

И.Ю. Карабко, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск

Артериальная гипертензия и инсульты: возможности профилактики с помощью антигипертензивной терапии

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Согласно проведенным исследованиям распространенность АГ по всему миру в 2000 г. составляла около 26%, а по прогнозам к 2025 г. ожидается увеличение этого показателя до 29%. Причем наибольший прирост АГ ожидается за счет экономически развивающихся стран, так как почти 75% лиц с АГ к 2025 г. будут проживать именно там.

Значимость АГ обусловлена не только ее высокой распространенностью, но и тем, что АГ является одним из главных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Например, в России среди семи ведущих ФР, в значительной степени влияющих на показатели преждевременной смертности населения, первые три места занимают ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): АГ (35,5%), гиперхолестеринемия (23%) и курение (17,1%).

Взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и риском ССЗ непрерывна, постоянна и не зависит от других ФР, т.е. чем выше АД, тем выше риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Доказана прямая взаимосвязь между АГ и ростом заболеваемости инсультами, ишемической болезнью сердца (ИБС) и смертностью от этих заболеваний. Показано, что примерно две трети всех инсультов и половина всех случаев ИБС обусловлены АГ, и это становится причиной 7 млн смертей и 64 млн случаев инвалидизации ежегодно. Особенно сильная корреляция наблюдается между АГ и риском инсульта (как фатального, так и нефатального).

В исследовании INTERSTROKE, которое было выполнено в 22 странах мира, показано, что АГ – наиболее значимый ФР развития как ишемического, так и геморрагического инсульта (суммарный популяционный риск составил 90,3%).

Инсульт является второй ведущей причиной смерти и первой причиной инвалидности в мире. Наряду с возрастным высоким АД является главным ФР инсульта. Кроме того, высокий уровень АД после инсульта повышает риск повторного нарушения мозгового кровообращения.

Предполагается, что АГ способствует развитию инсульта путем вовлечения различных патофизиологических механизмов, таких как оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, повышение жесткости артерий, болезнь малых сосудов и т.д.

Механизмы, повышающие риск цереброваскулярных заболеваний:

- оксидативный стресс;
- субклиническое воспаление;
- повышение активности ренин-ангиотензиновой системы;
- эндотелиальная дисфункция;
- ремоделирование резистивных артерий;
- повышение сосудистой проницаемости;
- спазм гладких мышц сосудистой стенки (снижение церебрального кровотока, повышение сосудистого сопротивления);

- болезнь малых сосудов;
- церебральная амилоидная ангиопатия;
- повышение жесткости артерий (синтез коллагена и фибронектина).

Результаты исследований показали, что относительно небольшое снижение АД (5-6 мм рт. ст. для диастолического АД и 10-12 мм рт. ст. для систолического АД в течение 3-5 лет) уменьшает риск инсульта более чем на одну треть. Снижение АД с использованием гипотензивной терапии способствует также снижению риска повторного инсульта и других сосудистых катастроф. Несмотря на то что связь между АД и риском инсульта установлена как для систолического, так и для диастолического АД, данные исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) свидетельствуют, что систолическое АД может оказывать более сильное негативное влияние на цереброваскулярные заболевания. Кроме того, последние исследования продемонстрировали, что наряду с уровнем АД еще одним сердечно-сосудистым ФР, который следует учитывать при лечении АГ, является вариабельность АД.

Вариабельность как систолического, так и диастолического АД определяется по стандартному отклонению от среднего значения АД. Результаты исследований показали, что вариабельность АД – независимый ФР поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений, даже у лиц без АГ. Так, в исследовании PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) и эхокардиография у 1648 лиц, случайно выбранных из населения г. Монца (Италия). Лица, получавшие антигипертензивную терапию, из исследования исключались. Результаты исследования PAMELA показали, что существует тесная связь между индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и средним систолическим и диастолическим АД при СМАД. Кроме того, впервые было продемонстрировано, что существует положительная независимая связь между ИММЛЖ и вариабельностью систолического и диастолического АД.

