

“Несмотря на богатство выбора, другой альтернативы нет”: терапия, основанная на периндоприле, в профилактике повторного инсульта и постинсультных когнитивных нарушений

☞ О.Д. Остроумова^{1, 2}, Т.Ф. Гусева¹, И.И. Копченев¹

¹ Кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней
Лечебного факультета Московского государственного
медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

² Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
Лечебного факультета Первого Московского государственного
медицинского университета им. И.М. Сеченова

Статья посвящена вопросам профилактики повторного инсульта и постинсультной деменции у больных с артериальной гипертонией. Анализируются результаты ключевого исследования PROGRESS, которые определили современную тактику ведения пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

Ключевые слова: артериальная гипертония, инсульт, транзиторная ишемическая атака, антигипертензивная терапия, когнитивные нарушения, деменция, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл.

Инсульт — один из основных источников заболеваемости и смертности во всем мире. Пациенты, выжившие после **транзиторной ишемической атаки (ТИА)** или инсульта, представляют собой популяцию высокого риска развития повторного инсульта. Ежегодно регистрируется приблизительно 795 тыс. инсультов, причем 25% из них являются повторными [1]. Истинную распространенность ТИА оценить сложно, поскольку многие пациенты, у которых возникает ТИА, не обращаются к врачу.

Транзиторная ишемическая атака служит важным предиктором инсульта. Риск развития инсульта в течение 90 дней после

ТИА достигает 17%; при этом наибольший риск отмечается в первую неделю [2, 3]. В последние годы всё меньше внимания уделяется различиям между ТИА и ишемическим инсультом в связи с тем, что многие профилактические подходы являются общими для обоих заболеваний [4]. Хотя в основе ТИА и ишемического инсульта лежат одни и те же патофизиологические механизмы, прогноз может варьировать в зависимости от тяжести и причины заболевания, а диагноз будет зависеть от времени и объема обследования. Исходя из общепринятых клинических критериев ТИА диагностируют в случае появления локальных неврологических симптомов продолжительностью менее 24 ч [1]. При широком

Контактная информация: Остроумова Ольга Дмитриевна, ostroumova.olga@mail.ru

использовании современных методов визуализации головного мозга практически у 1/3 пациентов с симптомами, длящимися менее 24 ч, может быть обнаружен инфаркт мозга [4, 5]. В результате было предложено новое определение ТИА, включающее изменения на тканевом уровне: транзиторный эпизод неврологической дисфункции, вызванный локальной ишемией головного мозга, спинного мозга или сетчатки, без признаков острого инфаркта [4]. Следует отметить, что в большинстве исследований, посвященных проблеме повторного инсульта, использовали старое определение. В настоящее время подходы к профилактике едины и применяются как к инсульту, так и к ТИА независимо от определения [1].

Классификация ишемического инсульта основана на предполагаемых механизмах очагового повреждения головного мозга, а также типах и локализации мозгового сосудистого поражения. Выделяют следующие классические категории: инфаркт в зоне кровоснабжения крупной артерии, пораженной атеросклерозом; кардиогенная эмболия; поражение мелких сосудов; другая установленная причина, например, диссекция сосуда, состояние гиперкоагуляции или серповидно-клеточная анемия; инфаркт неустановленной этиологии [6]. Классификация механизмов развития ишемического инсульта еще далека от идеальной, что связано с невозможностью в ряде случаев визуализировать закупоренную артерию или выявить источник эмболии. Всем пациентам с инсультом следует проводить компьютерную или **магнитно-резонансную томографию (МРТ)** для дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта. Кроме того, пациенты с ТИА и ишемическим инсультом должны быть тщательно обследованы для исключения модифицируемых состояний высокого риска, таких как стеноз сонной артерии или **мерцательная аритмия (МА)** [1].

