

# Снижение риска инсульта при антигипертензивной терапии: какой препарат выбрать?

**17-18** марта в г. Виннице состоялась научно-практическая конференция «Диагностика и лечение распространенных заболеваний внутренних органов», которая привлекла внимание специалистов из различных регионов Украины. В рамках секции, посвященной диагностике и лечению больных кардиологического профиля, большое внимание уделялось актуальным вопросам антигипертензивной терапии. Это неудивительно, ведь с проблемами коррекции артериального давления (АД) сталкиваются не только специалисты-кардиологи, но и врачи широкого профиля.



Е.П. Свищенко

Выступление научного руководителя отдела гипертонической болезни Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Евгении Петровны Свищенко можно назвать одним из наиболее запоминающихся. В докладе, посвященном изменениям в подходах к лечению артериальной гипертензии (АГ), представлены новейшие мировые данные, пока не отраженные в отечественных рекомендациях.

Начиная свое выступление, профессор Е.П. Свищенко подчеркнула, что АГ была и остается наиболее распространенным неинфекционным заболеванием в большинстве стран мира, поэтому вопросы разработки новых стратегий лечения АГ и внедрения их в практическое здравоохранение находятся в центре внимания международного кардиологического сообщества. В многочисленных популяционных исследованиях продемонстрировано наличие прямой линейной взаимосвязи между уровнем АД и риском тяжелых сердечно-сосудистых событий. Одно из основных направлений борьбы с АГ — совершенствование подходов к лечению.

## Целевой уровень снижения АД — дискуссия продолжается

Согласно данным, полученным в многочисленных эпидемиологических исследованиях, нормализация АД приводит к достоверному снижению заболеваемости и смертности пациентов. Однако целевой уровень АД до сих пор остается предметом дискуссии.

Как известно, в настоящее время в кардиологии решение о назначении терапии принимается на основании того, каков риск больного; именно уровень риска определяет, насколько интенсивными должны быть лечебные мероприятия. Рекомендации Европейского общества гипертензии/Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2007) предусматривают целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст. для всех больных и <130/80 мм рт. ст. для пациентов, страдающих сахарным диабетом, патологией почек, а также других больных высокого риска. К группе высокого и очень высокого риска относят пациентов, которые перенесли инсульт, транзиторное нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда, имеют другие проявления ишемической болезни сердца либо сопутствующий сахарный диабет.

Вместе с тем результаты недавно завершившихся исследований ONTARGET и INVEST продемонстрировали, что чрезмерное снижение АД не всегда положительно влияет на состояние больного. Оказалось, что у некоторых категорий пациентов резкое снижение АД не только не уменьшало риск, но даже приводило к нежелательным результатам.

Так, в исследовании ONTARGET у больных с исходным систолическим АД (САД) 130-140 мм рт. ст. дальнейшее его снижение не демонстрировало ожидаемого эффекта в плане предотвращения инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, выявлено, что снижение САД <130 мм рт. ст. сопряжено с достоверным увеличением сердечно-сосудистой смертности. Следует подчеркнуть то обстоятельство, что все участники исследования ONTARGET являлись пациентами высокого риска. Одной из возможных причин ухудшения прогноза в данном случае организаторы исследования считают уменьшение коронарной и почечной перфузии при наличии стенозов соответствующих артерий.

По данным исследований INVEST и ONTARGET, у больных высокого риска взаимосвязь между снижением АД и частотой сердечно-сосудистых событий имеет характер J-образной кривой с наименьшим показателем смертности при уровне САД 130 мм рт. ст. (ONTARGET) или 119 мм рт. ст. (INVEST) и увеличением данного показателя при дальнейшем снижении САД.

Таким образом, мы имеем основания заключить, что резкое снижение АД у больных высокого риска не приводит к ожидаемым результатам и даже способно ухудшать прогноз. В первую очередь это касается больных с клиническими проявлениями атеросклероза — ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим поражением периферических артерий, после перенесенного

инфаркта миокарда, ишемического инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения.

Эти выводы нашли отражение в новых рекомендациях ESH/ESC 2009 г. Согласно этим рекомендациям у больных, страдающих сахарным диабетом, патологией почек, а также у других пациентов высокого риска антигипертензивную терапию необходимо начинать при значениях АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст.; в качестве целевого указано АД 130/80 мм рт. ст. либо ниже (при наличии основной и хорошей переносимости).

## Снижение риска инсульта — потенциал разных групп препаратов

АГ занимает основное место в структуре факторов риска инсульта. Установлено, что около 63% лиц с цереброваскулярными заболеваниями в Украине страдают АГ. В целом инсульт занимает второе место в нашей стране среди сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к смерти. Основные перспективы улучшения ситуации, безусловно, связаны с профилактикой, в первую очередь — лечением АГ. Целесообразность лечения АГ подтверждена для пациентов разных возрастных групп, в том числе старше 80 лет. Убедительные данные в этом отношении получены в исследовании HYVET (средний возраст участников исследования — 83 года). Назначение антигипертензивной терапии у данной категории больных приводило к достоверному снижению общей смертности на 21%, риска фатального инсульта — на 39% и сердечной недостаточности — на 64%.

