

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ КРИЗЫ И МОЗГОВЫЕ ИНСУЛЬТЫ НА ФОНЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРЫ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

¹ И. В. Андреева, ¹ А. А. Пунин, ² В. В. Листратенков, ² П. А. Дейнеко.

¹ ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия,
кафедра факультетской терапии

² МЛПУ «Станция скорой медицинской помощи», г. Смоленск.

Артериальная гипертензия (АГ) до настоящего времени продолжает оставаться наиболее значимым фактором риска мозговых катастроф, обуславливая до 70 % всех острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Результаты крупных эпидемиологических исследований показали существующую взаимосвязь между риском развития мозгового инсульта (МИ) и уровнем артериального давления (АД), в первую очередь систолического [SHEP, MRFIT, Framingham]. В связи с этим актуальной проблемой для популяции является осуществление контроля уровня АД, как метода профилактики гипертонических кризов (ГК) и соответственно – мозговых катастроф.

Однако, несмотря на внедрение современных гипотензивных препаратов, доказавших свою эффективность в крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях и подтвердивших ее в реальной клинической практике большинства экономически развитых стран мира [1,6], в России не удается достичь желаемого эффекта по снижению числа кризов и соответственно ОНМК. По стране в целом количество ГК с 1998 года по 2002 год увеличилось на 9 % [5]. Существующие противоречия между внедрением высокоэффективных препаратов и отсутствием контроля над гипертонией требуют проведения углубленных исследований для вскрытия их причин.

Материалы и методы

Целью исследования явились изучение динамики обращаемости пациентов на станцию скорой медицинской помощи (СМП) г. Смоленска по поводу ГК и МИ, а также анализ особенностей гипотензивной терапии на амбулаторном этапе у больных с кризовым течением АГ.

Анализ обращений больных на станцию СМП г. Смоленска по поводу ГК и МИ проведен по материалам 26869 регистрационных карт за период с 1996 по 2006 год. Характер гипотензивной терапии на амбулаторном этапе и система подбора доз лекарственных препаратов изучены у 77 больных с кризовым течением АГ (12 мужчин и 65 женщин; средний возраст составил $63,1 \pm 1,15$), находившихся на лечении в кардиологическом отделении городской клинической больницы № 1. Статистическая обработка данных проведена с использованием точного критерия Фишера и точного биномиального теста.

Собственные результаты

Динамика обращений больных АГ на станцию СМП представлена на рисунке 1. За период с 1996 по 1999 год отмечен рост частоты обращений данной категории больных за экстренной помощью с 13702 до 19246 случаев в год. После некоторого снижения до 13453 в 2001 году, к 2006 году вновь наблюдался рост числа обращений больных до 18276 случаев. Среди общего числа выездов СМП к больным АГ отмечен рост доли ГК с 14,3 % (2000 г.) до 45,5 % (2006 г.), которые чаще стали носить осложненный характер: в 2006 - 3 % по сравнению с 2003 годом - 2,3 %.

В структуре осложненных ГК актуальна проблема МИ. Средний возраст пациентов с МИ в г. Смоленске составил $69,7 \pm 0,26$ лет. В возрасте до 59 лет мужчины преобладали над женщинами в 1,5 раза, после 70 лет МИ в 2,6 раз чаще встречались у женщин. С 1996 года за последующий период десятилетнего наблюдения произошло статистически значимое снижение числа обращений больных на станцию СМП по поводу ОНМК: с 2490 случаев в 1996 году (выборочная доля (D_{1996}) – 0,093 при доверительном интервале [0,09; 0,10]) до 2255 случаев в 2006 году ($D_{2006} = 0,084$ [0,08; 0,09], $p = 0,001$) (рис. 2).