Главной задачей в профилактике повторного как ишемического, так и геморрагического инсульта у больных с **артери-**

альной гипертонией (АГ) является снижение **артериального давления (АД)**. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ, целевой уровень АД у данной категории пациентов составляет 130–139/80–89 мм рт. ст. [7]. Однако для уточнения преимуществ тех или иных классов антигипертензивных препаратов в профилактике повторного инсульта требуются дальнейшие исследования.

В связи с изложенным центральным исследованием в профилактике повторного инсульта у больных с АГ до настоящего времени является исследование PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [8]. В исследование было включено более 6 тыс. пациентов, перенесших инсульт или ТИА в предшествующие 5 лет. Поскольку наличие АГ не являлось критерием включения, в исследовании приняли участие не только больные с АГ, но и пациенты с нормальным АД.

Во время вводного периода, продолжавшегося 4 нед, все больные получали терапию периндоприлом: первые 2 нед — в дозе 2 мг, вторые 2 нед — в дозе 4 мг. После этого пациенты были рандомизированы в две группы — основную (периндоприл, при необходимости в комбинации с индапамидом) и контрольную (плацебо). Период наблюдения составил 4 года.

Указанные группы не различались по исходным характеристикам больных. В обеих группах средний возраст пациентов составил 64 года; 70% пациентов были мужчины, 61% — представители европеоидной расы. Подавляющее большинство больных обеих групп в анамнезе имели инсульт (ТИА в анамнезе констатирована лишь в 22% случаев). Наиболее распространенной формой перенесенного инсульта был инфаркт мозга, что указывает на большую частоту ишемического инсульта по сравнению с геморрагическим. Примерно по 20% больных имели сахарный диабет или ишемическую болезнь сердца. На момент включения в исследование средний уровень АД у больных обеих групп составил 147/86 мм рт. ст.

До участия в исследовании примерно 50% больных уже получали антигипертензивную терапию.

На фоне терапии на основе периндоприла были отмечены достоверные различия в снижении уровня **систолического** и **диастолического АД** (САД и ДАД) по сравнению с показателями группы плацебо — 9,0/4,0 мм рт. ст. (табл. 1) [9]. Эти данные наглядно демонстрируют стойкое снижение уровня АД у больных, получавших периндоприл ($\pm$ индапамид) в течение 4 лет.

Основным результатом исследования PROGRESS, определившим положения многих клинических рекомендаций, явился тот факт, что активная антигипертензивная терапия на основе периндоприла достоверно снижала риск повторного инсульта — на 28% (рис. 1) [1, 7, 8]. При этом снижение риска повторного инсульта на фоне терапии периндоприлом наблюдалось уже в первые месяцы лечения: изображенные на графике кривые расходятся практически в начале координат, что соответствует первым месяцам лечения. Более того, эти кривые продолжают расходиться на протяжении всего исследования, свидетельствуя о том, что положительный эффект терапии на основе периндоприла нарастает прямо пропорционально увеличению длительности приема препарата. Согласно данным исследования PROGRESS, периндоприл обеспечивает достоверное снижение риска любого типа повторного инсульта (рис. 2).

Одними из осложнений инсульта являются постинсультные когнитивные нарушения и деменция [10]. Основными когнитивными функциями считают гнозис, праксис, речь, память и интеллект [11]. Гнозис — восприятие информации, способность соединять элементарные ощущения в целостные образы. Больной с тяжелыми нарушениями гнозиса (агнозия) не узнает предмет, хотя видит его и может описать. Праксис — способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тяжелыми на-

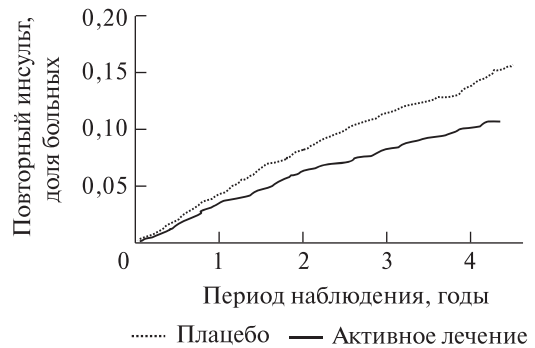


Рис. 1. Основной результат исследования PROGRESS: снижение риска повторного инсульта на фоне терапии на основе периндоприла (по [8]).

рушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка, несмотря на отсутствие пареза. Память — способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. Субъективные жалобы больных на ухудшение памяти не соответствуют истинным нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования. Интеллект — способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений. Речь — способность понимать обращенную речь и выражать свои мысли вербальным способом.

Выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства (Н.Н. Яхно, 2005) [11]. Легкие когнитивные расстройст-

Таблица 1. Различия показателей АД (мм рт. ст.) у больных основной и контрольной групп к моменту завершения исследования PROGRESS ($M \pm m$)

Группа	САД	ДАД
Больные с АГ	9,7 $\pm$ 0,4	4,0 $\pm$ 0,3
Больные без АГ	8,4 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 0,2
Все больные	9,0 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,2

Примечание. Артериальную гипертензию диагностировали при САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.

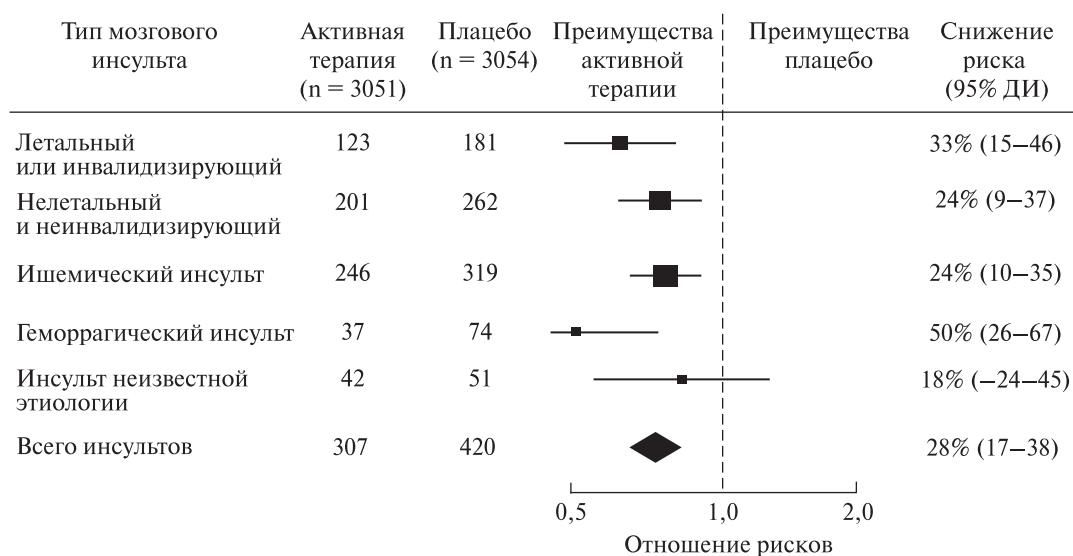


Рис. 2. Достоверное снижение риска любого типа повторного инсульта по данным исследования PROGRESS (по [8]). ДИ – доверительный интервал.

ва – снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в том числе на наиболее сложные ее формы. Умеренные когнитивные нарушения – расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптации. Тяжелые когнитивные расстройства (деменция) – расстройства когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, т.е. вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, деменцию диагностируют при нарушениях памяти и по крайней мере еще одной когнитивной функции (речь, праксис, гнозис, мышление) при условии, что они затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес. Принципиальным отличием от легких и умеренных ког-

нитивных расстройств является инвалидизация [12].

Постинсультную деменцию принято диагностировать при наличии ее временной связи с клинически явным эпизодом нарушения мозгового кровообращения. Она может проявляться в первые 3 мес после инсульта (ранняя постинсультная деменция) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздняя постинсультная деменция) [13].

