

А.В. Бильченко, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Как предотвратить развитие инсульта у больного с артериальной гипертензией?

Среди кардиоваскулярных проблем основной для Украины являются церебральные инсульты. Анализ, проведенный экспертами Всемирной организации здравоохранения и Всемирного банка в 192 странах мира показал, что в странах с высоким уровнем доходов на душу населения (Западная Европа, Северная Америка, Австралия) большей проблемой является инфаркт миокарда, а в странах с низким уровнем доходов на душу населения, в том числе в Украине, большей медико-социальной проблемой являются церебральные инсульты по сравнению с инфарктами миокарда.

По данным официальной статистики в Украине ежегодно регистрируется более 100 тыс. инсультов, причем более 70% инсультов, регистрируемых в течение года, являются первыми для больного. Каждый третий больной, перенесший инсульт, умирает в течение первого года, а 40% выживших больных становятся инвалидами. Кроме того, в последние десятилетия не удалось существенно продвинуться в повышении эффективности лечения больных в остром периоде инсульта: большинство методов терапии, на которые возлагались большие надежды, их не оправдали.

Еще одна проблема стала очевидна после внедрения методов визуализации, таких как томография, и проведения скрининговых исследований, показавших, что диагноз «инсульт» устанавливается только у 20% больных, которые его перенесли, а у 80% он протекает в виде «немых» форм. Это означает, что в Украине ежегодно происходит около 500 тыс. церебральных катастроф, большинство из которых даже не диагностируются.

Таким образом, основой уменьшения количества инсультов и смертности является предотвращение развития первого инсульта. Это диктует необходимость, прежде всего, определения лиц с высоким риском развития инсульта. Предложения, основанные на доказательной медицине суммированы в опубликованных совместных рекомендациях кардиологов и неврологов по предотвращению развития первого инсульта.

Тактика предотвращения первого инсульта:

1. Определить больных с высоким риском развития инсульта.
2. Количественно оценить индивидуальный риск, который может быть снижен при правильной терапии.
3. Определить влияние проводимой терапии на риск развития инсульта у больного.
4. Проводить мониторинг дальнейшего состояния больного в ходе терапии.

Оценка индивидуального риска развития инсульта

Отсутствие специфических маркеров развития первого инсульта привело к созданию концепции «глобального сосудистого риска» и формированию терапевтических подходов, направленных на его снижение. Основное внимание в них сконцентрировано на модифицируемых факторах риска развития инсультов, включающих артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемию, фибрилляцию предсердий (ФП), гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ), стеноз сонных артерий, протеинурию, курение, ожирение, гиподинамию и т.д.

Предложенная бальная шкала позволяет количественно оценивать риск развития первого инсульта (табл. 1). Каждому возрасту соответствует определенное количество баллов. К этому количеству добавляются баллы, соответствующие уровню систолического артериального давления (САД) до начала терапии, либо достигнутое САД в ходе терапии. Сумма баллов может составить от 0 до 20.

К полученной сумме добавляются баллы, соответствующие наличию других факторов риска (табл. 2).

Баллы	Женщины/мужчины		
	Возраст	САД нелеченное	САД леченное
0	54–56	-/97–105	-/97–105
1	57–59	95–106/106–115	95–106/106–112
2	60–62	107–118/116–125	107–113/113–117
3	63–65	119–130/126–135	114–119/118–123
4	66–68	131–143/136–145	120–125/124–129
5	69–72	144–155/146–155	126–131/130–135
6	73–75	156–167/156–165	132–139/136–142
7	76–78	168–180/166–175	140–148/143–150
8	79–81	181–192/176–185	149–160/151–161
9	82–84	193–204/186–195	161–204/162–176
10	85	205–216/196–205	205–16/177–205

Фактор	Женщины	Мужчины
СД	3	2
Курение	3	3
Сердечно-сосудистое заболевание	2	4
ФП	6	4
ГЛЖ	4	5

Общая сумма баллов определяет 10-летний риск развития инсульта. Так, например, при сумме в 20 баллов риск развития инсульта составляет 37%, а при 30 баллах у мужчин – 88%.

АГ и инсульт

По данным всех крупных эпидемиологических исследований, АГ является наиболее значимым фактором риска развития ишемического и геморрагического инсультов, так же как и «немых» инфарктов мозга, увеличивая риск развития инсульта с линейной зависимостью от уровня систолического и диастолического АД. Повышение АД является причиной двух видов сосудистых проблем: осложнений атеросклероза, включая инфаркт мозга, и осложнений гипертензивного поражения мелких сосудов, включая геморрагии, лакунарные инфаркты и поражение белого вещества мозга. В большинстве случаев (80%) лакунарные инфаркты и поражения белого вещества мозга «немые» и выявляются при инструментальных исследованиях.

Обращает на себя внимание то, что с увеличением возраста растет распространенность АГ, при этом снижается ее значение как фактора риска развития инсульта и в возрасте 90 лет риск одинаков у людей с АГ и без нее (рис. 1).

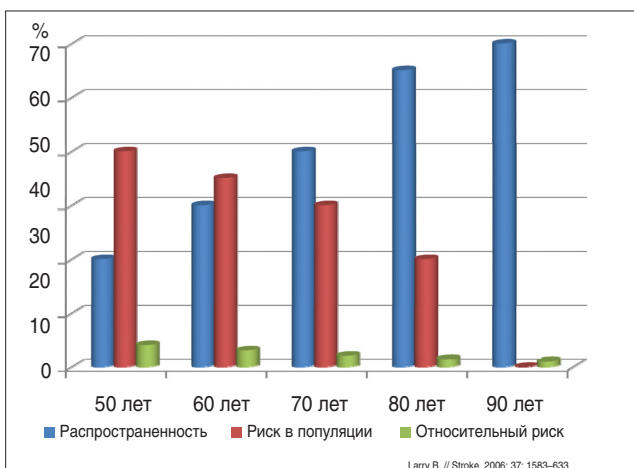


Рис. 1. Распространенность АГ и влияние на риск развития инсульта в различных возрастных группах (Laruy B., 2006)

На основании этих данных популяционных исследований, длительное время полагали, что нет необходимости в снижении АД у лиц старше 80 лет с целью предотвращения развития инсультов. Однако это мнение было опровергнуто данными интервенционных исследований, показавших, что снижение АД уменьшает количество инсультов на 30–40% одинаково во всех возрастных группах.