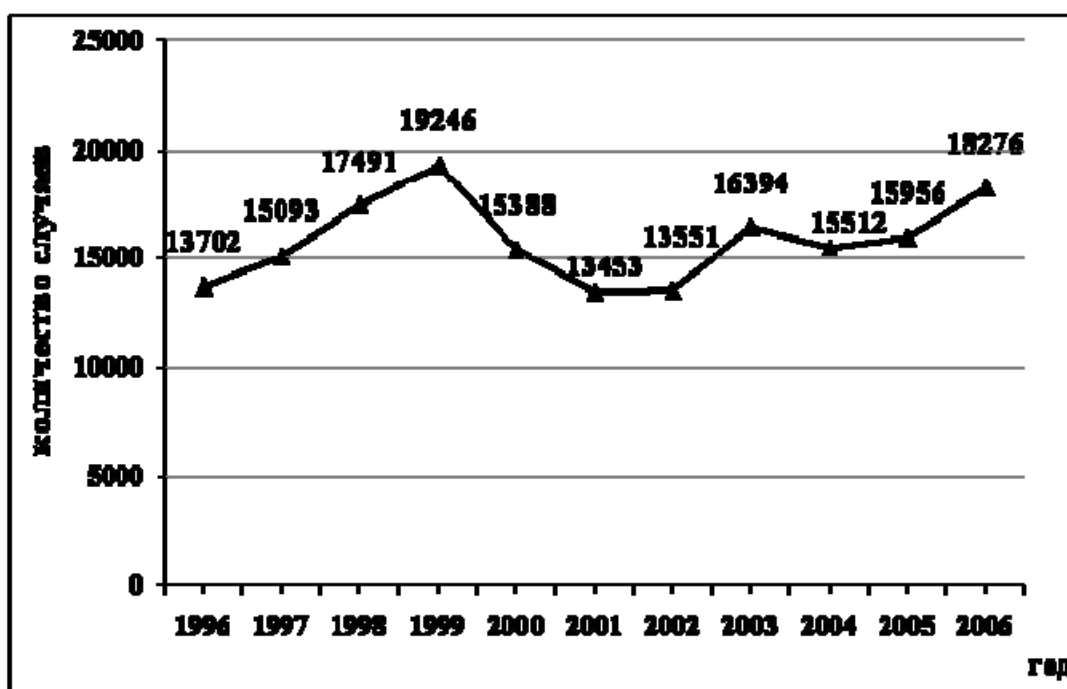


Рисунок 1. Динамика вызовов СМП больными артериальной гипертензией с 1996 по 2006 год в г. Смоленск

