

Возможности практического врача в первичной профилактике мозгового инсульта. Роль антигипертензивной терапии

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

В статье приводится определение мозгового инсульта (МИ), данные о смертности от этого заболевания, факторы риска, способствующие его развитию. Детально анализируется роль антигипертензивной терапии в первичной профилактике МИ, значимость отдельных антигипертензивных препаратов с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: мозговой инсульт, первичная лекарственная профилактика, роль антигипертензивной терапии, проблема выбора препарата.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (4): 64–68
Поступила 08/08–20 14

Принята к публикации 11/08–2014

The primary care physician role in primary stroke prevention. The place for antihypertensive therapy

Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P.

FSBI State Scientific-Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia

The article provides the definition of stroke, data on the mortality, risk factors. In detail, the role of antihypertension therapy is analyzed for primary stroke prevention, the significance of various antihypertension drugs from the evidence based point of view.

Keywords: brain stroke, primary prophylaxy, the role of antihypertension therapy, problem of drug choice.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (4): 64–68

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, Гхт — гидрохлоротиазид, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, РКИ — рандомизированные, контролируемые исследования, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФП — фибрилляции предсердий, ФР — факторы риска.

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 третье 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 РФ проблема МИ имеет особую значимость, т.к. по показателям смертности от этого заболевания Россия, к сожалению, стойко занимает печальное первое место среди развитых стран мира. В 2010г 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 Швеция и Канада (26,3 и 19,2, соответственно) [2].

Определение МИ и основные факторы риска

Согласно определению ВОЗ, под МИ понимают “клинический синдром с быстрым началом,

который характеризуется локальным или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии, дефицитом мозгового кровообращения, продолжается >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 ~80%, первичный интрацеребральный геморрагический (~15%) и субарахноидальный геморрагический (~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, ~1/3 из них умирает в течение первого года после МИ, еще 1/3 после МИ становится 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 меди-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (499) 553-68-13; (495) 627-03-08

e-mail: smartsevich@gnicpm.ru

[Марцевич С. Ю.* — руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Кутишенко Н. П. — руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела].

цинского персонала [3]. Все вышесказанное свидетельствует не только об огромной медицинской, но и 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 относятся возраст, пол, расовая принадлежность и наследственность. К изменяемым ФР МИ относят артериальную гипертензию (АГ), наличие других сердечно-сосудистых заболеваний, фибрилляцию предсердий (ФП), сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем [1].

АГ играет особую роль в патогенезе всех типов МИ. Считается, что она является основной причиной ~70% МИ. Во Фремингемском исследовании было продемонстрировано, что стандартизованный по возрасту риск МИ среди больных АГ — систолическое артериальное давление (АД) >160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД >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 систолического АД. Необходимо отметить, что результаты ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении риска МИ и при относительно небольшом, но стойком повышении АД.

Возможность предупреждения МИ

Данные многочисленных исследований однозначно показывают, что МИ можно предотвратить. Для этого, в частности, как свидетельствуют международные рекомендации, 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 (АГП), антиагрегантов, статинов. Еще одна группа препаратов — антикоагулянты, которые способны предупреждать МИ, вызванные наличием ФП [5].

Выявление больных с риском МИ

Имеющиеся в настоящее время шкалы свидетельствуют о риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО) 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 (ИМ) в значительной степени совпадают друг с другом. Лишь такой фактор, как наличие ФП 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 ИМ, можно хотя бы приблизительно составить “портрет” боль-

ного МИ: это, в первую очередь, люди старшего возраста, страдающие изолированной систолической АГ [1].

Лечение артериальной гипертензии — важнейший компонент первичной профилактики МИ

По данным ряда исследований АГ является наиболее значимым ФР МИ, тесная связь между степенью повышения АД и риском МИ 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 первостепенное значение в первичной профилактике МИ. Значительная роль в этом процессе, наряду с немедикаментозными мерами по коррекции ФР отводится терапии АГП.

