

УДК: 616.12-008331+616831-005.1-084:615.22

Современные взгляды на вторичную профилактику цереброваскулярных осложнений при артериальной гипертензии

О.Н. Крючкова, Э.Ю. Турна, Н.И. Фрич

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, сердечно-сосудистый риск, антигипертензивные препараты

Сердечно-сосудистые заболевания в Украине обуславливают 61,2% уровня общей смертности. По данным ВОЗ, Украина занимает одно из первых мест среди стран Европы по уровню общей смертности, смертности от болезней системы кровообращения и мозговых инсультов и одно из последних мест по средней продолжительности жизни. Предполагается, что к 2025 году у >5 млрд. жителей земного шара будет артериальная гипертензия (Kearney P.M. et al., 2005).

Распространенность цереброваскулярных заболеваний в Украине постоянно повышается: за последние 15 лет этот показатель вырос почти в 4 раза. В структуре факторов риска заболеваемости и смертности от инсульта основное место занимает АГ (Свищенко Е. П. та співавт., 2008).

Результаты многочисленных обсервационных исследований свидетельствуют, что артериальная гипертензия – наиболее значимый модифицируемый фактор риска кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний, болезней почек (Sojanovic B. Et al., 2008). Смертность от основных осложнений АГ – ишемической болезни сердца и мозгового инсульта – среди лиц 40-89-летнего возраста повышается пропорционально уровню систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) (Lewington S. et al., 2002). При этом повышение на каждые 20 мм рт. ст. САД и 10 мм рт. ст. ДАД выше уровня 115/75 мм рт. ст. ассоциируется с удвоением смертности от этих заболеваний. Современная стратегия лечения АГ заключается не только в адекватном контроле офисного и суточного АД, но и снижении рисков возникновения кардиоваскулярных событий, реверсии поражений органов-мишеней (Whitworth J.A. et al., 2003; Mancia G. et al., 2007; Cohen M.C. et al., 1997). Снижение уровня артериального давления у пациентов с АГ на 5 мм рт. ст.

позволяет уменьшить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний более чем на 20%, риск развития инсульта – на 34%. Более выраженное снижение (10 мм рт. ст.) приводит к уменьшению риска развития инсульта на 56%.

Ведущую роль в патогенезе АГ играет ренин-альдостерон-ангиотензиновая система, которая непосредственно участвует в процессах роста и дифференцировки тканей, модификации процессов воспаления и апоптоза, а также стимуляции синтеза и секреции целого ряда нейрогуморальных субстанций. Основным кондуктором, обеспечивающим практически все известные влияния РАС, является ангиотензин II, который реализует свои тонические явления посредством стимуляции специфических рецепторов. Установлено, что активация AT1- и AT2- рецепторов приводит к противоположным результатам. AT1- рецепторы обуславливают вазоконстрикторный эффект, стимулирует освобождение вазопрессина, альдостерона, эндотелина, норадреналина, кортикотропин-рилизинг-фактора. Ангиотензин II способствует накоплению коллагенового матрикса, продукции цитокинов, адгезивных молекул, активации внутриклеточной сигнальной системы (multiple intracellular signaling cascades), посредством стимуляции киназы митоген-активирующего протеина (mitogen-activated protein), киназы тирозина и различных факторов транскрипции (Morsing P. et al., 1999). Ангиотензин II, стимулируя AT1-рецепторы, вызывает вазоконстрикцию проксимальных, относительно крупных сосудов мозга, тем самым защищая дистальные сосуды от образования аневризм Шарко-Бушара и их разрыва. A. Fournier и соавторы (2004) предположили, что стимуляция AT2- рецепторов способствует образованию коллатералей и повышает устойчивость нейронов к аноксии при ишемии мозга. Таким об-

разом, ангиотензин II представляется центральным звеном в сложном каскаде активации РАС, оказывающей негативное влияние на структурные и функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы. В этой связи теоретически ограничение влияния ангиотензина II на клеточные рецепторные субъединицы может явиться реальным способом медикаментозного вмешательства в прогрессирование кардиоваскулярных заболеваний. Возможно, антигипертензивные препараты, повышающие уровень ангиотензина II в крови (тиазидные диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция короткого и длительного действия и блокаторы рецепторов ангиотензина II), независимо от степени снижения АД более существенно предотвращают риск развития инсульта, чем лекарственные средства, снижающие уровень ангиотензина II (блокаторы β -адренорецепторов, ингибиторы АПФ и недигидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия).

