

# Значение исследования PROGRESS глазами невролога

*В.И. Скворцова, И.А. Платонова*

Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии,  
Российский государственный медицинский университет, Москва

*Проблема цереброваскулярной патологии и наиболее грозного ее проявления — церебрального инсульта сохраняет чрезвычайную социальную и медицинскую значимость как в России, так и во всем мире. Продолжается неуклонный рост сосудистых заболеваний мозга. При этом каждые 10 лет жизни их частота примерно удваивается. Общее число проживающих в мире людей, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в настоящее время составляет свыше 50 млн. человек. Ежегодно в мире переносят инсульт более 20 млн., а в России — более 450 000 человек. Каждые 1,5 мин один из россиян впервые переносит инсульт. Только в Москве в течение одного месяца госпитализируется более 2000 больных с инсультом, что примерно вдвое превышает количество больных с инфарктом миокарда. Территориальная протяженность России, разнородность географических, экологических и этнических факторов определяют специфику проблемы цереброваскулярной патологии в России. Установлены нарастание частоты цереброваскулярных заболеваний и инсульта в направлении с запада на восток; влияние фактора урбанизации на эпидемиологические показатели. В крупных городах с населением более 1 млн. частота инсульта достоверно выше (Санкт-Петербург — 3,8/1000 населения), чем в городах с населением до 500 000 человек (Владимир — 2,7/1000 населения) и сельской местности (Владимирская область — 1,5/1000 населения), а показатели смертности и инвалидизации выше.*

В мире ежегодно от инсульта умирают около 5 млн. человек, из которых в течение первого месяца около 25% и в течение первого года с момента развития заболевания около 40%. В России инсульт занимает второе место (21,4%) в структуре общей смертности населения, уступая лишь ишемической болезни сердца (25,7%) и значительно опередив онкологическую патологию (14,7%). Показатели смертности от цереброваскулярных заболеваний в России, согласно официальной статистике, — одни из наиболее высоких в мире. В то же время специальный анализ с помощью регистра инсульта показал, что данные официальной статистики в 2-2,5 раза превышают истинные показатели смертности от инсульта в разных регионах России.

Инсульт является ведущей причиной тяжелой инвалидизации трудоспособного населения. Лишь около 20% выживших больных могут вернуться к прежней работе. При этом инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество. По данным ВОЗ, совокупная стоимость прямых и непрямых расходов на одного больного инсультом составляет 55 000-73 000 долл. США.

По данным аналитических исследований, проведенных ВОЗ, проблема цереброваскулярной патологии и инсульта является чрезвычайной по значимости медико-социальной проблемой, влияние которой на уровень здоровья и жизни населения всего мира будет последовательно нарастать. Безусловно, решение ее возможно лишь при проведении общегосударственной противо-

инсультной программы. В последние годы созданы Центр по проблеме инсульта Минздрава РФ и Национальная ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ), которые начали активную работу в тесном сотрудничестве. Главная цель — объединить усилия специалистов разного профиля для решения всех основных составляющих проблемы: создание регистров инсульта и получение достоверных эпидемиологических данных на всей территории России; на этой основе — внедрение системы первичной и вторичной профилактики инсульта; совершенствование системы квалифицированной медицинской помощи больным с инсультом на всех этапах заболевания, включая реабилитационные мероприятия.

Для реализации противоинсультной программы во всех административно-территориальных единицах Российской Федерации создаются унифицированные региональные центры по борьбе с инсультом. В настоящее время активно работают 26 таких центров, объединенных единой компьютерной базой данных, что позволяет мониторить и анализировать эпидемиологические данные, внедрять широкомасштабные меры по профилактике инсульта и современные методы лечения.

Безусловно, профилактика является краеугольным камнем в системе мер по уменьшению случаев инсульта для общества и улучшения здоровья населения. Выделяют две основные стратегии: популяционную (пропаганда здорового образа жизни и повышение уровня жизни населения) и «высокого риска». Наибольшую значимость для профилактики инсуль-

та до настоящего времени имеет борьба с регулируемые факторами риска и противопоставление им факторов антириска.

В настоящее время установлена непосредственная связь артериальной гипертензии с недостаточностью мозгового кровообращения, и прежде всего инсультом. Риск развития инсульта имеет линейную логарифмическую зависимость от уровня диастолического и систолического артериального давления (АД). Кроме того, доказано, что снижение АД у больных артериальной гипертензией, не имеющих недостаточности мозгового кровообращения (первичная профилактика), приводит к выраженному уменьшению частоты развития инсульта. По данным аналитических исследований, выраженный профилактический эффект антигипертензивной терапии достигается через 2-3 года, причем уменьшение диастолического АД на 5-6 мм рт.ст. сопровождается снижением частоты развития первичного инсульта на 40%. Внедрение программы по борьбе с артериальной гипертензией в нескольких районах Москвы, проведенное НИИ неврологии, позволило за три года снизить заболеваемость инсультом на 50%, а инфарктом миокарда – на 19%.

