; 78,0). В стационаре умерли 207 человек – таким образом, летальность составила 21,6%. До поступления в стационар с референсным МИ 355 (40,0%) пациентов получали антигипертензивную терапию, из них ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 257 (26,8%) пациентов, β-адреноблокаторы – 98 (10,2%), АК – 73 (7,6%), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 17 (1,8%), диуретики – 95 (9,9%) пациентов. Очень небольшая часть из всех госпитализированных пациентов исходно получали антиагреганты – всего 55 (5,7%) человек. Также отмечена низкая частота назначения гиполлипидемических препаратов у госпитализированных с МИ пациентов: статины получали до поступления в стационар всего 7 (0,7%) человек. В табл. 2 приведены основные сведения о терапии, которую получали больные до развития МИ.

Заключение

Таким образом, МИ – заболевание, играющее весьма значимую роль в смертности населения во всех странах мира. Современная эпидемиология, выявив основные ФР МИ, наметила и весьма четкие пути предупреждения этого заболевания. Реальная возможность профилакти-

ки МИ была доказана в многочисленных клинических исследованиях. Ведущую роль в первичной профилактике МИ играет адекватная медикаментозная терапия, в первую очередь АГП. Охват такой терапией все большего числа больных с высоким сердечно-сосудистым риском, повышение ее качества путем приведения в соответствие с современными клиническими рекомендациями и данными доказательной медицины – реальный путь к снижению смертности населения.

Литература

- Warlow C, Sudlow C, Dennis M et al. Stroke. Lancet 2003; 362: 1211–24.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger V et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2013.
- D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. Stroke 1994; 25: 40–3.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013. Doi: 10.1093/eurheartj/ehb151.
- Camm J, Lip G, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2012. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
- Veterans Administration Co-operative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA 1967; 202: 1028–34.
- Coope J, Warrender T. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. BMJ 1986; 293: 1145–8.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304: 405–12.

10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
11. 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.
12. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
13. Staessen J, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension in Europe. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
14. Liu L, Wang JG, Celis H, Staessen JA. Implications of Systolic Hypertension in China trial. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 499–505.
15. Liu L, Zhang Y, Liu G, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-

- term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157–72.
16. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
17. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
18. Yusuf S, Islam S, Chow CK et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378: 1231–43.
19. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (2): 114–22.

Профилактика первичных и повторных ишемических инсультов: роль антиагрегантной терапии

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова
ФГБУ Научный центр неврологии РАМН, Москва

Инсульт – одно из самых распространенных заболеваний в мире. В России заболеваемость инсультом оценивается как 450–500 человек на 100 тыс. населения. Преобладают ишемические инсульты, доля которых достигает 80%. Повторный инсульт развивается у 2% пациентов к концу первого года и в 30% случаев – к концу пятого года с момента инсульта [1]. При повторном инсульте смертность повышается в 1,5 раза. Повторные инсульты углубляют имеющуюся неврологическую симптоматику и значительно уменьшают функциональные возможности пациента. Решающее значение в снижении заболеваемости, смертности и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит профилактике [2].

Факторы риска развития инсульта: профилактика первичного инсульта

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования выявили факторы риска развития инсульта, на их основе разработали профилактические программы, позволившие уменьшить заболеваемость инсультом.

Резко повышается опасность развития инсульта у тех людей, у которых одновременно имеется несколько факторов риска. Снижение факторов риска является важным шагом в профилактике инсульта.

Все факторы риска можно разделить на 2 группы:

- 1) нерегулируемые: возраст (риск развития инсульта у людей старше 65 лет составляет 1:6) [3], женский пол (женщины имеют большую продолжительность жизни, поэтому заболеваемость у них выше), раса (в США у афроамериканцев риск заболеть инсультом выше, чем у представителей европеоидной расы того же возраста);
- 2) регулируемые (поддающиеся воздействию): артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), гиперлипидемия, сахарный диабет (СД), курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, оральные контрацептивы.

Артериальная гипертензия. Высокое артериальное давление (АД) – один из самых главных факторов риска развития инсульта. АГ наблюдается у 80% больных с ишемическими инсультами. Риск заболеть инсультом у больных АГ на 50% выше по сравнению с людьми того же возраста с нормальным давлением [4].

Среди больных АГ выделяют группы пациентов высокого и очень высокого риска. К группе высокого риска относят пациентов с АГ, имеющих поражение органов-мишеней. К группе очень высокого риска относят пациентов с ассоциируемыми заболеваниями (инфаркт миокарда, перенесенный инсульт и т.д.) [4].

Только лечение АГ существенно снижает риск развития инсульта. Эффективными методами снижения АД зачастую являются модификация образа жизни, изменение характера питания, назначение гипотензивных препаратов.

В результате проспективных исследований показано, что снижение диастолического АД на 5 мм и систолического АД на 12 мм уменьшает риск развития инсульта на 34%, длительное понижение диастолического АД на 10 мм приводит к снижению частоты инсульта на 50% [5].

Фибрилляция предсердий. На первом месте среди причин кардиогенной эмболии стоит ФП. По данным международных исследований, ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз. Для профилактики развития инсульта всем больным назначаются оральные антикоагулянты (под контролем международного нормализованного отношения – МНО).

Гиперлипидемия, гиперхолестеринемия. Гиперхолестеринемия и другие нарушения липидного обмена способствуют развитию атеросклероза, являющегося одним из главных причин развития инсульта. На первом этапе борьбы с нарушением липидного обмена главной является диета, близкая к средиземноморской. Если в течение полугода диеты не удается