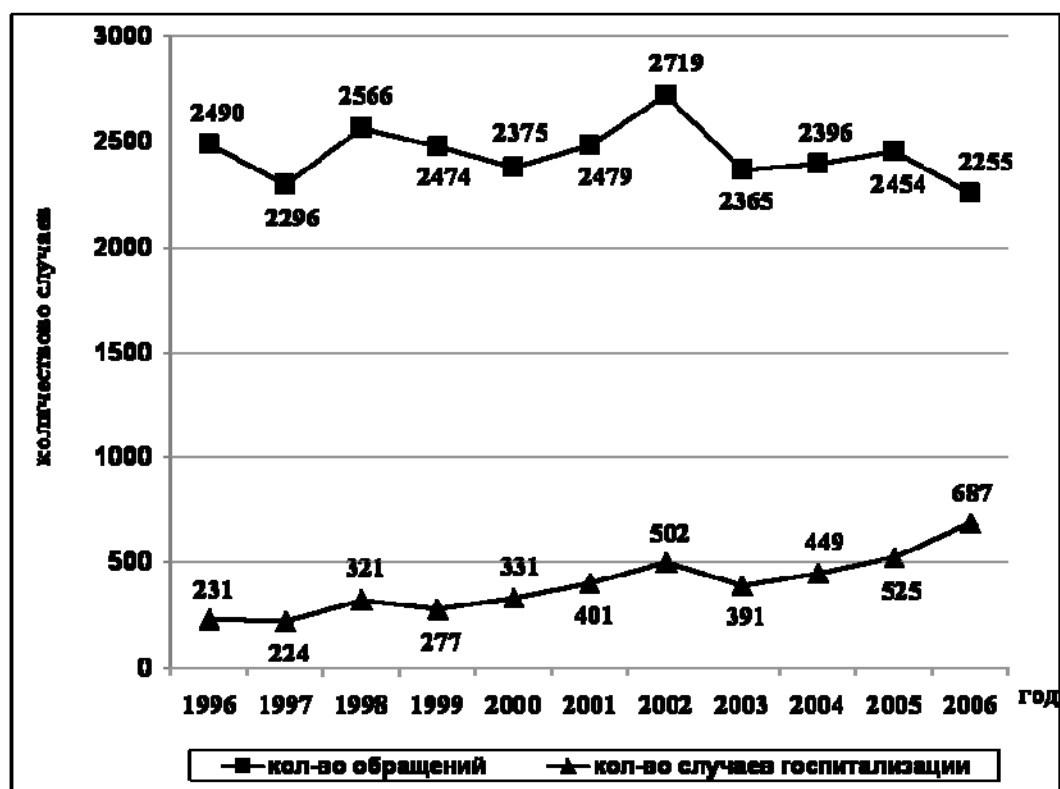


Рис 2. Частота обращений на станцию СМП и госпитализаций населения г. Смоленска по поводу ОНМК с 1996 по 2006 год

Таким образом, на протяжении этих лет имеет место устойчивый тренд снижения числа МИ. В тоже время отмечается значительный ежегодный рост частоты госпитализаций пациентов с ОНМК (рис. 2), что косвенно может свидетельствовать о развитии более тяжелых мозговых катастроф за этот период времени. Если в 1996 году выборочная доля госпитализированных пациентов (D_{1996}) составила – 0,093 [0,08; 0,10], то в 2006 году этот показатель увеличился в 3 раза и достиг 0,30 [0,29; 0,32], ($p < 0,001$). Увеличилось и количество больных, у которых ОНМК развилось на фоне ГК. На это указывает увеличение доли обращений этих больных за экстренной помощью в общей структуре вызовов по поводу инсульта: с 3,8 % в 1996 году ($D_{1996} = 0,038$ [0,03; 0,05]) до 6,1 % в 2005 году ($D_{2005} = 0,06$ [0,05; 0,07], $p = 0,0004$).

С целью выяснения причин сложившейся ситуации была проанализирована структура гипотензивной терапии на амбулаторном этапе и система подбора доз четырех основных классов гипотензивных препаратов (β_2 -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, диуретики) у 77 больных с кризовым течением АГ (табл. 1).

Таблица 1
Используемые дозы препаратов в г.Смоленске у пациентов с кризовым течением артериальной гипертензии (2006 г.)

Суточная доза препарата	I группа (≥ 5 раз/год), N = 19	II группа (2 – 4 раза/год) N = 33	III группа (≤ 1 раз/год), N = 25
<i>АД на момент поступления:</i>			
САД, М \pm m	162,6 \pm 4,7	160,6 \pm 4,6	162,6 \pm 4,7
ДАД, М \pm m	94,7 \pm 2,5	92,9 \pm 2,6	97,04 \pm 2,4
<i>Метопролол</i>			
М \pm m	45,2 \pm 5,6	49,4 \pm 6,13	46,8 \pm 5,2

Mode	25,0	50,0	–
D_{\min}	25,0	12,5	6,25
D_{\max}	100	100	100
<i>Эналаприл</i>			
$M \pm m$	$21,9 \pm 3,2$	$14,8 \pm 1,1$	$13,85 \pm 1,87$
Mode	20,0	20,0	20,0
D_{\min}	5,0	2,5	2,5
D_{\max}	40,0	20,0	20,0
<i>Амлодипин</i>			
$M \pm m$	$8,2 \pm 0,76$	$9,6 \pm 1,36$	$10,2 \pm 0,86$
Mode	10,0	10,0	10,0
D_{\min}	5,0	2,5	2,5
D_{\max}	10,0	20,0	20,0
<i>Индапамид</i>			
$M \pm m$	$1,55 \pm 0,03$	$1,65 \pm 0,05$	$1,58 \pm 0,03$
Mode	1,5	1,5	1,5
D_{\min}	1,5	1,5	1,5
D_{\max}	2,5	2,5	2,5

Примечание: M – средняя назначаемая суточная доза препарата, Mode – наиболее часто назначаемая суточная доза препарата; D_{\min} – минимальная назначаемая доза препарата; D_{\max} – максимальная назначаемая доза препарата.