Когнитивные нарушения различной степени тяжести выявляются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем примерно у половины. Распространенность деменции в первые 3–6 мес после инсульта колеблется от 5 до 32%, а спустя 12 мес – от 8 до 26%. Наиболее высок риск развития деменции в первые 6 мес после инсульта, однако повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенесших инсульт, сохраняется по крайней мере в течение нескольких лет. В популяционных исследованиях доля пациентов с деменцией среди общего числа лиц, перенесших инсульт, составила 7%, спустя 3 года – 10%, спустя 25 лет – 48%. В клинических исследованиях доля па-

циентов с деменцией спустя год после инсульта варьирует от 9 до 17%, спустя 3 года — от 24 до 28%, спустя 5 лет составляет 32%. Таким образом, в 5-летней перспективе риск развития деменции у лиц, перенесших инсульт, оказывается примерно в 4–5 раз выше, чем в общей популяции [10, 12].

Наиболее частой причиной постинсультной деменции считается поражение экстра- и интракраниальных сосудов крупного и среднего калибра (церебральная макроангиопатия). Основная причина церебральной макроангиопатии — атеросклероз, реже это кардиогенная эмболия, обычно повторная (при МА, пороках сердца и т.д.) [14].

В основе развития постинсультной деменции могут лежать следующие варианты поражения мозга [15]:

- инфаркт “стратегической зоны” мозга, имеющей наиболее тесное отношение к регуляции психических функций (угловая извилина, таламус, лимбические структуры, лобная доля, базальные ганглии);
- мультиинфарктное состояние;
- внутримозговое кровоизлияние;
- сочетание инфарктов или кровоизлияния с диффузным поражением белого вещества;
- сочетание сосудистого поражения мозга и альцгеймеровских изменений.

Более корректно рассматривать постинсультную деменцию как многофакторное состояние, важную роль в развитии которого помимо самого инсульта может играть и целый ряд других факторов (пожилой возраст, преморбидные когнитивные нарушения, АГ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, МА и т.д.) [15].

В исследовании PROGRESS впервые была предпринята попытка оценить влияние антигипертензивной терапии на риск развития постинсультной деменции и состояние когнитивных функций [9]. Оценку когнитивных функций (вопросник **Mini-Mental State Examination** (MMSE)) проводили исходно, через 6 и 12 мес, а затем через каждый год с момента рандомизации больных. Всем больным с <25 баллами по

MMSE и/или с положительным ответом исследователя на вопрос: “Как вы считаете, есть ли у этого больного деменция?” — проводили дообследование с верификацией деменции в соответствии с критериями Американской психиатрической ассоциации (**Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-IV)**). Если деменция возникла после перенесенного в ходе наблюдения в исследовании PROGRESS инсульта, ее называли “деменция после повторного инсульта”, а если деменция возникла у пациента, который в ходе наблюдения в исследовании PROGRESS избежал повторного нарушения мозгового кровообращения, — “деменция без повторного инсульта”. Кроме того, отдельно оценивали влияние антигипертензивной терапии на риск ухудшения когнитивных функций. В качестве критерия использовали уменьшение количества баллов по MMSE на 3 и более по сравнению с исходными данными. Исходно в обеих группах средний балл по MMSE составил 29 (максимально возможное количество баллов — 30), а количество больных с ≤25 баллов по MMSE — по 15% в каждой группе [9].