Практически первым, контролируемым исследованием, продемонстрировавшим, что адекватное лечение АГ способно существенно снизить риск МИ, было исследование The Veterans Administration Study, результаты которого опубликованы в 1967г [7]. В нем с помощью двойного слепого метода было показано, что лечение больных АГ, достаточно тяжело протекавшей (диастолическое АД от 90 до 129 мм рт.ст.), комбинацией гидрохлоротиазида (Гхт), резерпина и гидралазина существенно снижает вероятность ССО и в первую очередь риск МИ. Многочисленные последующие исследования подтвердили, 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 пять основных классов АГП и несколько дополнительных. Считается, что в целом пять основных классов АГП примерно одинаково способны предупреждать вероятность развития ССО и улучшать прогноз жизни больных. Эти выводы делались на основании крупных мета-анализов [11], в которые включалось множество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отличавшихся между собой по составу включенных в них больных, длительности лечения и многим другим показателям. Поэтому, нисколько не сомневаясь в верности вывода о равенстве 5 классов 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 каждому конкретному классу АГП, а не на степени выраженности самой АГ [4]. При этом учитывается степень доказанности действия разных АГП

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>60 лет	4636	хлорталидон± атенолол*	плацебо	4,5 лет	фатальный и нефатальный МИ	риск инсульта 5,2% в основной группе, 8,2% в группе контроля ↓↓ риска на 36%, p=0,0003
SYST-EUR	Систолическая АГ>60 лет	4695	нитрендипин± эналаприл± Гхт	плацебо	2 года	фатальный и нефатальный МИ	риск инсульта 7,9 на 1000 чел/лет в основной группе, 13,7 на 1000 чел/лет в группе контроля ↓↓ 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>80 лет	3845	индапамид± периндоприл	плацебо	1,8 лет	фатальный и нефатальный МИ	↓↓ риска на 38%, p=0,06 (!)

Примечание: * — при наличии противопоказаний к назначению атенолола использовался резерпин.

у больных с теми или иными особенностями течения АГ. В отношении возможности предупреждения с помощью АГП МИ четких предпочтений для какого-либо определенного класса АГП в настоящее время нет из-за того, что не существует стандартного алгоритма предсказания МИ у больных АГ (см. выше).

Тем не менее, интересно проанализировать, какие именно АГП, по данным крупных РКИ, имеют наибольшие доказательства в плане предупреждения именно МИ. Выше отмечалось, что факт снижения частоты МИ под влиянием АГП был зарегистрирован в целом ряде РКИ. Необходимо отметить, 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 ССО.

В таблице 1 приведены крупные РКИ (всего 5), выполненные у больных АГ, в которых первичной конечной точкой было развитие МИ. Во всех этих РКИ принимали в расчет МИ как закончившийся смертью, так и нефатальный МИ. В большинстве исследований участвовали больные пожилого возраста, страдающие систолической АГ. Характерно, что в 4 из 5 РКИ группе сравнения (контрольной) назначали плацебо, а в 1 исследовании — FEVER (Felodipine Event Reduction) — минимальную дозу Гхт, иными словами, контрольная группа 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), назначавшихся основной группе.

Анализируя результаты этих РКИ в целом, необходимо отметить, что 4 из 5: SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [12], SYST-EUR (Systolic hypertension in Europe Trial) [13], SYST-CHINA (Systolic Hypertension in China trial) [14] и FEVER [15]), дали однозначно положительный результат в отношении снижения риска МИ; исследование HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [16] выявило эффект лишь по вторичным конечным точкам, снижение же риска МИ оказалось статистически незначимым (p=0,06). Из 4 успешных в отношении снижения риска МИ РКИ в 3 основным препаратом был дигидропиридиновый антагонист кальция (АК): в 2 РКИ — нитрендипин, в 1 РКИ — фелодипин, и в 1 РКИ — диуретик хлорталидон.

Прямое сравнение 4 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 3 исследованиях это были пожилые больные с систолической АГ), способны существенно (на ~40%) снизить риск возникновения МИ.