Все пациенты были распределены на три группы. Первую группу составили 19 человек, ($D = 0,25 [0,16; 0,36]$), которые вызывали бригаду СМП по поводу ГК 5 раз в год и чаще. Вторую - 33 пациента, ($D = 0,43 [0,32; 0,55]$), с кратностью обращения от 2 до 4 раз в год. Третью - 25 человек, ($D = 0,32 [0,22; 0,44]$), с АГ, вызывавших СМП 1 раз в год и реже. Все три группы были сопоставимы по полу и возрасту, количество женщин преобладало над количеством мужчин ($p < 0,001$).

Различий между частотой назначений основных классов гипотензивных препаратов (β_2 -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, диуретики) в структуре терапии среди пациентов первой и III групп не оказалось. Анализ характера фармакотерапевтических режимов у пациентов во II группе выявил значимое преобладание доли диуретиков ($D = 0,8 [0,62; 0,92]$) в структуре терапии по сравнению с β_2 -адреноблокаторами ($D = 0,54 [0,36; 0,71]$, $p = 0,025$) и антагонистами кальция ($D = 0,4 [0,23; 0,58]$, $p = 0,0009$). Различий в частоте назначений других препаратов у этих пациентов не выявлено. Следует отметить достаточно низкую частоту назначений препаратов центрального действия, которые присутствовали в структуре фармакотерапии только в качестве препаратов, предназначенных для купирования внезапного повышения АД, а не для постоянного ежедневного приема. Доля назначений препаратов центрального действия среди пациентов всех трех изучаемых групп была достоверно ниже доли назначений основных классов гипотензивных препаратов ($p < 0,05$).

Проводимая гипотензивная терапия на амбулаторном этапе показала одинаковую эффективность в отношении снижения уровня АД у пациентов с кризовым течением АГ не зависимо от частоты возникновения ГК (табл. 1). Измерение АД при поступлении показало, что средний уровень систолического АД (САД) был равен $161,7 \pm 2,73$ мм.рт.ст., диастолического АД (ДАД) – $94,7 \pm 1,5$ мм.рт.ст. Достоверно чаще среди пациентов первой группы выявлялась II степень повышения АД ($D = 0,47 [0,24; 0,71]$) по сравнению с первой степенью ($D = 0,16 [0,03; 0,40]$). Кроме того, среди данных больных отсутствовали лица с нормальным или высоким нормальным уровнем АД. Значимых различий в уровне повышения АД в других группах не выявлено.

Однако, у пациентов, обращающихся на станцию СМП 5 раз/год и чаще (первая группа), целевой уровень АД достигался путем назначения более высоких доз ингибиторов АПФ и меньших доз антагонистов кальция по сравнению с больными, которые вызывали СМП 1 раз/год и реже или не обращались совсем (III группа). Кроме того, у пациентов III группы выявлен более широкий диапазон назначаемых доз β_2 -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция, чем у лиц первой группы.

Наряду с качественными особенностями фармакотерапии изучено количество назначаемых препаратов. Данные, полученные при анализе амбулаторных карт и опросе пациентов, были сопоставимы. Значимых различий между частотой приема 1 – 2 препаратов и ≥ 3 препаратов в изучаемых группах пациентов не выявлено. В среднем каждый пациент в первой группе принимал $2,84 \pm 0,23$, во II – $2,64 \pm 0,18$ и в III – $2,8 \pm 0,22$ препарата.

Проанализирована структура комбинированной терапии у пациентов с кризовым течением АГ. Участковые терапевты отдавали предпочтение нефиксированным комбинациям гипотензивных препаратов, выборочная доля которых в первой изучаемой группе составила $D_I = 0,76 [0,58; 0,89]$, во II – $D_{II} = 0,85 [0,74; 0,93]$, в III – $D_{III} = 0,74 [0,60; 0,85]$, что было достоверно выше частоты назначений фиксированных комбинаций – $D_I = 0,24 [0,11; 0,42]$ ($p = 0,00002$), $D_{II} = 0,15 [0,07; 0,26]$ ($p < 0,001$), $D_{III} = 0,26 [0,15; 0,40]$ ($p = 0,000002$) соответственно. Чаще назначались различные комбинации из β_2 -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и диуретиков, по сравнению с комбинациями, в которых присутствовали антагонисты кальция ($p < 0,05$). Структура комбинированной гипотензивной терапии между изучаемыми группами пациентов значимо не отличалась.