В основной группе деменция зарегистрирована у 6,4% пациентов, в контрольной — у 7,1% (16 и 19 случаев на 1000 пациентов-лет соответственно). В основной группе риск развития деменции был на 12% ниже, чем в контрольной (рис. 3). При этом антигипертензивная терапия на основе периндоприла достоверно снижала риск “деменции после повторного инсульта” — на 34% ($p = 0,03$) (см. рис. 3). Риск ухудшения когнитивных функций на фоне терапии по сравнению с плацебо достоверно снизился на 19% ($p = 0,01$), а риск ухудшения когнитивных функций после перенесенного повторного инсульта — на 45% ($p = 0,001$) (рис. 4). Достоверных различий по влиянию антигипертензивной терапии на риск развития деменции или ухудшения когнитивных функций между подгруппами больных с АГ и без АГ не выявлено (см. рис. 3, 4). Кроме того, риск развития деменции достоверно сни-

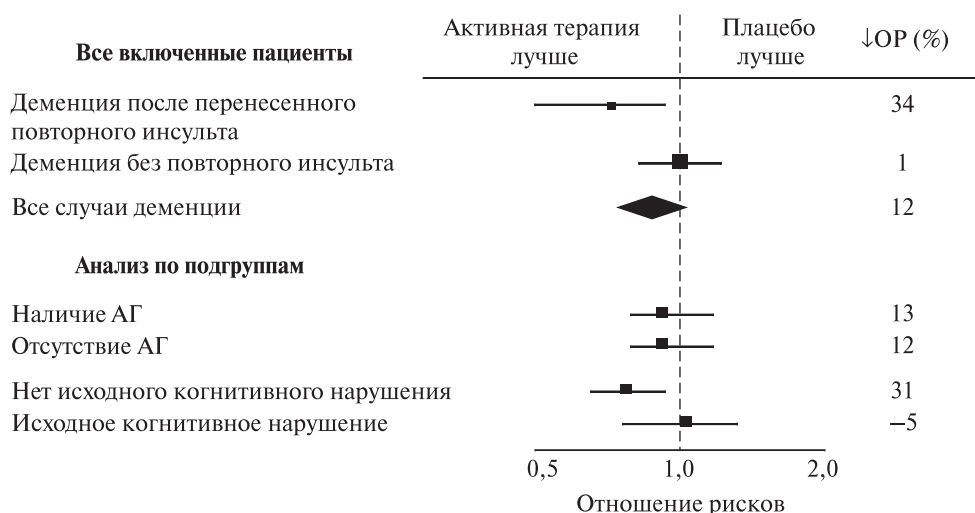


Рис. 3. Снижение риска развития деменции по данным исследования PROGRESS (по [9]). OP — отношение рисков.

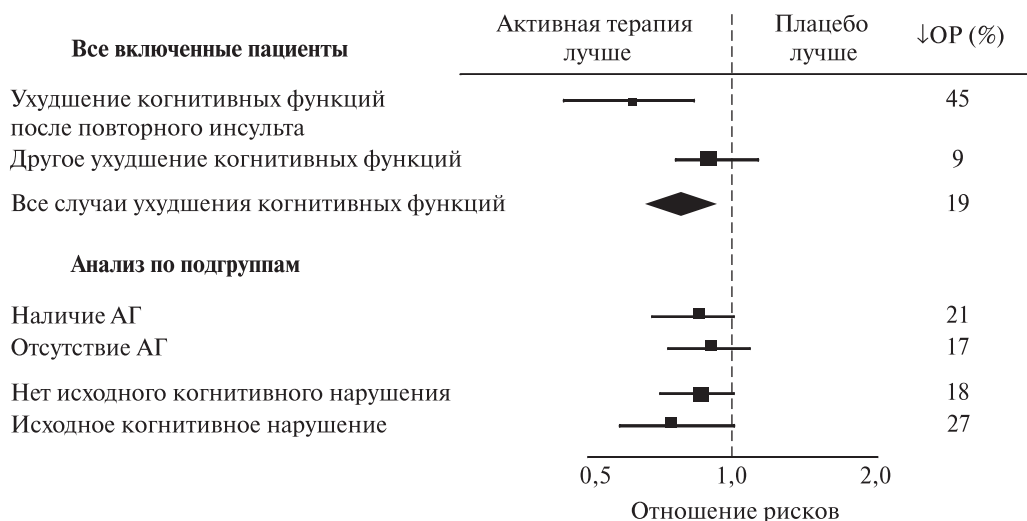


Рис. 4. Снижение риска ухудшения когнитивных функций по данным исследования PROGRESS (по [9]).