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

Препарат	Всего назначений/%	Частота назначения у умерших пациентов/%	Частота назначения у выживших пациентов/%	P (χ^2)
ИАПФ	257 / 26,8	30 / 14,5	227 / 30,2	0,001
β -АБ	98 / 10,2	10 / 4,8	88 / 11,7	0,004
АК	73 / 7,6	9 / 4,4	64 / 8,5	0,046
БРА	17 / 1,8	2 / 1	15 / 2	0,322
Диуретики	95 / 9,9	14 / 6,8	81 / 10,8	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

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -АБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

2 РКИ (SYST-EUR и SYST-CHINA) примечательны тем, что их результаты стали известны во время проходящей активной дискуссии о безопасности всего класса АК. В обоих РКИ основным препаратом был антагонист кальция пролонгированного действия нитрендипин (период полувыведения 8–12 ч). Важно, что на фоне применения этого препарата не было зарегистрировано серьезных нежелательных эффектов, в т.ч. в отношении прогрессирования ИБС, что еще раз доказало, что опасность в отношении развития осложнений ИБС представляют не сами АК, а их коротко действующие формы.

Исследование SYST-EUR представляет интерес для РФ с той точки зрения, что часть больных была набрана 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 практический врач. Расчет, проведенный на основании результатов исследования SYST-EUR, показал, что схема лечения, использованная в этом исследовании, способна предупредить 29 инсультов у 1000 пролеченных пожилых больных систолической АГ. Интересно, что положительный результат в отношении риска МИ достигали в достаточно ранние сроки после рандомизации, когда большинство больных еще получали монотерапию нитрендипином [13]. Достоинство удивления, что российский врач, несмотря на столь впечатляющие результаты исследования SYST-EUR, до сих пор лишен возможности использовать нитрендипин, т.к. этот препарат никогда не был зарегистрирован в РФ.

Определенный интерес в отношении сравнения эффективности разных АГП в первичной профилактике МИ представляют результаты крупных мета-анализов. Следует оговориться, что в эти мета-анализы включались очень разнородные исследования, большинство из которых не ставило специальной целью изучения влияния АГП на вероятность возникновения именно МИ. Результаты этих мета-ана-

лизов 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 выше РКИ.

Реальная ситуация с профилактикой МИ

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

В рамках недавно проведенного регистра МИ — ЛИС-2 (Люберецкое Исследование Смертности), 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 2009г по 31 декабря 2011г с диагнозом МИ (ишемический или геморрагический) или транзиторная ишемическая атака. Пациенты, у которых диагноз МИ или транзиторная ишемическая атака при поступлении не подтвердился, в регистр не включались. За обозначенный период в регистр ЛИС-2 вошли 960 пациентов, из них 356 мужчин (37,1%) и 604 женщины (62,9%). Средний возраст пациентов составил 71,1 \pm 9,7 лет (от 25 лет 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 ангиотензин-превращающего фермента — 257 (26,8%) пациентов, β -адреноблокаторы — 98 (10,2%), АК — 73 (7,6%), блокаторы рецепторов ангиотензина — 17 (1,8%), диуретики — 95 (9,9%) пациентов. Очень небольшая часть из всех

госпитализированных пациентов исходно получала антиагреганты — всего 55 (5,7%) больных. Также отмечена низкая частота назначения гиполипидемических препаратов у госпитализированных с МИ пациентов: статины получали до поступления в стационар всего 7 (0,7%) пациентов. В таблице 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 профилактики 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

1. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, et al. Stroke. *Lancet* 2003;362:1211–24.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger V, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. published online December 18, 2013.
3. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. *Stroke* 1994; 25: 40–3.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013. doi: 10.1093/eurheartj/ehs151.
5. 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* doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al., European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
7. 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.
8. Coope J, Warrender T. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986; 293: 1145–8.
9. MRC Working Party. Medical Research Council trial of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 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 antihypertensive 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, Staesen JA. Implications of Systolic Hypertension in China trial. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 499–505.
15. Liu L, Zhang Y, Liu G, et al.; 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. Boytsov SA, Martsevich SYu, Ginzburg, ML, et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (2): 114–22. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9 (2): 114–22).