Интересны данные по изучению вариабельности АД в детстве и ее связи с формированием АГ во взрослом возрасте. В исследовании W. Chen et al. (2011) было показано, что уровни систолического и диастолического АД во взрослом возрасте были достоверно ($p < 0,001$) связаны с уровнем АД и вариабельностью систолического АД в детстве. Авторы пришли к выводу, что повышение вариабельности и уровня АД в детстве является предиктором развития гипертензии во взрослом возрасте.

Кроме того, в недавних исследованиях было продемонстрировано, что наряду с вариабельностью АД, определяемой при СМАД, еще большее значение в плане риска ССО имеют показатели вариабельности АД на визитах к врачам, так называемая вариабельность от визита к визиту. Установлено, что вариабельность АД от визита к визиту является сильным предиктором сердечно-сосудистых событий (ССС). Так, в исследовании Li Yan et al. (2011) вариабельность систолического АД от визита к визиту была связана с субклиническим атеросклерозом сонных артерий. В исследовании P. Munther et al. (2011) вариабельность систолического АД от визита к визиту была ассоциирована с повышением общей смертности. Еще в одном исследовании (T. Kawai et al., 2012) вариабельность АД от визита к визиту значительно коррелировала с функцией почек и почечных артериосклеротических изменений. Более того, вариабельность систолического АД от визита к визиту является сильным предиктором инсульта, независимо от среднего уровня АД. Следовательно, влияние на вариабельность АД разных групп антигипертензивных препаратов, возможно, может объяснить различия между ними в эффективности предотвращения инсульта. С другой стороны, влияние на вариабельность АД может способствовать оптимизации антигипертензивной терапии.

Различия групп гипотензивных препаратов в плане профилактики инсульта были представлены в метаанализе (M.R. Law, J.K. Morris, N.J. Wald, 2009), результаты которого показали, что при лечении антагонистами кальция (АК) суммарный относительный риск инсульта, рассчитанный в ходе выполнения анализа по сравнительной оценке эффективности препаратов, был достоверно ниже по сравнению с препаратами других классов. Кроме того, АК не уступали другим классам антигипертензивных препаратов в снижении риска осложнений ИБС. Еще в одном метаанализе (P. Costanzo, P. Perrone-Filardi, M. Petretta et al., 2009) по изучению влияния АК на сердечно-сосудистые исходы было доказано, что дигидропиридиновые АК снижали риск смерти от всех причин и предотвращали развитие сердечной недостаточности по сравнению с плацебо. Кроме того, АК достоверно снижали риск инсульта, в том числе по сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В то же время интересны данные метаанализа 389 исследований (A.J.S. Webb, U.Z. Mehta, P.M. Rothwell, 2010), в котором было показано, что в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов снижение вариабельности

систолического АД было отмечено при лечении АК и непеплевыми диуретиками, а повышение вариабельности систолического АД наблюдалось при лечении ИАПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина, бета-блокаторами. Во всех проанализированных исследованиях снижение вариабельности систолического АД способствовало уменьшению риска инсульта независимо от среднего уровня АД. Таким образом, снижение вариабельности АД может играть существенную роль в профилактике острых нарушений мозгового кровообращения.

Наиболее часто используемый АК, доказавший свою эффективность в различных исследованиях, – амлодипин. В клинических исследованиях также доказано положительное влияние амлодипина на вариабельность АД. В метаанализе 12 исследований с участием 94 338 пациентов анализировалась эффективность амлодипина в профилактике инсульта, инфаркта миокарда у пациентов с АГ, ИБС, диабетической нефропатией. Результаты анализа показали, что амлодипин обеспечивал значительно более выраженное протекторное действие в отношении инсульта, чем препараты из других классов антигипертензивных средств (препараты сравнения: хлорталидон, атенолол, лизиноприл, эналаприл, ирбесартан, валсартан, кандесартан, а также плацебо). Положительное влияние амлодипина (Норваск) на вариабельность АД было показано в исследовании X-CELLENT (The Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients). В исследовании были включены 1762 пациента с АГ в возрасте от 40 до 80 лет. Из всех включенных в исследование больных 577 было выполнено СМАД. Результаты СМАД показали, что терапия амлодипином приводила к снижению вариабельности САД за день/ночь и сутки, в то время как кандесартан не снижал вариабельность систолического АД. Авторы сделали вывод, что терапия амлодипином в течение 3 мес способствовала значительно снижению вариабельности АД, и механизмом этого снижения, возможно, является снижение АД и улучшение регуляции автономной нервной системы.