Не вызывает сомнений, что нормализация АД является эффективным методом предотвращения развития инсульта. Тем не менее в клинической практике возникает ряд вопросов.

? Каков оптимальный уровень АД для предотвращения развития инсульта, или до какого уровня нужно снижать АД у больного?

Ответ на этот вопрос в значительной мере зависит от исходного уровня АД. Для больных с исходным уровнем АД более 160/100 мм рт. ст., у которых даже при применении комбинации нескольких антигипертензивных препаратов не всегда удается достичь контроля АД, целью терапии является снижение АД ниже 140/90 мм рт. ст. Несколько



А.В. Бильченко

иная ситуация у больных с исходным уровнем АД 140–159/90–99 мм рт. ст., а это большинство больных с АГ, у которых вполне реалистичной целью терапии может быть достижение нормотензии. Дает ли это больший эффект в достижении цели терапии – уменьшении риска развития инсульта?

Ответ на данный вопрос был получен на основании экспериментальных, популяционных и интервенционных исследований.

В течение 50 лет просуществовала теория «ауторегуляции церебрального кровотока», согласно которой изменения системного АД в широком диапазоне не приводят к изменению церебрального кровотока и перфузионного давления. Эта теория была опровергнута исследованием на здоровых добровольцах, показавшим, что любое изменение системного АД, как снижение, так и повышение, приводит к параллельному изменению церебрального кровотока и перфузионного давления. Соответственно, чем ниже АД, тем меньше давление в церебральных сосудах и перфузионное давление в ткани головного мозга.

Эпидемиологические исследования выявили увеличение риска развития инсультов уже при систолическом АД более 95 мм рт. ст. у женщин и 105 мм рт. ст. у мужчин, а «нормальный» уровень САД увеличивает риск развития инсульта настолько же, насколько и наличие СД, сердечно-сосудистого заболевания или курение (табл. 1).

Данные крупных проспективных исследований и мета-анализов показали, что чем ниже снижается АД, тем больше уменьшается количество инсультов по принципу «чем ниже, тем лучше». Кроме того, снижение количества инсультов при антигипертензивной терапии не зависело от исходного уровня АД до уровня САД 110 мм рт. ст. Соответственно, количество инсультов уменьшалось на 30–40% при назначении антигипертензивных препаратов больным с «нормальным» и «высоким нормальным» АД.

Нижняя граница снижения давления определяется тем, что при чрезмерном снижении диастолического АД увеличивается количество инфарктов миокарда и коронарная смертность. Результаты по крайней мере пяти крупных рандомизированных исследований, опубликованных недавно, подтвердили наличие J-кривой, т.е. увеличения коронарных событий и смертности при снижении ДАД менее 65 мм рт. ст. у больных с АГ и 70 мм рт. ст. у больных с ИБС.

В связи с этим, по мнению экспертов, оптимальный уровень снижения АД у больного с АГ – до 120–140/70–90 мм рт. ст. Следует с осторожностью подходить к снижению АД менее 120/70 мм рт. ст., поскольку возникает клиническая дилемма: чрезмерное снижение АД приводит к дальнейшему уменьшению количества инсультов при одновременном увеличении количества инфарктов миокарда и коронарной смертности.

? Какое количество антигипертензивных препаратов назначать при стартовой терапии у больного с АГ?

Следующий важный вопрос, возникающий в клинической практике: начинать терапию с назначения одного антигипертензивного препарата или комбинации нескольких? Ответ на этот вопрос получен в метаанализе данных рандомизированных исследований, показавшем, что комбинация двух препаратов в 1,5 раза, а трех – в 2 раза более эффективна в предотвращении инсульта, чем терапия одним препаратом, независимо от исходного уровня САД (рис. 2).

Помимо доказанной более высокой эффективности, вторым аргументом в пользу комбинированной терапии является более высокая приверженность больных такой терапии. По данным национальных Регистров, соблюдение назначенной терапии больными при применении комбинаций антигипертензивных препаратов в 2 раза выше, чем при монотерапии.

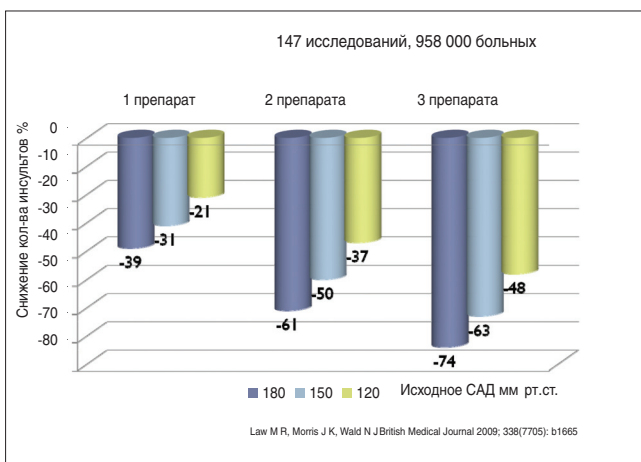


Рис. 2. Снижение риска инсультов при назначении различного количества антигипертензивных препаратов (метаанализ Law M.R., 2009)

Основываясь на результатах рандомизированных исследований и данных регистров больных, Европейское общество кардиологов и Европейское общество по изучению АГ в своих совместных рекомендациях 2009 года предлагают начинать терапию больных АГ высокого кардиоваскулярного риска при уровне АД более 140/90 мм рт. ст. с комбинаций препаратов, одним из которых должен быть блокатор РААС, а вторым – диуретик или антагонист кальция (рис. 3).

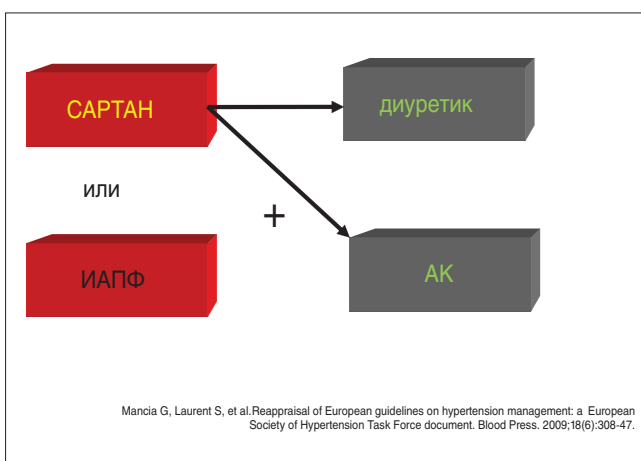


Рис. 3. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению АГ (ESC/ESH) 2009 года по лечению больных АГ высокого кардиоваскулярного риска

При недостаточном антигипертензивном эффекте добавляется третий препарат: к комбинации блокатора РААС и диуретика – антагонист кальция, а к комбинации блокатора РААС и антагониста кальция – диуретик. β-Блокаторы назначаются больным АГ при наличии известных специальных показаний. Данный подход представляется наиболее разумным и приемлемым с точки зрения клинической практики.

