



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Антигипертензивная терапия во вторичной профилактике инсульта

О.Д. Остроумова

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, ostroumova.olga@mail.ru

В статье обсуждается место антигипертензивной терапии во вторичной профилактике цереброваскулярных осложнений. Приведены данные многоцентрового исследования PROGRESS, подтверждающие эффективность и безопасность применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла эрбумина в комбинации с индапамидом у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Прием периндоприла в комбинации с индапамидом сопровождался достоверным снижением частоты повторных ишемического и геморрагического мозговых инсультов различной степени тяжести.

Ключевые слова: инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия, вторичная профилактика инсульта, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл, индапамид

Сосудистые заболевания мозга занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и в общей смертности населения (23,4%) [1]. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, треть перенесших его больных нуждаются в посторон-

ней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности [2]. Совокупность затрат на лечение одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, в нашей стране равняет-

ся 127 тыс. рублей в год, то есть общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета 499 тыс. случаев в год) составляет 63,4 млрд рублей [2]. Непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта (ВВП) страны из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, насчитывают в России около 304 млрд рублей в год [2]. По данным ВОЗ, за период 2005–2015 гг. потеря ВВП в России из-за преждевременных смертей от сосудистых причин может приблизиться к 8,2 трлн рублей [2]. Все это обуславливает медико-социальную и экономическую значимость вторичной профилактики инсульта. Кроме того, в России в последние годы достигнуты успехи в снижении смертности от инсульта и, следовательно, увеличилось количество выживших больных, нуждающихся во вторичной профилактике. Под вторичной профилактикой инсульта понимаются, во-первых, профилактику повторного инсульта, если у пациента уже был инсульт (ишемический или ге-



моррагический), и, во-вторых, профилактику первого инсульта после транзиторной ишемической атаки. Риск возникновения ишемического инсульта в 12 раз выше у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку, по сравнению с пациентами того же пола и возраста, которые не имеют в анамнезе переходящих нарушений мозгового кровообращения [3]. Причем риск возникновения ишемического инсульта выше в течение первых нескольких недель и месяцев – около 10% инсультов случаются в первый год после транзиторной ишемической атаки [3].

Роль снижения артериального давления до целевого уровня во вторичной профилактике ишемического и геморрагического инсульта в настоящее время не вызывает сомнений [4]. Однако возможности применения тех или иных классов антигипертензивных препаратов как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта нуждаются в дальнейшем изучении.

Еще 15 лет назад имелись лишь немногочисленные данные, которые только косвенно указывали на положительный эффект антигипертензивной терапии в профилактике повторного мозгового инсульта. Более того, многие авторы полагали, что снижение уровня артериального давления у больных с анамнестическими указаниями на цереброваскулярные заболевания небезопасно. Учитывая эти факторы, а также резко увеличившуюся частоту цереброваскулярных заболеваний во всех странах мира, было принято решение о проведении клинического исследования PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study). Его результаты позволили достоверно оценить эффективность ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла эрбумина в предупреждении повторного мозгового инсульта и других сосудистых осложнений. Почему в качестве антигипертензивного средства был

выбран именно периндоприла эрбумин? Известно, что периндоприла эрбумин в дозе 4 мг обеспечивает эффективный контроль артериального давления в течение 24 часов при однократном суточном приеме. Он не оказывает отрицательного влияния на мозговой кровоток, риск развития артериальной гипотонии на фоне терапии периндоприлом очень низок. Наконец, позднее было установлено, что периндоприла эрбумин обеспечивает восстановление структуры и функции артерий [5].

Основной конечной точкой исследования PROGRESS являлась частота мозгового инсульта (приведшего или не приведшего к смерти больного). В качестве дополнительных конечных точек были выбраны частота мозгового инсульта, послужившего причиной смерти или инвалидизации больного, суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений (несмертельных мозгового инсульта и инфаркта миокарда, а также смерти от любых сердечно-сосудистых заболеваний), общая смертность, частота госпитализаций, деменция и нарушение когнитивных функций [6]. В исследовании PROGRESS под наблюдением находились больные с указаниями на мозговой инсульт или переходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (в предшествующие 5 лет). Необходимо подчеркнуть, что повышенный уровень артериального давления не являлся критерием включения и поэтому в исследование вошли не только больные артериальной гипертензией, но и пациенты с нормальным артериальным давлением, ранее перенесшие мозговой инсульт [6].

Во время подготовительного периода (4 недели) все участники исследования получали терапию периндоприла эрбумином. Затем больные были рандомизированы на группы: активное лечение (периндоприла эрбумин при необходимости в комбинации с индапамидом) и плацебо. Следует подчеркнуть, что решение о до-

полнительном назначении индапамида принимал лечащий врач: рандомизации больных на эти две подгруппы не проводили. Больные находились под наблюдением в течение 4 лет [6].