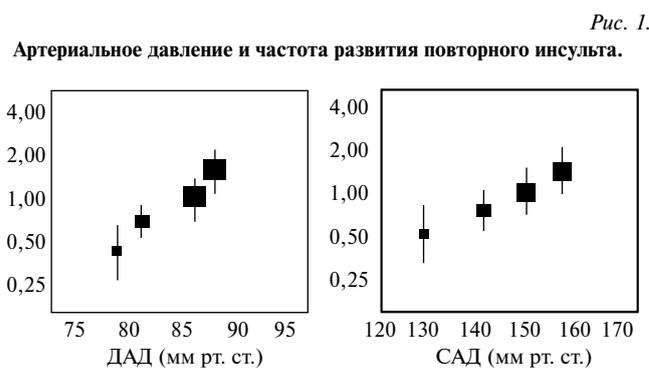
В исследовании, проведенном в странах Восточной Азии, посвященном оценке вероятного вклада артериальной гипертензии в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, установлено, что уровень диастолического АД выше 80 мм рт.ст. является причиной развития 57% всех случаев смерти от инсульта и около 24% - от ишемической болезни сердца. При использовании популяционной стратегии антигипертензивной терапии (снижение диастолического АД на 2% во всей популяции) и целевой стратегии антигипертензивной терапии (снижение диастолического АД на 7% у лиц с его исходным уровнем выше 95 мм рт.ст.) можно ожидать предотвращения 1 из 6 смертей от инсульта и 1 из 20 смертей от ишемической болезни сердца. Иными словами, к 2020 г. можно предотвратить около 1 млн. смертельных случаев в год.

Особо важное значение имеет проблема повторного инсульта и его профилактики, так как повторный инсульт наблюдается у каждого 5-го больного, перенесшего ОНМК в течение ближайших 5 лет. До последнего времени эффективными мерами вторичной профилактики инсульта считали лишь антитромбоцитарную терапию (аспирин, иногда в сочетании с курантилом, клопидогрель-плавикс, тиклид), применение непрямых антикоагулянтов при мерцательной аритмии и эндартерэктомию при стенозе сонных артерий, сопровождающемся клиническими симптомами. Влияние на уровень АД у больных, уже имеющих в анамнезе ОНМК, традиционно не относили к значимым факторам вторичной профилактики инсульта. Важно отметить, что исследования британских ученых, за-

конченные в 1991 г., впервые выявили зависимость между уровнем АД и частотой развития повторного инсульта, характер которой также носил логарифмический характер с наклоном кривой, близким к такому при первичном инсульте (рис. 1). Значимость этих данных была настолько велика, что, безусловно, требовала проверки в крупных мультицентровых исследованиях. Мета-анализ четырех клинических исследований, в которых изучалась эффективность диуретиков и ателолола у пациентов с цереброваскулярной патологией, показал недостоверное уменьшение частоты повторных инсультов на 19%.

В связи с необходимостью объективной оценки возможности профилактики повторного инсульта путем снижения АД у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга, в 1994 г. под эгидой Международного общества по изучению гипертонии и ВОЗ было начато исследование PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study). Для оценки соотношения пользы и риска гипотензивной терапии был выбран ингибитор АПФ – периндоприл (престарium). Данный выбор был неслучаен. Основанием для него послужили:

- установленная эффективность в лечении артериальной гипертензии и профилактике инфаркта миокарда и других сосудистых осложнений;
- фармакодинамические свойства препарата (продолжительное действие, хорошая переносимость, в том числе в остром периоде инсульта и при сердечно-сосудистой недостаточности, низкий риск развития гипотонии первой дозы).



Важно отметить, что большое число инсультов развивается среди лиц с нормальным артериальным давлением. В связи с этим особую значимость приобретают дополнительные эффекты периндоприла, не связанные напрямую с его гипотензивным действием. Механизмы действия периндоприла, наряду с выраженным продолжительным ингибированием активности АПФ плазмы крови и тканей, включают:

- предотвращение расщепления брадикинина с

последующим усилением выброса NO и эндотелий-зависимого гиперполяризующего фактора (ЭЗГФ);

- усиление сосудорасширяющего действия ацетилхолина.