? Если различия в эффективности антигипертензивных препаратов в предотвращении развития инсультов?

В большом количестве ранних исследований, сравнивавших терапию антигипертензивными препаратами с плацебо, была показана эффективность в снижении количества инсультов всех классов препаратов: диуретиков, β-блокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и сартанов.

Данные метаанализа 147 исследований, включивших 958 тыс. больных, показали, что антагонисты кальция достоверно более эффективно (на 8%) уменьшали количество инсультов по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов.

В большинстве исследований у больных с АГ применялся амлодипин (исследования ALLHAT, ASCOT, ACCOMPLISH, CASE-J, Val-Syst, X-CELLENT, HJ-CREATE и др.). Амлодипин эффективно уменьшал количество инсультов у больных с АГ. Следует подчеркнуть, что во всех приведенных исследованиях использовался амлодипин, который является рацемической смесью R- и S-изомеров. Для препаратов, содержащих только левовращающий изомер амлодипина и, соответственно, не являющихся биоэквивалентными оригинальному препарату, нет такой масштабной доказательной базы в отношении влияния на исходы у больных с АГ.

В последнее время были получены достаточно убедительные объяснения, почему амлодипин лучше, чем другие антигипертензивные препараты, уменьшает количество инсультов у больных с АГ. Первое объяснение дало исследование SAFE, показавшее, что амлодипин в большей степени, чем атенолол, уменьшал центральное артериальное давление при одинаковом снижении офисного АД. Совершенно очевидно, что препарат, в большей степени снижающий центральное давление, параллельно снижает в

большей степени и давление в церебральных сосудах, уменьшая риск развития инсультов.

Следующее доказательство было получено в исследованиях, изучавших влияние различных классов антигипертензивных препаратов на вариабельность систолического АД. В этих исследованиях было показано, что дигидропиридиновые антагонисты кальция уменьшают вариабельность систолического АД в большей степени, чем диуретики, а ИАПФ и β-блокаторы повышают вариабельность САД. Учитывая, что вариабельность систолического АД – мощный независимый предиктор развития инсульта, преимущества АК получают серьезное патогенетическое обоснование.

Также было проведено прямое сравнение комбинации амлодипина с блокатором РААС и комбинации диуретика с блокатором РААС в крупном исследовании ACCOMPLISH, в котором 11,454 больных с изолированной систолической гипертензией лечились в течение 4 лет. Это исследование подтвердило преимущество комбинации блокатора РААС и амлодипина в сравнении с комбинацией с диуретиком. Количество инсультов было на 20% меньше в группе больных, получавших комбинацию с амлодипином.

Следующий естественный вопрос – выбор между сартанами и ингибиторами АПФ. Сартаны и ИАПФ демонстрируют одинаковую антигипертензивную эффективность у больных, ранее не лечившихся блокаторами РААС. Несколько иная ситуация у больных, длительно принимающих ингибиторы АПФ, у которых развивается «ускользание» антигипертензивного эффекта за счет синтеза ангиотензина II АПФ-независимым путем. Проведенные крупные исследования показали, что перевод таких больных с ИАПФ на сартаны приводит к дополнительному снижению у них АД. Так, в исследовании CORD (n=3022) перевод больных с АГ, принимавших ИАПФ более 2 лет, на Лозап® привел к дополнительному снижению САД на 13,9 мм рт. ст. и ДАД – на 8,9 мм рт. ст. через 12 месяцев (рис. 4).

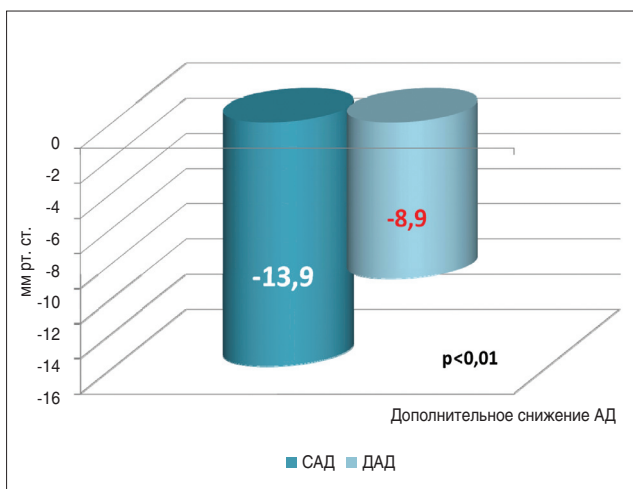


Рис. 4. Снижение АД при переводе больных АГ с ИАПФ на Лозап® через 12 месяцев (исследование CORD)

Полученное снижение САД соответствует уменьшению у этих больных риска развития инсульта почти на 40%.

Кроме того, данные целого ряда рандомизированных исследований показали, что ИАПФ уступают другим классам антигипертензивных препаратов в способности предотвращать развитие инсультов у больных АГ при одинаковом снижении АД (рис. 5).

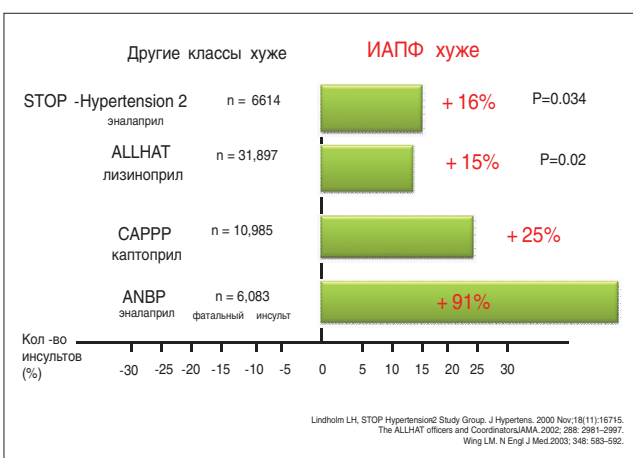


Рис. 5. Сравнение ИАПФ с другими классами препаратов (развитие инсультов) в крупных рандомизированных исследованиях

Так, по данным исследования ALLHAT, применение лизиноприла приводило к увеличению количества инсультов на 15% и на 43% – в подгруппе больных со снижением скорости клубочковой фильтрации в сравнении с тиазидным диуретиком и амлодипином. По данным исследования ANBP, применение эналаприла давало большее количество фатальных инсультов (на 91%) в сравнении с

диуретиком, а в исследовании SAPP применение каптоприла увеличивало количество инсультов на 25% в сравнении со стандартной терапией диуретиками или β-блокаторами. Метаанализ исследований, проведенный BPLTCS, подтвердил, что ИАПФ в меньшей мере, чем диуретики и β-блокаторы, уменьшают количество инсультов у больных АГ.