Интересны результаты исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm), в котором у 19 257 пациентов с АГ и другими ФР ССЗ проводилось сравнение двух режимов лечения – на основе амлодипина и на основе атенолола. В ходе исследования, а также при более позднем анализе определялась вариабельность систолического АД как при СМАД, так и от визита к визиту. У пациентов, получавших лечение на основе амлодипина, отмечено снижение частоты фатального и нефатального инсульта, развития всех ССО и выполнения всех вмешательств, общей смертности, а также частоты развития

новых случаев сахарного диабета. Результаты исследования доказали, что среднее АД было слабым предиктором развития инсульта и коронарных осложнений. В то же время показатель вариабельности систолического АД от визита к визиту был мощным предиктором развития инсульта и коронарных событий. Более того, вариабельность систолического АД от визита к визиту на фоне лечения амлодипином была ниже, чем в группе ателолола. По сравнению с исходными данными при лечении амлодипином вариабельность АД снижалась, в то время как на фоне терапии ателололом она увеличивалась. Необходимо отметить, что, по-видимому, не все АК способны уменьшать вариабельность АД. Так, в исследовании ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) было показано, что у пациентов с мягкой и умеренной АГ вариабельность АД от визита к визиту существенно не различалась при лечении лацидипином и ателололом.

Говоря об эффективности амлодипина в профилактике инсультов, его высокой антигипертензивной эффективности, способности снижать вариабельность АД, необходимо отметить, что препарат обладает широким спектром фармакологической эффективности. Клиническая эффективность амлодипина у пациентов с различными ССЗ хорошо доказана в ряде исследований. Так, в исследовании CAMELOT (The Comparison Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis) проводилось сравнение влияния блокатора кальциевых каналов амлодипина и ИАПФ эналаприла в сопоставлении с плацебо на развитие ССС у пациентов с ИБС. Под ССС подразумевались: смерть из-за ССС, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, вмешательство по коронарной реваскуляризации, госпитализация по поводу стенокардии, застойной сердечной недостаточности, нефатальный инсульт или транзиторная ишемическая атака. Кроме того, в исследовании CAMELOT с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ) осуществлялась оценка прогрессирования коронарного атеросклероза под влиянием проводимого лечения. Результаты исследования показали отчетливый эффект терапии амлодипином на первичную конечную точку. Лечение амлодипином способствовало относительному снижению на 31% частоты развития ССС (первичная точка). Терапия эналаприлом привела к снижению ССС на 15,3%, что было статистически не значимо ($p=0,16$). Кроме того, согласно результатам внутрисосудистого УЗИ отмечался рост атеросклеротических бляшек в группе плацебо, тенденция к прогрессированию атеросклероза в группе эналаприла и отсутствие прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина.

В исследовании PREVENT (The Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) у 825 пациентов с ангиографически доказанной ИБС было показано, что после 36 мес терапии амлодипином значительно снижалось прогрессирование атеросклероза сонных артерий. По данным УЗИ, толщина комплекса интима-медиа сонных артерий к концу периода наблюдения в группе плацебо увеличилась на 0,033 мм, а в группе амлодипина уменьшилась на 0,013 мм.

В исследовании CAPE (The Circadian Anti-Ishemia Program in Europe) оценивался эффект амлодипина по влиянию на ишемию миокарда у больных со

стабильной ИБС. Было показано, что прием амлодипина в дозе 5-10 мг/сут по сравнению с плацебо в дополнение к проводимому лечению значительно снижал частоту эпизодов болевой и безболевого ишемии миокарда и приступов стенокардии у пациентов со стабильной ИБС.

Амлодипин продемонстрировал свою эффективность и в рамках комбинированной терапии. Так, в исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) было показано, что у пациентов с АГ и высоким риском ССО при лечении комбинацией амлодипина и ИАПФ бендазеприла частота неблагоприятных ССС была достоверно ниже, чем при назначении того же бендазеприла в сочетании с гидрохлортиазидом (9,6% в группе амлодипина и бендазеприла и 11,8% в группе бендазеприла и гидрохлортиазид).

В 2012 г. вышли новые Европейские рекомендации по лечению хронической и острой сердечной недостаточности. В рекомендациях указывается, что если у пациентов с хронической сердечной недостаточностью АД не контролируется на фоне приема ИАПФ, бета-блокаторов и диуретиков и необходимо применение АК, то следует назначать амлодипин или фелодипин. Амлодипин характеризуется высокой клинической эффективностью, доказанной в крупных исследованиях, и является эффективным препаратом, способным снизить риск ССО у пациентов с АГ и ИБС. Амлодипин положительно влияет на вариабельность АД, что может вносить существенный вклад в профилактику острых нарушений мозгового кровообращения и оптимизацию антигипертензивной терапии.

Таким образом, АГ является весомым, но потенциально корригируемым ФР ССО, в том числе инсульта. Стратегия

профилактики цереброваскулярных заболеваний основана на выявлении и коррекции целого ряда факторов, предрасполагающих к их развитию, среди которых одним из главных является повышенный уровень АД и, как показали исследования, вариабельность АД, в частности вариабельность от визита к визиту. Постоянная антигипертензивная терапия, направленная на достижение целевого уровня АД, снижение вариабельности АД, а также коррекция сопутствующих ФР позволяют снизить суммарный риск ССО у пациентов с АГ. Все это свидетельствует о необходимости постоянной просветительской работы среди населения и больных АГ, а также выявления и регулярного лечения указанной категории пациентов.

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении.

Медицинские новости, № 10, 2012 г.



На сегодня. На завтра.



НОРВАСК®

амлодипина бесилат

таблетки по 5 мг и 10 мг, 30 или 60 таблеток в упаковке.

Краткая инструкция для медицинского использования препарата.

Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая стабильная стенокардия; вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). **Способ применения и дозы.** Рекомендованная начальная доза препарата Норваск® составляет 5 мг 1 раз в сутки, максимальная суточная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. **Противопоказания:** известная повышенная чувствительность к дигидропиридинам, амлодипину или к какому-либо компоненту препарата; артериальная гипотензия тяжелой степени; шок (включая кардиогенный шок); обструкция выводящего тракта левого желудочка (например, стеноз аорты тяжелой степени); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда. **Побочные реакции:** часто наблюдались такие побочные реакции, как сонливость, головокружение, головная боль, приливы, боль в брюшной полости, тошнота, отеки голеней, отеки, утомляемость. Для подробной информации см. полную инструкцию по применению препарата. **Особенности применения:** пациентам с сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, а также пациентам пожилого возраста следует назначать препарат с осторожностью. Не рекомендуется применять Норваск® вместе с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. Норваск® может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. **Взаимодействие с лекарственными препаратами:** амлодипин следует с осторожностью назначать вместе с ингибиторами и индукторами СYP3A4. Гипотензивный эффект амлодипина потенцирует гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у склонных к злокачественной гипертермии пациентов, а также при лечении злокачественной гипертермии. **Фармакологические свойства:** амлодипин – антагонист ионов кальция (производное дигидропиридина), который блокирует поступление ионов кальция в миокард и к клеткам гладкой мускулатуры. **Категория отпуска:** по рецепту.

Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство № UA/5681/01/01, UA/5681/01/02 от 26.10.11 г. 08.02.13.



За дополнительной информацией обращаться в:
Представительство "Файзер Ейч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине:
03038, г. Киев, ул. Амосова, 12, «Горизонт Парк» бизнес-центр, 12-13 этаж
Тел. (044) 291-60-50

WUKNOR0213001