Из рекомендации по лечению артериальной гипертензии (2007г, Милан), у больных с инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, антигипертензивное лечение значительно уменьшает частоту повторных инсультов, а также снижает связанный с ним высокий риск развития сердечных осложнений. Поскольку данные исследований свидетельствуют о том, что польза от лечения в значительной степени зависит непосредственно от снижения АД, в данных рекомендациях предполагается использование всех доступных препаратов и рациональных комбинаций после перенесенного инсульта.

В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) в группе лечения на основе БАР лозартана в сравнении с терапией на основе β -блокатора атенолола относительный риск развития фатального или нефатального инсульта был меньше на 25% (Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al., LIFE Study Group. Lancet. 2002).

В другом крупном исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) сравнивалась эффективность гипотензивной терапии, основанной на применении антагониста кальция амлодипина с последующим присоединением ингибитора АПФ периндоприла, с терапией, основанной на применении β -блокатора атенолола и тиазидного диуретика бендрофлуметиазида (Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al.; ASCOT Investigators. Lancet 2005). При сопоставимом снижении уровня АД в группе лечения антагонистом кальция и ингибитором АПФ относительный риск развития инсульта был на 23% ниже, чем в группе сравнения ($p=0,0003$). Результаты исследования ASCOT позволяют предположить, что, помимо гипотензивного действия, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ обладают дополнительными свойствами, позволяющими снизить риск развития цереброваскулярных осложнений. В ряде исследований было показано, что антагонисты кальция оказывают противоатеро-

склеротическое действие: при длительном лечении наблюдается уменьшение толщины интимы-медии сонных артерий – показателя, отражающего атеросклеротические изменения в сосудах и являющегося независимым фактором риска развития ишемического инсульта (Gariery J, Simon A, Chironi G. et al. Large artery wall thickening and its determinants under antihypertensive treatment: the IMT-INSIGHT study. J. Hypertens. 2004).

По данным исследования ALLHAT (2002) на фоне терапии амлодипином отмечали недостоверное снижение риска развития инсульта по сравнению с терапией хлорталидоном, терапия как диуретиком, так и антагонистом Са оказалась по данным этого исследования более эффективна для профилактики инсульта, чем лечение иАПФ. Исследование accomplish (2008) сравнивало комбинацию иАПФ беназеприла с блокатором кальциевых каналов амлодипином или с диуретиком гидрохлортиазидом у 12 600 больных гипертензией с высоким риском (старше 60 лет, САД>160 мм рт.ст., поражение органов мишеней). Комбинация иАПФ с амлодипином оказалась более эффективной, чем с диуретиком, обеспечила снижение риска смерти, инфаркта или инсульта на 20% по сравнению с комбинацией иАПФ+диуретик.

В исследовании STOP-Hypertension-2 (2004) при изучении влияния терапии препаратами различных групп оказалось, что на фоне терапии иАПФ или антагонистами Са суммарная частота развития инсульта (фатальных и нефатальных) случаев на 25% ниже, чем при лечении диуретиками или β -адреноблокаторами.

По результатам исследования ontarget (2008) телмисартан так же эффективен, как и рамиприл для профилактики возникновения инсульта, сердечно-сосудистой смерти.

Исследования, касающиеся вторичной профилактики инсульта у лиц с цереброваскулярными заболеваниями, немногочисленны, однако достаточно убедительны. Исследование progress (2001) в свое время показало, что можно снизить риск инсульта, а также влиять на когнитивную функцию и дееспособность пациентов с помощью препаратов, снижающих АД. В исследовании 58% обследуемых получали комбинированную терапию периндоприлом и индапамидом, риск развития инсульта снизился в целом на 28% , монотерапия периндоприлом снижала риск развития инсульта лишь на 14%. Более существенное снижение АД при комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом приводило к более выраженному снижению риска инсульта (на 43%). В более позднем исследовании MOSES продемонстрировано, что весьма эффективный нитрендипин существенно уступает препарату эпросартан по первичной и конечной точке: снижению общей смертности и цереброваскулярных расстройств. Эпросартан на 21% эффективнее снизил первичную точку (смертность и число случаев цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложне-

ний). Влияние на все сосудистые события 25% (достоверно снижал частоту фатальных и нефатальных цереброваскулярных событий). Лучший результат был достигнут при давлении от 120 до 140 мм рт.ст. Достоверно снижался риск повторных инсультов, а также наблюдалось кардиопротективное действие.