Проведено также прямое сравнение ИАПФ с сартанами на основе крупного метаанализа, включившего данные семи исследований с участием почти 50 тыс. больных (рис. 6).

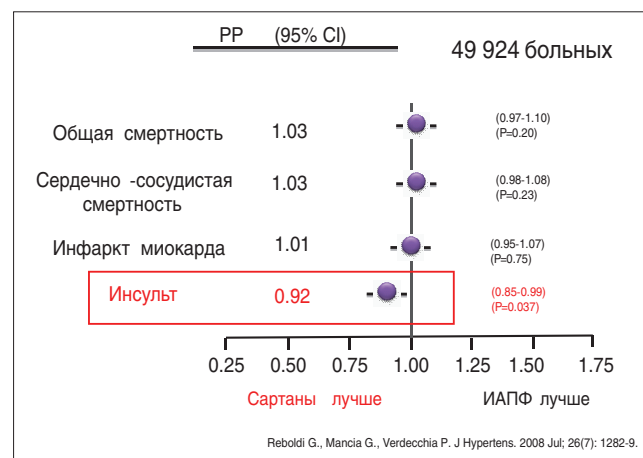


Рис. 6. Сравнение эффективности сартанов и ИАПФ в лечении АГ (Reboldi G., Mancia G., Verdecchia P., 2008)

Данные метаанализа показали, что сартаны одинаково с ИАПФ влияли на количество инфарктов миокарда, сердечно-сосудистую и общую смертность и достоверно лучше предотвращали развитие инсультов у больных с АГ.

В отличие от ИАПФ сартаны демонстрировали в рандомизированных исследованиях лучшие результаты, чем другие препараты. Исключение составило исследование VALUE, в котором при сравнении валсартана с амлодипином применение валсартана ассоциировалось с достоверно большим (на 2%) количеством инсультов, чем при терапии амлодипином.

При применении лосартана в исследовании LIFE в сравнении с β-блокатором наблюдалось на 24,9% меньше количество инсультов и на 40% меньше – инсультов в подгруппе больных с изолированной систолической гипертензией (рис. 7). Комбинация лосартана и гидрохлортиазида снизила риск фатального инсульта на 35% (p=0,032) и ишемических инсультов на 27% (p=0,002) в сравнении с комбинацией атенолола и гидрохлортиазида.

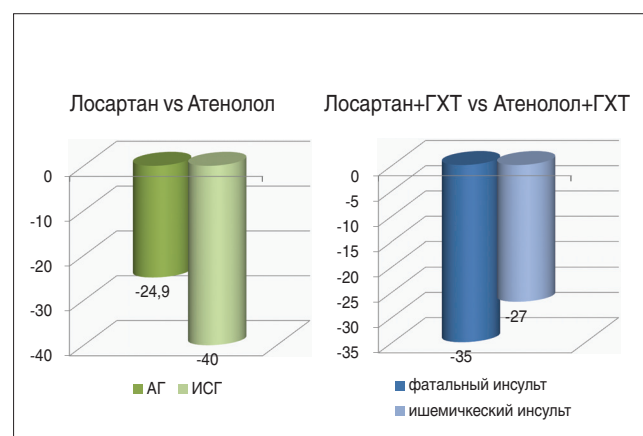


Рис. 7. Преимущество в снижении количества инсультов у больных АГ при терапии лосартаном в сравнении с атенололом (Kjeldsen S., 2007)

Высокая эффективность подхода к предупреждению развития инсультов у больных с АГ с применением лосартана в реальной клинической практике была проверена в ряде Европейских стран. Так, по данным исследования, у 22 499 больных АГ в амбулаторной практике в Германии при применении лосартана было достигнуто дополнительное снижение 10-летнего риска развития инсульта на 24%.

Исследование LIFE дало ответ на важный вопрос: достаточно ли просто снизить АД любым антигипертензивным препаратом для уменьшения количества инсультов? При абсолютно одинаковом снижении АД в группах больных, получавших лосартан и атенолол, количество инсультов было значительно меньше при применении лосартана.

Кроме того, одинаковое снижение АД в подгруппах позволило выделить факторы, за счет влияния на которые достигнуто дополнительное снижение количества инсультов. По данным этого анализа, наиболее значимыми факторами в порядке убывания значимости были:

- регресс ГЛЖ;
- изменения диаметра левого предсердия;
- возникновение ФП;

Продолжение на стр. 42.

А.В. Бильченко, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Как предотвратить развитие инсульта у больного с артериальной гипертензией?

Продолжение. Начало на стр. 40.

- влияние на церебральный натрийуретический пептид;
- изменения структуры сосудов;
- влияние на тромбообразование/агрегацию тромбоцитов;
- снижение уровня мочевой кислоты в плазме;
- уменьшение альбуминурии;
- возникновение новых случаев СД;
- влияние на метаболизм липидов.

Фактически это – хорошо известные независимые факторы риска развития церебральных инсультов. Очевидно, что, влияя на модифицируемые независимые факторы риска, можно получить дополнительное снижение количества инсультов, помимо эффекта от собственного снижения АД.

Значимыми факторами риска развития инсультов, помимо АД и независимо от него, являются ГЛЖ и ремоделирование левых отделов сердца.

Гипертрофия миокарда левого желудочка

По данным различных эпидемиологических и интервенционных исследований, ГЛЖ является независимым фактором риска возникновения инсультов, увеличивая этот риск в 6–10 раз.