Таким образом, периндоприл усиливает эндотелий-зависимую релаксацию гладкомышечных клеток, вызванную как брадикинином, так и ацетилхолином.

Данные эффекты препарата объясняют его влияние на структуру и функцию сосудов разного калибра.

1. Препарат нормализует структуру и улучшает растяжимость крупных сонных артерий, что отражается в нормализации скорости пульсовой волны по окончании курса лечения.

2. Выявлено уменьшение сосудистого ремоделирования артериол головного мозга как большими, так и малыми дозами периндоприла, не оказывающими значимого гипотензивного действия. Сопоставление эффективности разных гипотензивных препаратов свидетельствовало о том, что только периндоприл нормализует отношение толщины медиального слоя к просвету сосуда при экспериментальной артериальной гипертензии. Чрезвычайно важно, что этот эффект не зависит от выраженности гипотензивного эффекта препарата.

3. Наряду с этим, периндоприл предотвращает и гипертрофию артериол головного мозга при использовании его в больших «гипотензивных» (но не малых) дозах, что отражает участие повышения артериального и, прежде всего пульсового давления, а также активности симпатической нервной системы в развитии гипертрофии.

4. Периндоприл уменьшает повышенную растяжимость артериол головного мозга. Этот эффект наблюдается даже при применении малых доз препарата, не предотвращающих развития гипертрофии, что позволяет предположить изменение состава компонентов артериолярной стенки.

Современные молекулярно-генетические исследования доказали сцепленность полиморфизма гена АПФ с выраженностью атеросклеротических изменений во внутренних сонных и мозговых сосудах, а также со степенью стенозирующего процесса. Ингибитор АПФ – периндоприл - позволяет предотвращать образование атероматозных бляшек в крупных артериях, в эксперименте.

Таким образом, периндоприл является наиболее оптимальным для изучения в рамках мультицентрового исследования препаратом, сочетающим выраженное доказанное антигипертензивное действие, минимальный риск артериальной гипотонии как осложнения и комплексное позитивное действие на структуру и функцию сосудов разного калибра.

Исследование PROGRESS проводилось в 172 центрах 10 стран мира. Исходно в исследование был включен 7121 пациент. Критериями «включения» являлись:

возраст более 45 лет; неинвалидизирующие ОНМК (инсульты и ТИА), перенесенные в течение последних 5 лет, что соответствует периоду максимального риска повторного инсульта. Критерием «исключения» была тяжелая артериальная гипертензия (АД - более 180/100 мм рт.ст.), при которой баланс между риском и пользой от гипотензивной терапии, очевидно, склоняется в сторону пользы.

До рандомизации всем больным назначали периндоприл в дозе 2 мг/сут – первые 2 нед. и затем на протяжении следующих 2 нед. – 4 мг/сут, чтобы оценить переносимость препарата и приверженность лечению. На этом этапе выбыло 532 из 7121 пациента. Еще 484 больных не соответствовали критериям отбора. В результате было рандомизировано 6105 пациентов, составивших исследуемую популяцию, средний возраст составлял 64 года (30% женщин и 70% мужчин). 71% из них перенесли ишемический инсульт, 11 - геморрагический, 4-5 - инсульт неизвестной природы, 23% - транзиторную ишемическую атаку. Исходное АД составляло в среднем 147/86 мм рт.ст. Артериальная гипертензия в анамнезе отмечалась у 48% больных, инфаркт миокарда – у 7, сахарный диабет – у 13%. Половина больных получала гипотензивные препараты; 75% - аспирин; 15% - гиполипидемические средства. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,2 года. Предполагалось, что при ожидаемой частоте повторных инсультов 1,5-2% в год снижение диастолического АД на 4 мм и систолического АД на 8-9 мм приведет к статистически значимому уменьшению риска повторного инсульта на 30% по сравнению с группой плацебо.

К концу исследования были утрачены сведения только о трех больных, что является выдающимся достижением команды исследователей. Пациенты основной группы получали периндоприл 4 мг/сут в сочетании с индапамидом 2,5 мг/сут или без него, а пациенты контрольной группы – плацебо двух препаратов. Следует подчеркнуть, что периндоприл с индапамидом служили дополнением к исходной терапии, в том числе гипотензивной (за исключением ингибиторов АПФ), характер которой определяли лечащие врачи. Один периндоприл назначали в тех случаях, когда больные уже принимали диуретик или у них имелись противопоказания к его применению.

Первичной конечной точкой исследования был повторный инсульт, вторичными – частота фатального или инвалидизирующего инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний (нефатального инсульта или инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых причин), сосудистой деменции и нарушения когнитивной функции, инвалидизации.