Несмотря на большое количество рандомизированных больных, различия в исходных показателях между пациентами, включенными в группы активного лечения и плацебо, полностью отсутствовали [6]. В группах активного лечения и плацебо средний возраст больных составил 64 года, 70% пациентов были мужского пола, представителей европеоидной расы – 61%. Большинство больных обеих групп перенесли мозговой инсульт (в исследование было включено только 22% больных с транзиторной ишемической атакой в анамнезе). Наиболее распространенной формой мозгового инсульта был инфаркт мозга, что указывает на большую частоту ишемического инсульта по

Показания к применению препарата Перинева® (периндоприл):

- ✓ артериальная гипертензия;
- ✓ хроническая сердечная недостаточность;
- ✓ профилактика повторного инсульта (в составе комплексной терапии с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторная церебральная ишемическая атака);
- ✓ стабильная ишемическая болезнь сердца: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию.

Способ применения: внутрь, рекомендуется принимать один раз в сутки, перед приемом пищи, предпочтительно утром.

Дозировки: Перинева® 4 мг и Перинева® 8 мг.

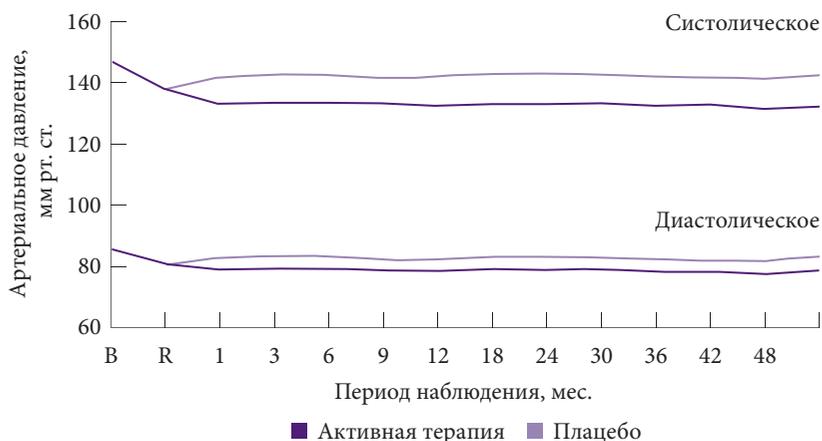


Рис. 1. Различия в уровне артериального давления в группе активной терапии (периндоприл 4 мг ± индапамид) и группе плацебо



Рис. 2. Динамика развития повторного инсульта в группе активной терапии (периндоприл 4 мг ± индапамид) и группе плацебо

сравнению с геморагическим. Около 20% больных страдали сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца. На момент включения в исследование средний уровень артериального давления у больных обеих групп составлял в среднем 147/86 мм рт. ст. Таким образом, в исследовании PROGRESS под наблюдением

находились больные с анамнестическими указаниями на цереброваскулярные заболевания, имеющие как нормальное, так и повышенное артериальное давление, то есть артериальную гипертонию (примерно поровну) [6]. До участия в исследовании около 50% больных уже получали антигипертензивную терапию.

На рисунке 1 показано среднее снижение уровня систолического и диастолического артериального давления, наблюдавшееся в ходе всего исследования. Эти данные являются усредненными и получены у всех больных, в том числе имевших нормальное артериальное давление. У больных из групп активного лечения и плацебо различия в степени снижения артериального давления были статистически достоверны; в группе лечения снижение артериального давления составило 9,0/4,0 мм рт. ст. (таблица) [6]. Следует подчеркнуть выраженный и продолжительный антигипертензивный эффект, полученный на фоне приема периндоприла эрбумина, – в этой группе больных наблюдалось стойкое снижение уровня артериального давления в течение 4 лет. Кроме того, снижение как систолического, так и диастолического артериального давления было более выраженным в подгруппе пациентов, получавших комбинированную терапию (периндоприла эрбумин и индапамид). Результаты исследования PROGRESS внесли ясность в вопрос о необходимости снижения артериального давления для эффективной вторичной профилактики инсульта. Однако важно помнить, что у данной категории больных артериальное давление следует снижать постепенно с использованием этапной схемы, учитывая индивидуальную переносимость и избегая эпизодов артериальной гипотонии (!), особое значение имеет обеспечение контроля артериального давления в ночные часы [4].