Гораздо важнее то, что уменьшение массы миокарда левого желудочка на 25 г/м² приводит к дополнительному снижению риска инфаркта, инсульта и смерти на 20%. Соответственно, максимальный регресс ГЛЖ является одной из целей терапии больного АГ помимо снижения АД.

Для повседневной клинической практики рекомендуется использовать ЭКГ-индекс Соколова-Лайона (RV5, 6 + SV1, 2 ≥35 мм (у больных старше 40 лет) и ≥45 мм (у больных моложе 40 лет) или определение индекса массы миокарда левого желудочка с помощью ультразвукового исследования сердца.

Показаны различия во влиянии основных классов антигипертензивных препаратов на регресс ГЛЖ. Европейские рекомендации по лечению больных АГ с ГЛЖ основываются на метаанализе исследований, опубликованном в 2003 году, в соответствии с которым сартаны (на 13%), ИАПФ и антагонисты кальция (на 10%) при одинаковом снижении АД более эффективно, чем диуретики и β-блокаторы, приводят к регрессу ГЛЖ.

Данные опубликованного недавно метаанализа 75 исследований, включивших 6001 больного АГ, в которых проводилось прямое сравнение различных классов антигипертензивных препаратов в способности уменьшать ГЛЖ подтверждают, что сартаны достоверно более значительно, а β-блокаторы достоверно хуже, чем другие классы препаратов, приводят к регрессу ГЛЖ. Однако, если внимательно проанализировать различные метаанализы, то их выводы о том, что сартаны лучше, а β-блокаторы достоверно хуже, чем другие классы препаратов, основываются на результатах крупного исследования LIFE, которое показало, что в группе больных, получавших лосартан, наблюдалось уменьшение ГЛЖ на 15,3% (рис. 8). Аналогичные результаты лосартан продемонстрировал и в других исследованиях. Так, по данным исследования ЭЛЛА, применение лосартана (Лозап®) у больных с АГ через 6 месяцев уменьшило ГЛЖ на 15,5%, а через 12 месяцев – на 24,2%. Преимущества лосартана обусловлены, по-видимому, плейотропными эффектами, в частности снижением уровня мочевой кислоты, которая наряду с активацией РААС является мощным ростовым фактором, стимулирующим гипертрофию кардиомиоцитов.

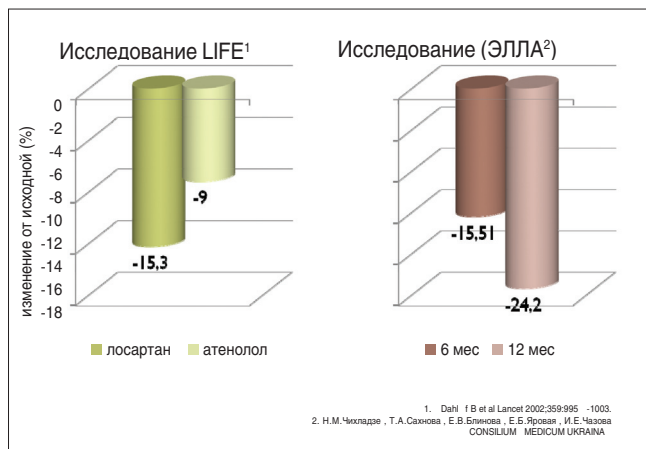


Рис. 8. Влияние лосартана на ГЛЖ (по ЭКГ-критериям)

Достигнутый регресс ГЛЖ в ходе терапии лосартаном влияет на исходы у больных АГ. Многофакторный регрессионный анализ показал, что достигнутый в ходе терапии лосартаном регресс ГЛЖ привел к снижению количества инсультов на 24% в дополнение к эффекту вследствие снижения АД.

Следующим важным фактором, определяющим риск развития инсультов, является развитие ФП.

Фибрилляция предсердий

В целом риск развития инсультов у больных с ФП в 3–4 раза больше, чем у больных с сохраненным синусовым ритмом (рис. 9) и одинаков во всех возрастных группах, но частота развития ФП значительно возрастает после 70 лет.

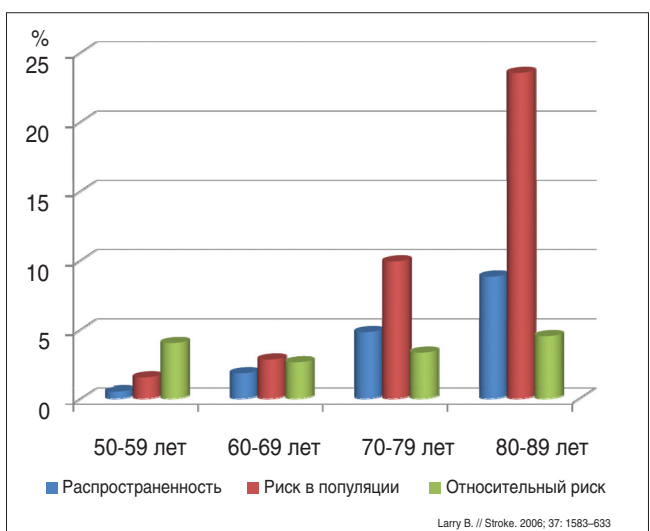


Рис. 9. Распространенность ФП и влияние на риск развития инсульта в различных возрастных группах (Larry V., 2006)

ФП приводит к развитию чаще кардиоэмболических инсультов, которые в меньшей степени зависят от АД и составляют около 20% всех ишемических поражений мозга.

АГ является причиной развития ФП у 70% больных, поэтому основная задача – предотвратить развитие ФП у больных с АГ.

С точки зрения патогенеза развития ФП, целесообразным, по мнению экспертов, является применение блокаторов РААС, которые могут иметь дополнительные преимущества по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов в уменьшении частоты развития ФП.

Потенциальные механизмы предупреждения ФП с помощью сартанов суммированы авторами исследования GISSI-AF (рис. 10).