К концу исследования различия показателей АД между группами составили 9/4 мм рт.ст. (табл. 1).

В основной группе отмечено высоко достоверное

Таблица 1

Различия показателей АД у больных основной и контрольной групп к моменту завершения исследования PROGRESS ( $I \pm m$ )

Группы больных	Систолическое АД	Диастолическое АД
Больные с гипертонией	$9,7 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,3$
Больные без гипертонии	$8,4 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,2$
Комбинация	$11,8 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,3$
Все больные	$9,0 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,2$

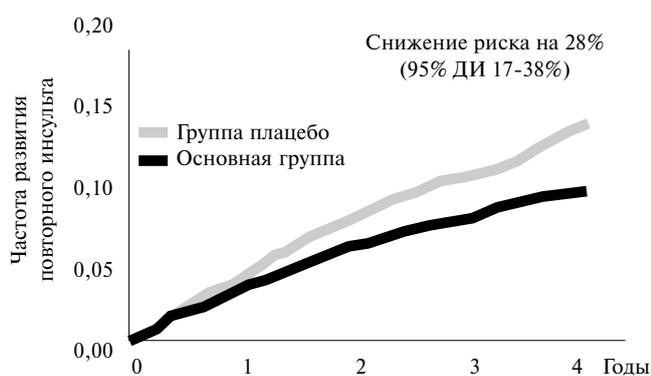
снижение частоты повторных инсультов на 28% (рис. 2), причем этот эффект проявился уже через 6 мес. после начала лечения. Относительный риск фатального/инвалидизирующего инсульта снизился на 38%, ишемического – на 24 и геморрагического – на 50%.

Снижение относительного риска повторного инсульта у больных артериальной гипертонией было более выраженным (на 33%), чем у больных с нормальным АД (на 22%). Однако во втором случае динамика показателя также была статистически значимой.

У больных, страдавших и не страдавших сахарным диабетом, относительный риск инсульта снизился на 33 и 28% соответственно. У пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе относительный риск уменьшился на 24%, с геморрагическим инсультом – на 48, ТИА – на 34%.

Рисунок 2.

Снижение относительного риска повторного инсульта у больных основной группы в исследовании PROGRESS



Суммарная частота сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть) достоверно снизилась на 26%.

Эффект лечения не зависел от наличия артериальной гипертонии (снижение относительного риска у больных с повышенным и нормальным АД составило 31 и 21% соответственно) и применения других гипотензивных препаратов (снижение относительного риска у больных, получавших и не получавших сопутствующую терапию, – 32 и 21%).

Особый интерес представлял анализ влияния периндоприла на уровень когнитивных нарушений и развитие деменции. Известно, что цереброваскулярная болезнь играет роль в развитии не только деменции сосудистого типа, но и болезни Альцгеймера. Это объясняется рядом причин.

Болезнь Альцгеймера и сосудистые заболевания имеют общие этиопатогенетические факторы. Так, риск сосудистой патологии и Альцгеймеровской деменции выше у лиц с наличием аллеля  $\epsilon 4$  гена ApoE и D/D полиморфизмом гена АПФ. Антиромботические и нестероидные противовоспалительные препараты обладают профилактическим эффектом в отношении обоих типов деменции.

У больных с аллелем  $\epsilon 4$  гена ApoE – одним из достоверных факторов риска болезни Альцгеймера – риск развития деменции после инсульта намного выше, чем у больных без этого аллеля. Более того, при гомозиготной представленности аллеля риск постинсультной деменции в три раза выше, чем при гетерозиготной.

У больных с хронической ишемической болезнью мозга риск болезни Альцгеймера выше в три раза, а при фоновом наличии начальных стадий болезни Альцгеймера – даже небольшой бессимптомный инфаркт мозга может спровоцировать развитие деменции.

Явная взаимосвязь разных видов деменции связана с общностью механизмов нейропатологических изменений на фоне ишемии и дегенерации. Уже через 2-3 ч после развития острой фокальной ишемии мозга на фоне запущенных с первых минут заболевания быстрых механизмов некротической гибели клеток в очаге включаются процессы отдаленных последствий ишемии, к которым относятся оксидантный стресс, развитие локального воспаления в очаге ишемии, дисфункция трофических факторов и «включение» запрограммированной клеточной смерти, в том числе одного из ее вариантов – апоптоза. Все отдаленные последствия ишемии тесно взаимосвязаны через единые системы внутриклеточных мессенджеров и имеют общие триггерные молекулярные механизмы. Таким образом, с первых часов ишемии «запускается» универсальный ответ ткани мозга на повреждающее воздействие, который лежит в основе любого дегенеративного процесса и перестает зависеть от характера вызвавшего его фактора. Это определяет и общность подходов к лечению больных с развивающимся дегенеративным процессом.