Данные ряда клинических исследований подтверждают, что риск развития церебральных осложнений при АГ зависит от степени снижения АД и стабильности его контроля. В последние годы все больше внимания уделяют ранним проявлениям поражения мозга при АГ, так как доказано, что эти поражения увеличивают риск развития инсульта и сосудистой деменции, сопровождающейся тяжелыми когнитивными нарушениями. Длительное повышение АД приводит, в частности, к образованию мелких ишемических очагов — так называемых лакунарных инфарктов. Подобные нарушения выявляются почти у всех пациентов с длительно существующей АГ и способствуют развитию сосудистой деменции. Так, установлено, что когнитивная дисфункция встречается у 15% лиц с АГ старше 65 лет. Деменция поражает до 25% пациентов в возрасте старше 85 лет. В то же время показано, что нормализация АД у лиц с АГ приводит к существенному улучшению когнитивной функции и памяти (G. Mancía et al., 2007), причем прогноз пациентов улучшается даже при лечении мягкой и пограничной АГ и снижении «высокого нормального» АД.

В руководстве ESH/ESC 2007 г. и в обновленной редакции 2009 г. выделено 5 лекарственных групп первого ряда, одинаково эффективно снижающих АД и являющихся основными в лечении АГ. В ряде исследований показано, что в отношении снижения АД они проявляют приблизительно одинаковый эффект. Индивидуальный выбор препарата зависит от многих факторов, в частности от способности предотвращать осложнения и поражения органов-мишеней.

У пациентов с заболеваниями почек и диабетом в сочетании с АГ, а также в лечении гипертрофии левого желудочка особенно эффективной признана группа блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). В исследованиях последних лет показана способность некоторых препаратов данной группы проявлять более выраженный церебропротекторное действие по сравнению с другими антигипертензивными препаратами первого ряда.

Механизмы, лежащие в основе церебропротекторного действия БРА, по-видимому, зависят не только от снижения АД. В частности, блокада  $AT_1$ -рецепторов может играть важную роль в нейропротекции и нейрогенерации, в поддержании процессов ауторегуляции церебрального кровотока и предотвращении ишемии (J. Culman, 2001).

Метаанализ 26 проспективных рандомизированных исследований (более 206 тыс. пациентов) показал, что относительный риск инсульта был на 17% выше при лечении средствами, снижающими уровень ангиотензина II в крови, по сравнению с препаратами, повышающими

его уровень (F. Boutitie et al., 2007). В результате авторы исследования делают вывод, что антигипертензивные средства, увеличивающие образование ангиотензина II в крови (БРА, тиазидные диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция), более существенно предотвращают риск инсульта, чем средства, уменьшающие содержание ангиотензина II ( $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ и недигидропиридиновые антагонисты кальция).

В настоящее время существует гипотеза, согласно которой стимуляция  $AT_2$ -рецепторов ангиотензином II, который образуется в большом количестве в условиях блокады рецепторов I типа, способствует образованию коллатералей и повышает устойчивость нейронов к аноксии при ишемии мозга (A. Fournier et al., 2004). Данная гипотеза подтверждена в ряде лабораторных экспериментов.

## Лозартан в профилактике сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых осложнений

Данные больших клинических исследований, проведенных к настоящему времени, позволяют говорить о неодинаковой церебропротекторной эффективности БРА внутри группы. Так, данные исследований TRANSCEND и PROGRESS не подтвердили преимуществ телмисартана, а результаты исследования ACTIVE — ирбесартана — в профилактике инсульта. В частности, исследование PROGRESS показало, что добавление телмисартана к хорошо подобранной адекватной терапии антитромбоцитарными, антигипертензивными, гиполипидемическими средствами не дает ожидаемого эффекта в виде уменьшения числа инсультов. Кроме того, в исследовании ONTARGET показано, что комбинация БРА с ингибитором АПФ не дает преимуществ перед монотерапией каждым из этих препаратов, несмотря на выраженный антигипертензивный эффект, достигаемый в данном случае.

На сегодняшний день наиболее убедительная доказательная база относительно благоприятного влияния БРА на церебральную функцию у больных с АГ получена для лозартана. По данным исследования LIFE и нескольких исследований когнитивной функции, антигипертензивная терапия на основе лозартана способствует эффективному снижению риска инсульта у больных с АГ, а также риска развития или прогрессирования деменции. Кроме того, в исследовании LIFE антигипертензивная терапия на основе лозартана по сравнению с антигипертензивной терапией на основе атенолола на 13% эффективнее снижала риск всех сердечно-сосудистых заболеваний.

На украинском рынке лозартан представлен как оригинальным, так и генерическими препаратами. Одним из представителей генерического семейства лозартана, отвечающим требованиям высокого качества, является препарат Лориста (KRKA, Словения). Данный препарат привлекает врача возможностью варьировать дозы в зависимости от потребностей конкретного пациента.

При необходимости препарат хорошо комбинируется с представителями других классов антигипертензивных средств, в частности с антагонистами кальция и диуретиками. В сочетании с гидрохлортиазидом препарат представлен в виде лекарственной формы Лориста Н (50 мг лозартана + 12,5 мг гидрохлортиазида) или Лориста HD (100 мг лозартана + 25 мг гидрохлортиазида). В большинстве случаев Лориста хорошо переносится, побочные эффекты носят слабый и преходящий характер и не требуют отмены препарата.

В завершение следует отметить, что задача борьбы с АГ вполне посильна для Украины. На сегодняшний день уже достигнуты определенные успехи в этой области. За 10 лет выполнения государственной программы профилактики и лечения АГ ситуация с выявлением и лечением этой патологии существенно улучшилась. Наличие рекомендаций Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ, образовательных программ и конференций, а также широкого арсенала лекарственных средств позволяет с оптимизмом смотреть в будущее.

Подготовила Катерина Котенко