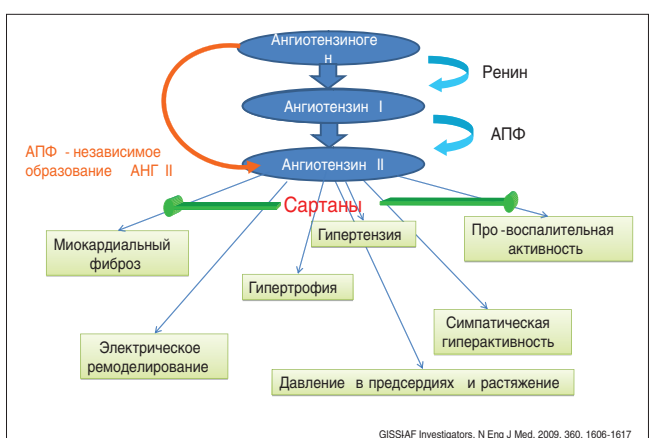


Рис. 10. Механизмы предупреждения развития ФП с помощью блокаторов РААС (GISSI-AF Investigators, 2009)

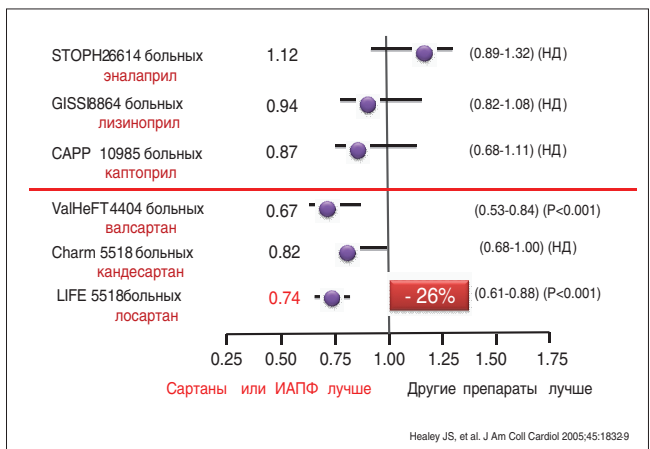


Рис. 11. Влияние сартанов и ИАПФ на развитие ФП

Однако, данные системного метаанализа показали, что в крупных рандомизированных исследованиях, ИАПФ не имели преимуществ в сравнении с другими классами препаратов (рис. 11).

В отличие от ИАПФ сартаны достоверно лучше предупреждали развитие ФП по сравнению с другими классами препаратов у больных с различной сердечно-сосудистой патологией. В исследовании LIFE лосартан, снижая количество новых случаев ФП на 26% по сравнению с β-блокатором, уменьшал риск развития кардиоэмболических инсультов.

Следующим фактором, влияя на который можно получить дополнительное снижение количества инсультов у больных АГ является влияние на структуру сосудов и процессы атерогенеза и атеротромбоза.

Структура сосудов

Для оценки структуры сосудов у больных АГ используется определение толщины комплекса интимы-медиа (ТИМ) каротидных артерий и выявление атеросклеротических бляшек. Оценка ТИМ каротидных артерий больных АГ следует проводить, по мнению экспертов, 1 раз в год при выявлении патологического результата и 1 раз в 2–5 лет при отсутствии патологии. Кроме измерения ТИМ каротидных артерий, важной информацией является наличие атеросклеротических бляшек и их степень кальцификации.

Данные эпидемиологических исследований показали высокую прогностическую значимость ТИМ каротидных артерий в отношении риска развития церебрального инсульта. Эти данные суммированы в метаанализе 8 исследований, включившем более 37 тыс. больных со средним периодом наблюдения 5,5 года, который показал, что увеличение ТИМ на каждые 0,1 мм приводит к увеличению риска развития церебрального инсульта от 13 до 18%. Наличие бляшек является неблагоприятным прогностическим фактором независимо от ТИМ.

Было показано, что изменения ТИМ каротидных артерий в ходе терапии коррелирует с кардиоваскулярными исходами у больных.

Безусловно, с этой целью целесообразно использование в первую очередь статинов и антитромбоцитарных препаратов. Длительное время эффективность статинов в предотвращении развития инсультов подвергалась сомнению на основании отсутствия зависимости риска развития инсультов от уровня холестерина. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения то, что статины являются важнейшим инструментом в терапии, направленной на предотвращение развития инсультов. Различные метаанализы исследований с применением статинов показали, что эти препараты снижают риск развития инсульта у больных с высоким кардиоваскулярным риском на 20–25%.

В отличие от статинов при применении ацетилсалициловой кислоты не было выявлено уменьшения частоты развития первого инсульта за исключением женщин старше 65 лет, у которых этот эффект был незначительным.

Антигипертензивные препараты также демонстрируют значительные различия по влиянию на маркер субклинического атеросклероза. Опубликованный недавно метаанализ 31 рандомизированного исследования показал, что антагонисты кальция на 63% превосходили ингибиторы АПФ, а сартаны на 58% β-блокаторы в способности уменьшать ТИМ каротидных артерий (рис. 12).

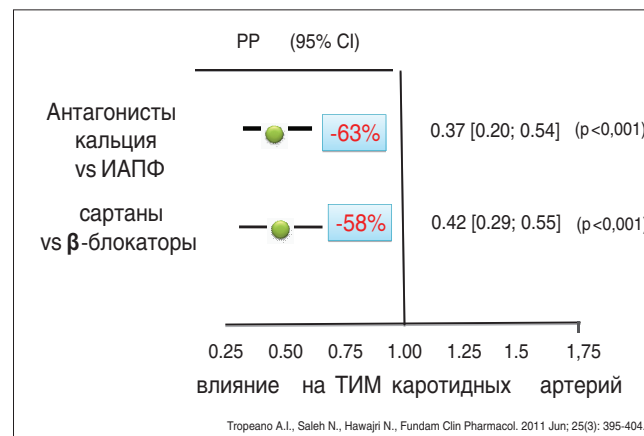


Рис. 12. Сравнение влияния различных классов антигипертензивных препаратов на ТИМ каротидных артерий по данным метаанализа (Tropeano A.I., Saleh N., Hawajri N., 2011)

По данным того же метаанализа, ИАПФ и β-блокаторы более значительно, чем диуретики уменьшали ТИМ, однако эффект ИАПФ и β-блокаторов не отличался достоверно от эффекта плацебо. Важно также, что влияние всех классов антигипертензивных препаратов не зависело от снижения АД.

Хорошо известно положительное влияние лосартана на структуру сосудов и метаболизм липидов. Экспериментальные исследования показали, что применение лосартана в течение года приводит к уменьшению соотношения интима/медиа каротидных артерий на 11%. Замедление прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов в итоге приводит к дополнительному уменьшению риска развития инсультов.

У больных с атеросклеротическими бляшками в каротидных артериях риск развития инсульта уменьшается на 50% при эндартерэктомии.