Исследования, проведенные в 1997-1998 гг., впервые показали, что на фоне гипотензивной терапии достоверно уменьшается частота деменции, причем не только сосудистого, но и Альцгеймеровского типа. В исследовании PROGRESS сбор инфор-

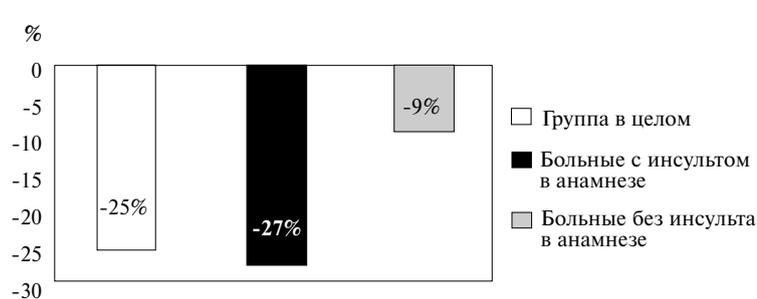
Рис. 3.

Снижение относительного риска когнитивных нарушений и деменции у больных основной группы в исследовании PROGRESS



Рис. 4.

Снижение относительного риска инвалидизации, оцененного по шкале функционального неврологического дефицита (Barthel-индексу) у больных основной группы в исследовании PROGRESS



мации о состоянии когнитивной функции пациентов осуществлялся через 6 мес., а затем через каждый год с момента рандомизации больных. Во время каждого посещения больной проходил тестирование с помощью Mini-Mental State Examination. Помимо этого наличие деменции определялось на основе мнения исследователя. Всем больным с баллом по шкале менее 25 и/или положительным ответом исследователя проводилось дальнейшее дообследование с верификацией деменции в соответствии с критериями Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV).

Исследование выявило достоверное снижение относительного риска когнитивных нарушений на 19% (у пациентов с инсультом в анамнезе на 45%, без инсульта – на 9%) и деменции (на 34 и 1% соответственно) (рис. 3).

Риск развития нетрудоспособности, оцененной с помощью Barthel-индекса, снизился на 25% (на 27 и 9% у больных с инсультом и без в анамнезе) (рис. 4).

Приверженность к лечению составила 87% в основной группе и 88% - в группе плацебо (p= 0,07). Из исследования выбыли 232 и 250 больных из двух групп соответственно. Причинами этого были отказ от дальнейшего участия в исследовании, кашель, сердечная недостаточность и артериальная гипотония (табл. 2).

Таблица 2.

Характеристика и причины отказа больных от дальнейшего участия в исследовании PROGRESS

Характеристика больных	Группа плацебо	Основная группа
Приверженность к лечению	88%	87%
Выбыли по причине:		
отказ	250 чел.	232 чел.
кашель	49 чел.	51 чел.
сердечная недостаточность	12 чел.	66 чел.
артериальная гипотония	69 чел.	47 чел.
	29 чел.	69 чел.

Таким образом, результаты исследования PROGRESS показали высокую значимость терапии ингибитором АПФ периндоприлом для вторичной профилактики инсульта у больных, уже имевших в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения. Эффективность периндоприла оказалась значительной и достоверной не только у лиц, страдающих артериальной гипертензией, но и при нормальном фоновом уровне артериального давления. Установлено, что для профилактики одного повторного инсульта необходимо проводить терапию периндоприлом 23 больным в течение 5 лет, а для профилактики одного сосудистого события – 18 больным.

Наибольшую эффективность препарат проявлял у больных, имевших в анамнезе геморрагический инсульт, и для профилактики геморрагического инсульта. Для предупреждения одного летального геморрагического инсульта оказалось достаточным пролечить 14 пациентов в течение одного года.

Важное значение имеют данные о превентивном влиянии периндоприла на развитие деменции и когнитивных расстройств.

Безусловно, исследования PROGRESS открывают новую эру в профилактике инсульта. Расширение превентивных возможностей позволяет надеяться на ограничение медицинского и социального бремени инсульта.

**Abstract**

The cerebrovascular pathology and the acute cerebral circulation impairment (ACCI) remain to be very important social and medical problem in Russia and all over the world. It is now in the prevalence among vascular diseases. The results of PROGRESS show a high efficacy of perindopril therapy for the secondary prevention of ACCI in patients with early ACCI. The efficacy of perindopril was high and valid in patients with arterial hypertension and normal arterial pressure. Perindopril was more effective in patients with hemorrhagic ACCI for treatment and prevention.