Таблица. Изменения показателей артериального давления по сравнению с исходным уровнем у больных группы активного лечения и контрольной группы к моменту завершения исследования PROGRESS (M ± m), мм рт. ст.*

Группы больных	Систолическое артериальное давление	Диастолическое артериальное давление
Комбинация (периндоприла эрбумин/индапамид)	↓ 11,8 ± 0,4	↓ 4,8 ± 0,3
Монотерапия (периндоприла эрбумин)	↓ 5 ± 0,6	↓ 3 ± 0,3
Все больные	↓ 9,0 ± 0,3	↓ 4,0 ± 0,2

* Артериальную гипертонию диагностировали при систолическом артериальном давлении > 160 мм рт. ст. или диастолическом артериальном давлении > 90 мм рт. ст.

Неврология

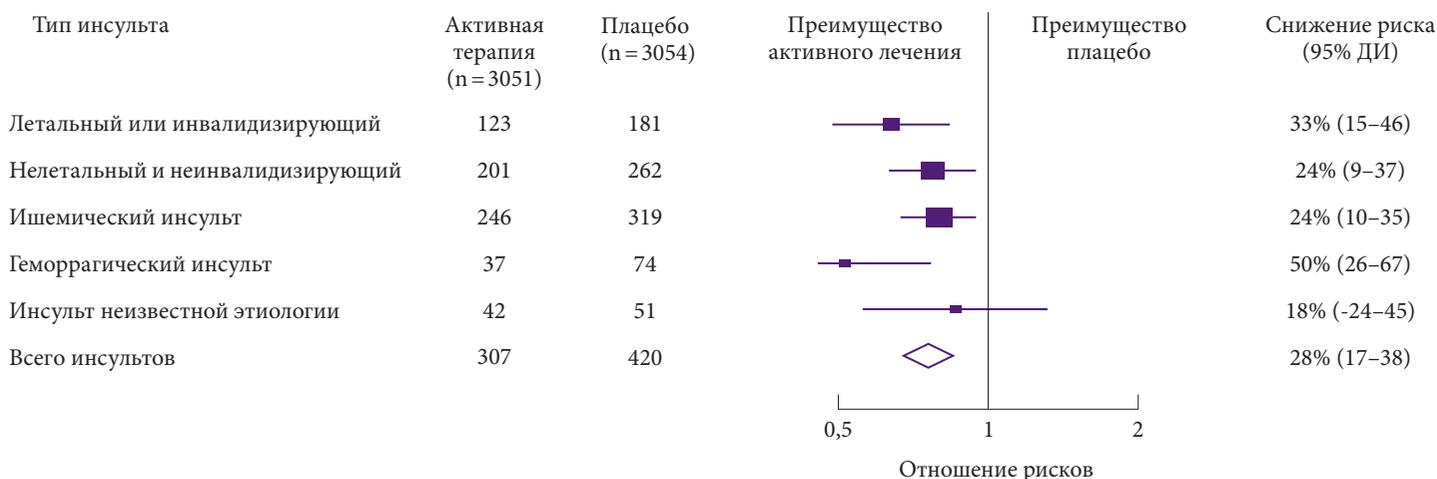


Рис. 3. Риск развития повторного мозгового инсульта в группе активной терапии (периндоприл 4 мг ± индапамид) и группе плацебо

Главным результатом исследования PROGRESS явился тот факт, что активная антигипертензивная терапия «периндоприла эрбумина ± индапамид» сопровождается достоверным снижением риска повторного мозгового инсульта на 28% (рис. 2). При этом отмечено достоверное снижение риска повторного мозгового инсульта любого типа: риск ишемического (наиболее распространенный тип мозгового инсульта) уменьшился на 24%, а геморрагического – на 50% (оба результата достоверны) [6]. Следует подчеркнуть, что уменьшение риска развития повторного геморрагического инсульта имеет первостепенное значение, поскольку до этого практически не было данных, свидетельствующих об эффективности его медикаментозной профилактики. Следует отметить, что положительный эффект терапии периндоприла эрбумином проявился в ранние сроки после назначения препарата и усилился при дальнейшем приеме. Это свидетельствует о том, что эффективность терапии периндоприла эрбумином зависит от продолжительности приема препарата.

В ходе исследования PROGRESS было также выявлено, что терапия периндоприла эрбумином сопровождается достоверным снижением частоты мозговых инсультов различной тяжести

(как приводящих, так и не приводящих к смерти или инвалидизации больного) (рис. 3). Другими словами, на фоне терапии периндоприла эрбумином уменьшается количество больных, у которых может развиваться тяжелый мозговой инсульт, при этом количество случаев нетяжелого инсульта не изменяется.