Гиперурикемия

В настоящее время доказано, что бессимптомная гиперурикемия является мощным независимым фактором риска развития инсультов у больных АГ и неблагоприятных исходов у больных, перенесших инсульт или ТИА. Данные проспективного когортного исследования, включившего около 100 тыс. человек подтвердили, что бессимптомная гиперурикемия повышает риск развития ишемического инсульта на 35% (p=0,02) независимо от других известных факторов риска.

По данным крупного эпидемиологического исследования Rotterdam Study, бессимптомная гиперурикемия повышает в популяции риск развития ишемического инсульта на 77% (p<0,01), а геморрагического – на 68% (p<0,05).

Целесообразность мониторинга уровня мочевой кислоты в плазме нашла отражение в новом консенсусе экспертов ACCF/ANA 2011 по лечению гипертензии у пожилых, в котором указано, что «...мочевая кислота плазмы – независимый предиктор кардиоваскулярных событий у пожилых больных с гипертензией, следовательно, мониторинг уровня мочевой кислоты в плазме при лечении диуретиками...».

С целью коррекции гиперурикемии целесообразно использование лосартана (Лозап®). Уникальным плейотропным эффектом лосартана является снижение уровня мочевой кислоты в плазме за счет урикозурического эффекта. Способность лосартана снижать уровень мочевой кислоты, по данным авторов исследования LIFE, на 29% опередила разницу в эффектах лосартана и ателолола по уменьшению количества инсультов.

Следующий фактор дополнительного риска развития инсультов у больного с артериальной гипертензией – наличие альбуминурии.

Альбуминурия

У больных АГ каждое увеличение соотношения альбумин/креатинин в 10 раз приводит к соответствующему увеличению риска кардиоваскулярных событий на 57%, сердечно-сосудистой смертности – на 98%, общей смертности – на 75%, церебральных инсультов – на 51%.

Эти данные были подтверждены метаанализом, который включил 140 тыс. пациентов с АГ, участвовавших в 10 исследованиях. Пациенты с альбуминурией имели на 70% выше риск инсульта по сравнению с пациентами без альбуминурии. Прогностическое значение возрастало от микроальбуминурии до протеинурии и было достоверным независимо от других факторов риска.

С появлением полуколичественного метода с применением тест-полосок определение микроальбуминурии в клинической практике стало доступным и недорогим методом оценки поражения органа-мишени (эндотелия сосудов) и кардиоваскулярного риска у больных АГ.

Убедительные доказательства эффективности устранения микроальбуминурии в уменьшении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности были получены с применением лосартана в исследовании LIFE.

Больные АГ с исходной микроальбуминурией, у которых применение лосартана привело к устранению или уменьшению исходной микроальбуминурии через год от начала терапии имели на 40% достоверно меньше кардиоваскулярных событий, чем больные, у которых сохранялась микроальбуминурия. Напротив, у тех больных, у которых в ходе терапии в течение года увеличивалась микроальбуминурия, увеличивалось также достоверно количество сердечно-сосудистых событий на 60% (рис. 13). Этот эффект лосартана не зависел от других факторов, включая регресс ГЛЖ. Таким образом, лосартан является препаратом, для которого получены четкие доказательства уменьшения количества инсультов при уменьшении микроальбуминурии.

Диабет

Сахарный диабет увеличивает риск развития ишемического инсульта, по данным различных исследований, в 1,8-6,0 раз, увеличивая риск в популяции на 27%.

Прежде всего, необходимо по возможности предотвратить или хотя бы не спровоцировать развитие СД у больного с АГ.

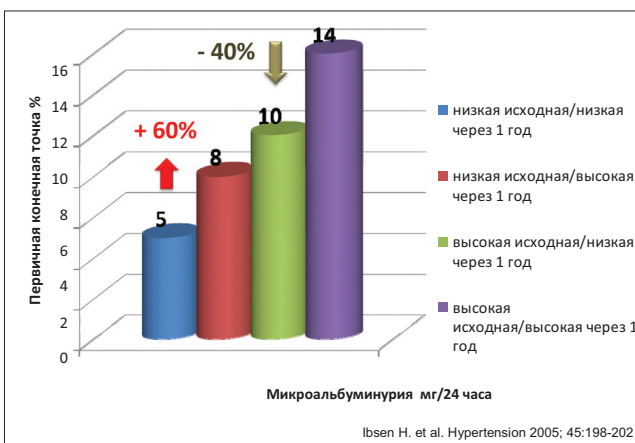


Рис. 13. Влияние изменений микроальбуминурии в ходе терапии лосартаном на сердечно-сосудистые события у больных АГ с ГЛЖ

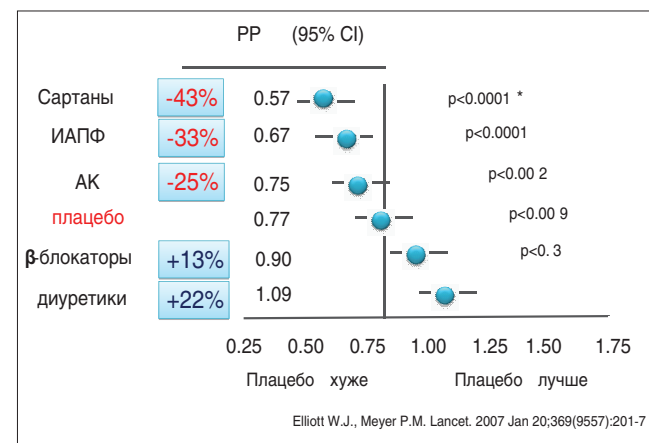


Рис. 14. Развитие новых случаев СД у больных с АГ при лечении различными антигипертензивными препаратами (Elliott W.J., Meyer P.M., 2007)

Таблица 3. Образ жизни, диета и риск развития ишемического инсульта (Larry V. et al., 2006)

Фактор	Распространенность, %	Риск в популяции, %	Относительный риск	Снижение риска при терапии
Курение	25	12-18	1.8	50% снижения в течение 1 года
Na+ > 2,3 г	75-90	не известно	не известно	8% снижения риска на каждые 3 мм снижения САД
K+ < 4,7 г	90-99	не известно	не известно	не известно
Физическая активность	25	30	2,7	не известно
Ожирение	17.9	12-20	1,75-2,37	не известно

По данным метаанализа, включившего 22 исследования с общим количеством больных АГ 143 153, диуретики и β-адреноблокаторы приводили к увеличению частоты развития новых случаев СД в сравнении с плацебо (рис. 14).