зился в подгруппе пациентов без исходных когнитивных нарушений — на 31% ($p = 0,02$). Полученные данные подтверждают точку зрения о том, что в предупреждении деменции ключевое значение имеет адекватная коррекция сосудистых факторов риска, прежде всего АГ [15].

Результаты дополнительного анализа в рамках исследования PROGRESS иллюстрируют влияние терапии периндоприлом

на развитие очагов в белом веществе головного мозга [16]. Магнитно-резонансная томография головного мозга в динамике (исходно и через 36 мес) была выполнена 192 пациентам (103 — в основной группе и 89 — в контрольной). Характеристика больных представлена в табл. 2. На момент проведения повторной МРТ в основной группе

Таблица 2. Характеристика пациентов, которым была выполнена МРТ головного мозга в динамике

Показатель	Группа плацебо (n = 103)	Группа активного лечения (n = 89)	P
Средний возраст, годы	60,7 ± 12,2	60,9 ± 12,1	0,89
Количество мужчин, %	77	75	0,67
Средний рост, см	170,3 ± 9,0	168,8 ± 7,3	0,22
Среднее САД, мм рт. ст.	142,2 ± 19,7	144,3 ± 20,0	0,41
Среднее ДАД, мм рт. ст.	87,8 ± 12,2	88,2 ± 11,6	0,79
Антигипертензивная терапия в анамнезе, %	51	48	0,52
АГ, %	50	53	0,65
Курение, %	19	20	0,96
Сахарный диабет в анамнезе, %	15	16	0,97
Количество алкоголя в неделю, стандартные дозы	6,6 ± 9,7	5,5 ± 9,0	0,37
Вид инсульта, %			0,65
ишемический	73	77	—
геморрагический	11	8	—
ТИА	16	15	—

Примечание. Стандартная доза алкоголя = 18 мл этилового спирта.

АД снизилось на 11,2/4,3 мм рт. ст. (для САД и ДАД соответственно) больше, чем в контрольной (различия между группами достоверны). Средний общий объем новых очагов в белом веществе головного мозга в основной группе был достоверно ($p = 0,012$) меньше ($0,4 \text{ мм}^3$), чем в контрольной ($2,0 \text{ мм}^3$, $p < 0,0001$). Особый интерес вызывает тот факт, что эти различия были наиболее заметны у больных с выраженным поражением белого вещества головного мозга на момент включения в исследование. На фоне лечения периндоприлом у таких пациентов объем поражения белого вещества не изменился, а в контрольной группе общий объем новых очагов составил $7,6 \text{ мм}^3$. В целом, терапия на основе периндоприла снижает риск развития новых

очагов поражения белого вещества головного мозга на 43%.

Таким образом, периндоприл является одним из немногих ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с доказанными церебропротективными свойствами и единственным — с доказанной эффективностью в профилактике повторного инсульта, постинсультной деменции и когнитивных нарушений. Его широкое использование, в том числе в составе комбинированной терапии, позволит увеличить продолжительность жизни больных с АГ и цереброваскулярной патологией, а также улучшить ее качество.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru

Perindopril in Prevention of Recurrent Stroke and Cognitive Impairment after Stroke

O.D. Ostroumova, T.F. Guseva, and I.I. Kopchenov

The article deals with prevention of recurrent stroke and stroke-related dementia in patients with arterial hypertension. PROGRESS trial showed the modern treatment options for patients after stroke or transient ischemic attack. **Key words:** arterial hypertension, stroke, transient ischemic attack, antihypertensive therapy, cognitive impairment, dementia, ACE inhibitors, perindopril.