Обсуждение

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в последние годы, лечение АГ остается одной из главных проблем современной медицины. Об этом свидетельствуют данные Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи. В целом по России за период с 2000 по 2003 год число вызовов бригад СМП по поводу ГК и связанных с ними госпитализаций увеличилось в среднем в 1,5 раза. Гипертонические кризы составляют примерно 20% всех причин вызова СМП. В Москве за период с 1997 по 1999 год зарегистрирован рост с 24571 до 26794 вызовов (больше половины больных госпитализируется) [2].

Аналогичная картина наблюдалась и в г. Смоленске. В 2006 году заболевания сердечно-сосудистой системы продолжали занимать первое место в структуре обращений больных на станцию СМП – 31,3%. По-прежнему остро стояла проблема АГ и ГК. Так, за период с 1996 по 1999 год количество кризов увеличилось в 1,4 раза. В дальнейшем после некоторого улучшения ситуации, с 2002 года снова наметился рост числа вызовов по поводу ГК: с 14,3% (2000 год) до 45,5% (2006 год).

Не менее актуальной во всем мире и в отдельных регионах в частности остается и проблема МИ. Не смотря на то, что заболеваемость инсультом в мире за последние 50 лет уменьшилась [Framingham] [7], риск развития инсульта в течение жизни для каждого конкретного больного, не уменьшился в той же степени. Независимо от типа МИ артериальная гипертензия продолжает занимать первое место среди факторов риска его развития (в 98,9 %). У больного, страдающего АГ, вероятность развития ОНМК повышена в 7 раз [4]. В г. Смоленск в 2006 году из 10790 случаев выездов бригады СМП к больным по поводу заболеваний нервной системы, 2255 или 21% приходилось на ОНМК (700 человек на 100 000 населения).

Проведенный нами анализ подтвердил значимость неконтролируемого повышения АД в качестве основного фактора риска развития МИ у больных, страдающих АГ. Выявлено, что с 1996 года за последующий период одиннадцатилетнего наблюдения число обращений пациентов на станцию СМП по

поводу МИ, которые развились как осложнение ГК, увеличилось в 1,6 раз. Необходимо отметить, что рост происходил не одинаково в течение данного периода времени: наблюдалось два этапа увеличения частоты инсультов на фоне ГК (1996–2000 г.г., 2002–2005 г.г.). При этом вторая «волна» полностью совпадает с ростом общего количества ГК в структуре вызовов СМП больными артериальной гипертензией за аналогичный период времени. Кроме того, с 1996 к 2006 году в г. Смоленск произошло увеличение частоты госпитализаций пациентов с ОНМК в 3 раза, что косвенно может свидетельствовать о росте тяжести МИ. В целом по России так же прослеживается тенденция к более тяжелому течению АГ, что приводит к увеличению частоты её осложнений, в первую очередь – инсульта, субарахноидального кровоизлияния [2].

Данная ситуация может быть связана с отсутствием возможности в амбулаторной клинической практике титровать дозы и корректировать начальную терапию, осуществлять мониторинг за эффективностью лечения. Так по данным исследования Cardiomonitor в реальной практике лишь в 16% случаев врачи действительно проводят коррекцию терапии; 84% больных продолжают получать прежнее лечение. Изменения антигипертензивной терапии в реальной практике представлены с одинаковой частотой: увеличение дозы препарата (35%), добавление второго препарата (25%) и замена другим лекарственным средством (40%) [1].

Проведенное исследование показало, что назначаемые гипотензивные препараты и их комбинации были одинаково эффективны по силе гипотензивного эффекта среди пациентов с кризовым течением АГ. Доля нефиксированных комбинаций лекарственных препаратов в структуре фармакотерапии составила 78,3%. Преимущественно присутствовали различные комбинации из β_2 -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и диуретиков, по сравнению с комбинациями, в которые входили антагонисты кальция. Чаще всего назначались комбинации из ингибитора АПФ и диуретика или ингибитора АПФ, диуретика и β_2 -адреноблокатора.