Результаты исследования *profess*, представленные на Европейской конференции по инсульту в мае 2008 г (телмисартан 80 мг по сравнению с плацебо, препараты добавляли к обычной гипотензивной терапии), показали, что телмисартан по сравнению с группой плацебо через 6 мес. терапии достоверно снижает риск развития повторного инсульта и основных сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, повторный инсульт, инфаркт миокарда, вновь возникшая или усугубившаяся сердечная недостаточность), однако через 2,5 года лечения этой разницы не наблюдалось. Таким образом, можно сделать вывод, что снижению риска развития инсульта в большей степени способствовало снижение уровня АД, по-видимому, любой препарат, снижающий уровень АД снижает риск развития инсульта (Michael Sloan, Tamp). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, 2007 год, для вторичной профилактики инсульта можно использовать все доступные препараты и рациональные комбинации, однако для доказательства их специфического цереброваскулярного протекторного эффекта недостаточно исследований.

Пациенты с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений должны получать комбинированную антигипертензивную терапию (рекомендации ЕОК, 2007). Преимущества комбинированной терапии: возможность использования низких доз препаратов, предотвращающих развитие побочных эффектов; влияние на несколько звеньев патогенеза с целью более эффективного контроля артериального давления; протекторный эффект на органы-мишени. Однако преимущественной комбинации антигипертензивных препаратов в тех или иных клинических ситуациях нет. Рациональные комбинации, прозвучавшие на конференции по АД в Милане в 2009 году: иАПФ и антагонисты Са, иАПФ и диуретики, сартаны и антагонисты Са, сартаны и диуретики. Комбинации иАПФ с антагонистами Са и диуретиками достаточно хорошо изучены в многоцентровых исследованиях (Ascot, Progress, Accomplish, STOP-Hypertension-2), получены доказательства высокой эффективности данных комбинаций для контроля АД и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Комбинация сартаны и антагонисты Са или диуретики недостаточно изучена, широкие исследования не проводились. Имеются единичные исследования по эффективности этих комбинаций у больных АД. На международной конференции по фиксированным комбинациям в декабре 2009 г (Валенсия, Испания) широко обсуждалось влияние комбинации антагониста рецепторов ангиотензина II и антагониста Са на

течение артериальной гипертензии. Доказано благоприятное влияние на течение АД телмисартана и амлодипина при сахарном диабете, при лечении АД у пожилых пациентов, эффективный контроль АД в течение суток (T.Littlejohn, ABPM Sub-study). В другом исследовании комбинация олмесартан/амлодипин оказалась более эффективна для контроля АД, чем комбинация олмесартан/гипотиазид (A.Otohima, Japan).

Выбор антигипертензивной терапии у больных, перенесших инсульт или ТИА, сложен, должен учитывать влияние терапии на степень снижения АД, контроль АД в течение суток, церебропротекторное действие. Более выраженный церебропротекторный эффект характерен для антагонистов кальция, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), тиазидных диуретиков; несколько менее существенный – для ингибиторов АПФ и наименьший – для б-блокаторов. Таким образом, при одинаковой степени снижения АД различные классы препаратов по-разному предотвращают развитие инсульта у пациентов с АД. Эффективная антигипертензивная терапия с учетом всех указанных факторов для вторичной профилактики ОНМК не предложена и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Под ред. Верещагина НВ, Пирадова МА, Суслиной ЗА. – М.: Интермедика, 2002;
2. Гусев ЕП. Проблема инсульта в России. Журн. неврол. и психиатр. (Прил. «Инсульт»)2003;
3. Скворцова ВИ, Чазова ИЕ, Стаховская АВ. Вторичная профилактика инсульта. М.: ИЛ АРПИ, 2002;
4. Hartmann A, Rundek T, Mast H. et al. Mortality and causes of death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 2001;
5. MacMahon S, Peto R, Cutler J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;
6. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007;
7. Артериальная гипертензия у особых категорий больных. Под редакцией В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко, 2009;
8. Е.П. Свищенко. Профилактика инсульта: существуют ли различия между антигипертензивными препаратами? *Мистецтво лікування* №6, 2009.
9. Progress collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;
10. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;
11. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke. Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of prospective randomized controlled study. *Stroke* 2005.

Сучасні погляди на вторинну профілактику
цереброваскулярних ускладнень при артеріальній гіпертензії

Крючкова О.М., Турна Е.Ю., Фріч Н.І.

У статті наведено огляд сучасних даних про можливість профілактики цереброваскулярних ускладнень у хворих, що перенесли мозковий інсульт.

Current views on the secondary prevention of cerebrovascular
complications in hypertension

O.N. Kryuchkova, E.Y. Turna, N.I. Fritsch

The article provides an overview of recent data on possible prevention of cerebrovascular events in patients after stroke.