Однако субанализ по эффекту комбинированной терапии (периндоприла эрбумина плюс индапамид) по сравнению с плацебо выявил, что на фоне использования комбинации препаратов риск повторного инсульта снизился на 43% (рис. 4) [6]. Указанные результаты легли в основу американских рекомендаций по вторичной профилактике инсульта 2011 г. [3]. В них указывается, что, «по имеющимся данным, диуретики или их комбинация с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента являются предпочтительными во вторичной профилактике инсульта (класс I; уровень доказательности А)» [3]. Кроме того, необходимо отметить, что частота побочных эффектов, возникавших у больных в группах активного антигипертензивного лечения и плацебо, различалась незначительно [6]. Чаще всего причиной отмены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента являются такие нежелательные явления, как сухой кашель или артери-

альная гипотония. Однако в исследовании PROGRESS на фоне терапии периндоприлом сухой кашель и артериальная гипотония возникали у больных крайне редко [6]. Таким образом, результаты исследования полностью подтверждают безопасность применения периндоприла эрбумина у больных, перенесших мозговой инсульт.

Отдельного внимания заслуживают препараты Перинева (периндоприл) и Ко-Перинева (периндоприл + индапамид) производства компании КРКА. В состав препаратов входит эрбуминовая соль периндоприла, которая изучалась во всех основных международ-

NB

Показания к применению препарата Ко-Перинева® (периндоприл + индапамид):

✓ эссенциальная гипертензия.

Способ применения: внутрь, один раз в сутки, предпочтительно в утренние часы до завтрака, запивая достаточным количеством жидкости.

Дозировки: Ко-Перинева® 2 мг + 0,625 мг, Ко-Перинева® 4 мг + 1,25 мг и Ко-Перинева® 8 мг + 2,5 мг.

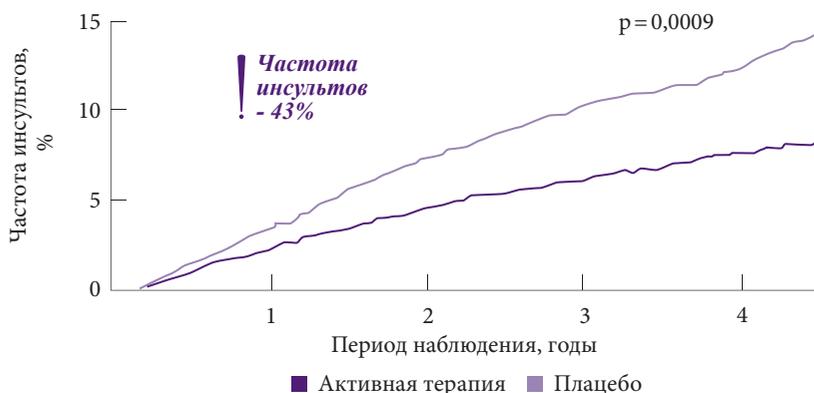


Рис. 4. Эффективность комбинации периндоприла с индапамидом в снижении риска повторного инсульта в группе активной терапии (периндоприл 4 мг ± индапамид) и группе плацебо

ных исследованиях периндоприла, в том числе в исследовании PROGRESS. Эффективность и безопасность периндоприла КРКА были доказаны в собствен-

ных исследованиях компании с участием более 20 тыс. пациентов [7]. Кроме стандартных упаковок по 30 таблеток, Перинева и Ко-Перинева выпускаются

также в упаковках по 90 таблеток, что положительным образом влияет на приверженность пациентов к назначенному лечению.

Таким образом, антигипертензивная терапия, и прежде всего комбинированная антигипертензивная терапия, является основой как первичной, так и вторичной профилактики инсультов. Появление фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, имеющих доказательную базу в отношении церебропротекции, их более широкое применение в клинической практике позволят повысить эффективность лечебных мероприятий, снизить риск инсультов, других сердечно-сосудистых осложнений, увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. *

Литература

1. Смертность населения Российской Федерации (статистические материалы). М.: Минздравсоцразвития РФ, 2006. 36 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 8. С. 4–10.
3. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2011. Vol. 42. № 1. P. 227–276.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. 4-й пересмотр // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
5. Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. 784 с.
6. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack / PROGRESS Collaborative Group // Lancet. 2001. Vol. 358. № 9287. P. 1033–1041.
7. Vrablík M., Freiburger T., Lánská, V. et al. The ATRACTIV project: improved cardiovascular prevention in the context of primary care in the Czech Republic // Vnitř. Lék. 2008. Vol. 54. № 12. P. 871–878.

Antihypertensive therapy for secondary prevention of stroke

O.D. Ostroumova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

The article addresses the role of antihypertensive therapy in secondary prevention of cerebrovascular events. The PROGRESS study has demonstrated efficacy and safety of angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril erbumine and indapamide in patients with history of stroke or transient ischemic attack. Treatment with perindopril/indapamide combination was associated with significantly lower frequency of recurrent ischemic and hemorrhagic stroke of varied severity.

Key words: stroke, transient ischemic attack, arterial hypertension, secondary prevention of stroke, antihypertensive therapy, angiotensin converting enzyme inhibitors, perindopril, indapamide

Неврология