Нужно отметить, что целевой уровень АД у пациентов с частотой ГК ≥ 5 раз/год (первая группа) достигался в основном за счет увеличения дозы ингибиторов АПФ при стандартных дозировках β_2 -адреноблокаторов по сравнению с больными, у которых ГК возникали ≤ 1 раза/год (III группа). В то время как у пациентов III группы в сравнении с первой группой участковые терапевты увеличивали дозу антагонистов кальция. Сочетание ингибитора АПФ и диуретика является наиболее популярным и в целом по России: около трети врачей предпочитают сочетание именно этих препаратов [ПИФАГОР] [3]. Вероятно, данный факт объясняется тем, что комбинация диуретика и ингибитора АПФ является одной из самых оптимальных. С одной стороны она позволяет усилить гипотензивный эффект за счет суммации действия и уменьшить побочные эффекты, с другой – позволяет блокировать так называемые контррегуляторные механизмы подъема АД при приеме диуретиков. В России ингибиторы АПФ и β_2 -адреноблокаторы лидируют по частоте использования, занимая 47% фармацевтического рынка. В то время как на долю антагонистов кальция и диуретиков приходится только по 13,9%.

Следует обратить внимание и на небольшой диапазон назначаемых доз β_2 -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция у пациентов с более частыми обострениями АГ (первая группа), по сравнению с III группой больных. Данный факт указывает на отсутствие индивидуального подбора дозы гипотензивных препаратов у пациентов с более тяжелым течением (первая группа), что, возможно, является одной из причин развития у них ГК.

Выводы

1. За период с 1996 по 1999 год отмечался рост частоты обращения больных артериальной гипертензией за экстренной помощью на станцию СМП с 13702 до 19246 случаев год. После некоторого снижения количества вызовов к 2001 году до

- 13453 случаев, снова имеет место тенденция к увеличению числа обращений больных до 18276 вызовов в 2006 году.
2. На фоне снижения общего количества мозговых инсультов с 2490 случаев (1996 год) до 2255 случаев (2006 год), наблюдается рост количества гипертонических кризов у пациентов с артериальной гипертонией с 14,3% (2000 год) до 45,5% (2006 год). И как следствие этого произошло увеличение частоты мозговых катастроф, развившихся в качестве осложнения гипертонического криза за аналогичный период времени: с 3,8 % в 1996 году до 6,1 % в 2005 году.
 3. Отмечен рост частоты госпитализаций пациентов с ОНМК за период наблюдения с 9,3 % (1996 год) до 30,5% (2006 год).
 4. В 2006 году средний возраст пациентов с мозговым инсультом составил $69,7 \pm 0,26$ лет. ОНМК у мужчин до 59 лет встречалось в 1,6 раза чаще, чем у женщин, в то время как после 70 лет – в 3 раза чаще у женщин.
 5. Используемые гипотензивные препараты и их комбинации равно эффективны в плане достижения целевого уровня АД, но не равноценны в отношении профилактики ГК у больных артериальной гипертонией.
 6. Для достижения целевого уровня АД на поликлиническом этапе преимущественно используется схема увеличения дозы ингибиторов АПФ при стандартных дозировках β_2 -адреноблокаторов.
 7. У пациентов, имеющих более частые ГК, в структуре назначений выявлен меньший диапазон колебания доз β_2 -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция.

Литература

1. Джаиани Н. А., Жиров И. В.. Комбинированная антигипертензивная фармакотерапия: что мы можем сделать для контроля артериального давления // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13. – № 11. – С.741 – 745.
2. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Гипертонические кризы: существует ли реальные противоречия в классификации и лечении? Сердце. 2003; 2 (3): 116–27.
3. Леонова М.В., Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России (ПИФАГОР II). // Качественная клиническая практика. – 2004. – №1. – С. 17–27.
4. Милягин В. А., Милягина И. В., Цепов А. Л.. Диагностика, профилактика и лечение артериальной гипертонии в амбулаторных условиях // Медицинские вести регионов. – 2006. – № 2. – С. 44 – 68.
5. Терещенко С. Н.. Гипертонические кризы, современные принципы терапии // Consilium Medicum. – 2004. – Т.6. – № 11. – С. 42 – 46.
6. Laragh's L. Lesson XXV: How to Mechanistically Diagnose and Correctly Treat a Hypertensive Crisis. – AJH. - September 2001. - № 14. – 9 p.
7. Raphael Carandang et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. JAMA. Dec. 27, 2006; 296: 2939-46.