Сартаны достоверно уменьшили частоту развития новых случаев СД на 43%, а ИАПФ и антагонисты кальция – на 33 и 25% соответственно. В большинстве рандомизированных исследований сартаны были либо одинаково эффективны, либо достоверно превосходили ИАПФ в способности предотвращать развитие новых случаев СД.

Интенсивный контроль гликемии у больных с СД не уменьшает риск развития инсульта. Снижение риска развития инсульта у больных с СД можно достичь за счет контроля АД и назначения статинов.

Во всех действующих рекомендациях препаратами выбора у больных АГ с СД 2 типа являются сартаны. Убедительные доказательства преимуществ лосартана были показаны в исследовании LIFE в подгруппе 1195 больных с АГ, СД и ГЛЖ, получавших терапию лосартаном или ателололом в течение 4,7 года (рис. 15).

При применении лосартана у больных с АГ и СД сердечно-сосудистая смертность была на 37%, а общая – на 39% ниже, чем у больных, получавших терапию ателололом при одинаковом снижении АД.

В отличие от сартанов ИАПФ (каптоприл, лизиноприл, эналаприл) в крупных исследованиях UKPDS, ALLHAT и STOP Hypertension-2 не показали преимуществ по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов у больных с АГ и СД.

Амлодипин в исследовании ASCOT демонстрировал лучшие результаты по сравнению с ателололом в подгруппе больных АГ с СД. Количество инсультов было достоверно меньше на 23%, а общая смертность – на 11% у больных, получавших терапию амлодипином.

Лечение больного АГ

Наиболее эффективно (на 50%) из немедикаментозных методов уменьшает риск развития инсульта прекращение курения больными с АГ (табл. 3).

Ограничение Na+ менее 2,3 г в сутки уменьшает на 8% риск развития инсульта на каждые 3 мм снижения САД. Роль увеличения K+ до настоящего времени не изучена. Также нет прямых доказательств влияния увеличения физических нагрузок и уменьшения веса у больных с абдоминальным ожирением. Однако учитывая, что гиподинамия и ожирение – одни из наиболее мощных независимых факторов риска развития инсульта, такие рекомендации должны даваться больным обязательно.

Уменьшение риска развития инсульта у больных АГ эффективно достигается при снижении АД комбинацией сартанов с дигидропиридиновыми антагонистами кальция, такими как комбинация Лозап®+Аген®.

Продолжение на стр. 44.

Первичная цель терапии у пациентов с АГ —
снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений¹

Надежный контроль уровня артериального давления, эффективное предупреждение сердечно-сосудистых событий при комбинации антагонистов кальция с БРА^{6*}

ЗЕНТИВА
 КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

ООО «Санofi-Авентис Украина»
 01033, г. Киев, ул. Жилийская, 48-50А,
 тел.: 0 (44) 354 2000,
 факс: 0 (44) 354 2001.

UA.LOZ.11.08.02

А.В. Бильченко, д.м.н., профессор,
Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Как предотвратить развитие инсульта у больного с артериальной гипертензией?

Продолжение. Начало на стр. 40.

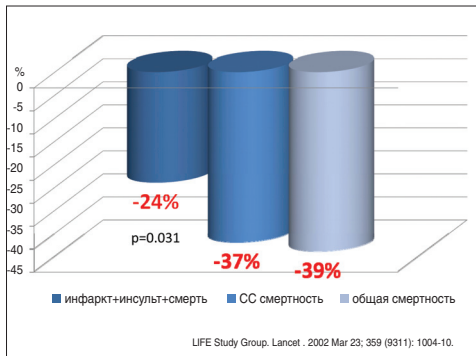


Рис. 15. Преимущества лосартана в уменьшении сердечно-сосудистых событий и смертности у больных с АГ и СД

Патогенетические эффекты амлодипина (Аген®) потенцируются при его комбинировании с сартанами. Комбинация лосартана с дигидропиридиновым антагонистом кальция обеспечивает взаимодополняющую защиту сосудистой стенки на всем протяжении сосудистого русла.

Комбинация амлодипина с лосартаном потенцирует эффект препаратов как в контроле АД, так и в уменьшении ГЛЖ и, кроме того, уменьшает количество побочных эффектов амлодипина.

Также комбинация амлодипина и сартана обладает взаимопотенцирующим влиянием на снижение центрального аортального АД, более выраженным, чем при комбинировании сартана с диуретиком.

Одними из европейских генериков с доказанной фармакокинетической и клинической эквивалентностью, с исследованиями клинической эффективности и безопасности в условиях украинской врачебной практики являются лосартан (Лозап®, Лозап® плюс) и амлодипин (Аген®5, Аген®10) производства «Зентива, компания группы Санофи», завоевавшие признание во многих странах мира. Экономические преимущества при использовании препаратов Лозап®, Лозап® плюс, Аген®5, Аген®10 «Зентива компания группы Санофи» и понимание строгого соблюдения требований к качеству производства со стороны корпорации «Санофи» могут повышать приверженность к терапии и, следовательно, эффективность лечения АГ с целью предупреждения инсульта.

С целью предупреждения развития инсультов целесообразность назначения статинов больным с АГ высокого риска не вызывает сомнений.

Целесообразность назначения ацетилсалициловой кислоты требует тщательной оценки у каждого больного.

Помимо АД, для максимального уменьшения риска развития инсульта у больного АГ следует контролировать динамику в ходе терапии:

- ГЛЖ (ЭКГ-индекс Соколова-Лайона, индекс массы миокарда левого желудочка по данным ультразвукового исследования сердца);
- ТИМ каротидных артерий (по данным ультразвукового исследования сосудов);
- микроальбуминурии (альбуминурии) (тест-полоски для определения соотношения альбумин/креатинин в моче);
- уровня глюкозы в плазме;
- уровня мочевоы кислоты в плазме;
- липидного спектра;
- окружности талии.

Список литературы находится в редакции.

Здоров'я України®

Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Кардиология. Ревматология. Кардиохирургия»?

Назовите три лучших материала номера

1.
2.
3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

.....

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Кардиология. Ревматология. Кардиохирургия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?

.....

Анкета читателя

«Медицина газета «Здоров'я України»,
ул. Народного ополчения, 1, г. Киев, 03151.

Фамилия, имя, отчество

.....

.....

Специальность, место работы

.....

.....

Индекс

город

село

район

улица

корпус

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail: