ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

С.Ю. Марцевич, В.А. Егоров

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Предупреждение мозгового инсульта у больных артериальной гипертонией

С.Ю. Марцевич, В.А. Егоров

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва.

Рассматривается значимость мозгового инсульта (МИ) как одной из основных причин смертности и инвалидизации населения. Приводятся факторы риска МИ, среди которых главную роль играет артериальная гипертония. Дается характеристика основным видам первичной и вторичной медикаментозной профилактики МИ.

Ключевые слова: мозговой инсульт, первичная и вторичная медикаментозная профилактика.

РФК 2006; 2: 4-8

Stroke prevention in hypertensive patients

S.Y. Martsevich, V.A. Egorov

State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

Importance of the stroke as one of the main reason of population mortality and invalidity is considered. Stroke risk factors including arterial hypertension are described. The main pharmacotherapy ways of primary and secondary stroke prevention are discussed.

Key words: stroke, primary and secondary pharmacotherapy prevention.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 4-8

Мозговой инсульт (МИ), согласно определению ВОЗ, является «клиническим синдромом с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч (или приводит к смерти в более ранний срок) и который не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой.» [1]. Различают 3 основных типа МИ: ишемический (частота среди белого населения около 80%), первичный интрацеребральный геморрагический (около 15%) и субарахноидальный геморрагический (около 5%) [1]. МИ является одной из главных причин смерти и инвалидизации во всех развитых странах мира. По данным ВОЗ, в 2002 г. в мире от МИ умерло 5,5 млн человек. Как непосредственная причина смерти в большинстве развитых стран МИ занимает в последнее время третье место (после ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний) [1]. В ряде регионов в последние годы наметилась тенденция к росту доли МИ как причины смерти. Так, в некоторых регионах России (в частности, в Красноярском крае) в последние годы число смертей от МИ стало превы-

шать число смертей от острого инфаркта миокарда.

Весьма печален прогноз у больных, выживших после МИ. Примерно 1/3 из них умирает в течение первого года после МИ, еще 1/3 становится инвалидами. Качество жизни больных, перенесших МИ, существенно ухудшают такие типичные жалобы как слабость, депрессия, нарушения когнитивной функции. Лечение больных, перенесших МИ, требует больших материальных затрат и привлечения многочисленного медицинского персонала [2]. Все сказанное свидетельствует не только об огромной медицинской, но и социальной значимости проблемы МИ и об актуальности его предупреждения.

Для России значимость проблемы МИ особенно высока. Смертность от МИ в нашей стране в несколько раз превышает таковую в других развитых странах. Так, например, в 1998 г. в России на 100 тыс. населения от инсульта умерли 361 мужчина и 229 женщин. Соответствующие показатели для США в это же время составляли 41 и 33 [1]. По-видимому, в настоящее время этот разрыв еще более увеличился, так как за этот период смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России выросла, а в США – уменьшилась.

Основные причины МИ

Поскольку патогенез разных типов МИ различен, факторы риска для этих типов МИ могут несколько отличаться. К неизменяемым факторам риска МИ относятся возраст, пол, расовая принадлежность и наследственность. К изменяемым факторам риска МИ относят артериальную гипертонию (АГ), наличие других сердечно-сосудистых заболеваний, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, курение, злоупотребление алкоголем. Постоянная форма мерцания предсердий является специфическим фактором риска ишемического МИ. АГ играет особую роль в патогенезе всех типов МИ. Считается, что она является основной причиной около 70% МИ. По данным Фремингемского исследования стандартизованный по возрасту риск МИ среди больных с АГ (систолическое АД выше 160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД выше 95 мм рт.ст.) составил 3,1 для мужчин и 2,9 для женщин [3]. Риск МИ прямо пропорционален степени повышения АД (в первую очередь систолического). Необходимо отметить, что данные ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении риска МИ даже при небольшом повышении АД, именно этот факт в значительной мере объясняет ужесточение цифр нормального АД практически во всех последних международных и национальных рекомендациях по лечению АГ.

Лечение острой стадии МИ

Возможности современной медицины в этой стадии очень ограничены, терапия является в основном симптоматической. С точки зрения доказательной медицины возможность влияния на прогноз жизни больных доказана лишь для аспирина и для тканевого активатора плазминогена (только при ишемическом МИ).

Предупреждение МИ

Данные многочисленных исследований однозначно свидетельствуют о том, что МИ можно предотвратить. Для этого, в частности, как свидетельствуют международные рекомендации, необходимо воздействие на все обратимые факторы риска, включая курение, дислипидемию или диабет, а также адекватное лечение всех ассоциированных клинических состояний и повышенного артериального давления как такового [4].

Лечение АГ

Тот факт, что лечение АГ способно существенно снизить вероятность МИ, стал известен еще в 60-е годы 20-го века. В 1967 г. были опубликованы результаты контролируемого рандомизированного двойного слепого метода исследования Администрации ве-

теранов (The Veterans Administration Study), в котором было продемонстрировано, что адекватное лечение АГ способно существенно снизить риск МИ. Этот эффект достигался с помощью ступенчатого назначения гидрохлортиазида, резерпина и гидралазина [5]. Многочисленные последующие исследования подтвердили, что снижение АД с помощью антигипертензивных препаратов существенно уменьшает вероятность МИ. Обобщенный анализ ряда таких исследований (мета-анализ) показал, что снижение систолического АД всего на 2 мм рт. ст. уменьшает риск смерти от инсульта на 10%.

Очень важно, что снижение риска МИ происходит достаточно быстро после достижения целевых цифр АД. Этот факт был подтвержден совсем недавно в исследовании VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), в котором было показано, что уже через 3 мес после начала эффективной гипотензивной терапии (амлодипином) частота МИ существенно снизилась по сравнению с менее эффективной терапией антагонистом рецепторов ангиотензина вальсартаном [6].

Уже давно ведутся дискуссии по поводу того, какие из существующих антигипертензивных препаратов лучше предупреждают МИ. Современные рекомендации по лечению АГ не выделяют какой-либо основной группы антигипертензивных препаратов и утверждают, что главное условие адекватной профилактики осложнений АГ и, в частности, МИ – «чтобы артериальное давление, как систолическое, так и диастолическое, было интенсивно снижено по крайней мере ниже 140/90 мм рт.ст. и до определенно более низких значений у всех больных, если это хорошо переносится, а у больных диабетом ниже 130/80 мм рт.ст» [4].

Тем не менее имеются определенные различия между разными антигипертензивными препаратами по способности предупреждать МИ. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) было показано, что у больных АГ с признаками гипертрофии левого желудочка антагонист рецепторов ангиотензина лозартан достоверно лучше предупреждал появление первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или МИ), чем бета-блокатор атенолол [7].

Назначение антиагрегантов и антикоагулянтов

Наиболее простым и популярным средством является аспирин. Обобщенный анализ рандомизированных исследований, в которых длительно показал, что длительное использование аспирина (в дозах 75-325 мг в день) приводит к уменьшению риска повторного инфаркта миокарда, МИ и сердечно-сосу-

дистой смерти в среднем на 25%, причем не было отмечено четкой зависимости между эффектом препарата и дозой [1]. Тиклопидин оказался несколько более эффективным в предупреждении риска МИ и смерти от любой причины. Однако использование этого препарата вряд ли может служить реальной альтернативой применению аспирина, так как тиклопидин значительно дороже аспирина и, кроме того, достаточно часто дает побочные эффекты (в первую очередь со стороны крови).

Клопидогрель давал несколько более выраженный эффект, чем аспирин, в отношении вторичной профилактики тромботических осложнений (в том числе МИ) у больных, перенесших инфаркт миокарда, МИ или периферические сосудистые заболевания. Использование комбинации клопидогреля и аспирина более эффективно, чем использование каждого из этих препаратов в отдельности. Клопидогрель значительно лучше переносится, чем тиклопидин, однако стоимость его также высока, поэтому его использование обычно рекомендуют только в случаях, когда больные не могут по каким-либо причинам принимать аспирин.

Терапия антикоагулянтами используется в первую очередь у больных с постоянной формой мерцательной аритмии. Это объясняется тем, что наличие мерцательной аритмии в несколько раз увеличивает риск МИ. Возможность предупреждения МИ у таких больных с помощью варфарина в принципе может считаться доказанной, однако терапия антикоагулянтами нередко создает определенные проблемы (повышается риск кровотечения и интракраниальной геморагии). Поэтому решение о целесообразности назначения антикоагулянтов больным с постоянной формой мерцательной аритмии принимают индивидуально в зависимости от возможной пользы такой терапии и ее риска.

Коррекция нарушений липидного обмена

Хотя связь повышенного уровня холестерина (ХС) и МИ в целом является не столь строгой, снижение его содержания до нормальных значений определенно уменьшает вероятность МИ и является обязательным. Из всех препаратов, снижающих уровень ХС в крови, безусловное предпочтение следует отдавать статинам, поскольку только для этих препаратов была отчетливо доказана способность уменьшать риск возникновения МИ.

Так, в недавно проведенном исследовании MRC/BHF (The Medical Research Council and British Heart Foundation Heart Protection Study), в котором более 20 тыс. больных наблюдались в течение около 5 лет, было показано, что симvastатин вызывал до-

стоверное уменьшение риска основных сердечно-сосудистых событий, включая снижение риска МИ на 27%, причем этот эффект не зависел от исходного содержания ХС в крови [8].

Положительное действие статинов на вероятность возникновения МИ было доказано в 4 мета-анализах. Напротив, в 2 мета-анализах, в которых изучали возможность предупреждения МИ с помощью модификации диеты или назначения гиполипидемических препаратов, положительного результата продемонстрировать не удалось [9].

Ранее считалось, что для предупреждения МИ более эффективны так называемые натуральные статины (симvastатин и правастатин) [10], однако это объяснялось лишь отсутствием доказательной базы в отношении синтетического статина - аторvastатина. В ряде исследований с использованием этого препарата было отчетливо продемонстрировано, что он также способен существенно снижать риск МИ. Так, например, в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) более чем у 19 тыс. больных АГ длительное (в течение 5 лет) назначение аторvastатина в дозе 10 мг способствовало уменьшению риска МИ на 29% [11].

Новые подтверждения эффективности активной терапии статинами в предупреждении МИ были получены совсем недавно: в исследовании IDEAL было продемонстрировано, что длительное назначение аторvastатина в дозе 80 мг в сутки способствовало существенному снижению частоты МИ в сравнении с менее активной терапией симvastатином в дозе 40 мг [12].

Реваскуляризация сонных артерий

Анализ 3 рандомизированных исследований показал, что каротидная эндартерэктомия достоверно уменьшает риск МИ и смерти у больных с симптомами недостаточности и наличием выраженных стенозов сонных артерий. При менее выраженных стенозах в сонных артериях хирургическое вмешательство давало отрицательный результат [1]. К сожалению, такие операции сопряжены с довольно значительным периоперативным риском, поэтому их стараются выполнять только при наличии абсолютных показаний и, когда риск самого оперативного вмешательства невелик.

Гормонозаместительная терапия

Ранее высказывались суждения, что такая терапия у женщин, находящихся в менопаузе, может положительно повлиять на риск МИ. Однако из проведенных к настоящему времени рандомизированных исследований стало очевидным, что у женщин в постменопаузе гормонозаместительная терапия, напротив,

может достоверно увеличивать риск МИ и тромбоэмболии, а также инфаркта миокарда. Поэтому при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний такой терапии следует избегать, если только к ней нет каких-то специальных показаний.

Вторичная профилактика МИ

У лиц, перенесших нарушение мозгового кровообращения, прогноз заболевания и жизни может быть улучшен в первую очередь за счет активного применения антигипертензивных препаратов. В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) у больных, ранее перенесших мозговой инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения [13] продемонстрировано, что комбинированная терапия ингибитором АПФ периндоприлом в комбинации с тиазидным диуретиком индапамидом (но не монотерапия периндоприлом) существенно снижает АД (в среднем на 12/5 мм рт.ст) и при этом уменьшает достоверно риск мозгового инсульта (на 43%). Интересно, что уменьшение риска МИ под влиянием комбинированной терапии в исследовании PROGRESS наблюдалось даже у больных с нормальным уровнем АД.

В 2005 г опубликованы результаты исследования MOSES (Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention), в котором впервые проведено сравнение антагониста рецепторов ангиотензина (эпросартана) и антагониста кальция (нитрендипина), в профилактике повторного инсульта [14]. В исследовании приняли участие 1405 пациентов с АГ, перенесших МИ в течение последних 2 лет, подтверждался результатами компьютерной томографии или ядерно-магнитного резонанса.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы: в первой больные лечились эпросартаном в дозе 600-800 мг/сут., во второй – нитрендипином в дозе 10-20 мг/сут. Наблюдение длилось 2,5 года. Первичными конечными точками были общая смертность и любое сердечно-сосудистое или цереброваскулярное событие. По результатам исследования число конечных точек было значительно меньше в группе пациентов, получавших лечение эпросартаном (табл. 2), несмотря на то, что снижение АД у пациентов обеих групп (принимавших эпросартан и нитрендипин соответственно) статистически значимо не отличалось. Через 3 мес у 75,5% больных, принимавших блокатор рецепторов к ангиотензину, и у 77,7% пациентов, получавших лечение антагонистом кальция, поддерживался целевой уровень АД < 140/90 мм рт.ст. К тому же доля пациентов, получав-

ших монотерапию сравниваемыми препаратами, в ходе исследования MOSES оказалась одинаковой: 34,4 и 33,1% участников получали исключительно эпросартан и нитрендипин соответственно.

За период наблюдения была зарегистрирована 461 первичная конечная точка (смерть от любой причины, любое сердечно-сосудистое или цереброваскулярное событие): 206 на фоне терапии эпросартаном (13,3%) и 255 на фоне терапии нитрендипином (16,7%, различие статистически значимо, $p=0,014$). Зарегистрировано 236 цереброваскулярных событий: 102 на фоне терапии эпросартаном и 134 на фоне терапии нитрендипином ($p=0,026$).

Не следует забывать, что все больные с повышенным уровнем ХС в исследовании MOSES получали статины, что, по-видимому, в еще большей степени улучшило их прогноз жизни, однако это действие, по-видимому, было одинаковым в обеих группах, так как частота назначения статинов была практически одинаковой в 2 группах больных.

Авторы исследования MOSES сделали вывод о том, нормализация АД играет решающую роль в предупреждении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у больных АГ, уже перенесших нарушение мозгового кровообращения, при этом антагонист рецепторов ангиотензина эпросартан более эффективен, чем антагонист кальция нитрендипин.

Заключение

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что МИ, наиболее драматичное осложнение АГ, можно предупредить. Для этого в первую очередь необходимо выявлять лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и проводить им адекватную коррекцию всех факторов риска, причем наиболее значимую роль при этом играет коррекция АГ. Упомянутые исследования продемонстрировали, сколь значима терапия антигипертензивными препаратами и у больных, уже перенесших МИ.

Непрекращающийся спор о том, какие из препаратов лучше предупреждают МИ, на сегодняшний день не имеет однозначного ответа. По-видимому, главным условием успешной профилактики является адекватное снижение АД (достижение целевых его значений). Тем не менее, складывается впечатление, что определенными преимуществами в плане предупреждения именно МИ обладают 3 группы препаратов: диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция и блокаторы рецепторов ангиотензина. Последняя группа препаратов, по-видимому, предпочтительна для вторичной профилактики МИ.

Литература

1. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. Stroke. Lancet 2003; 362: 1211-1224.
2. Ringelstein B., Nabavi D. Long-term prevention of ischaemic stroke and stroke recurrence. Thrombosis Research 2000;98: V83-V96.
3. D'Agostino R.B., Wolf P.A., Belanger A.J., Kannel W.B. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. Stroke 1994; 25:40-43.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertension 2003; 21: 1011-1053.
5. Veterans Administration Co-operative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA 1967; 202: 1028-1034.
6. Julius S., Kjeldsen S., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004;363 :2022-2031.
7. Dahlöf B., Devereux R., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals. A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
9. Di Napoli P., Taccardi A.A., Oliver M., De Caterina S. Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects. Eur. Heart J. 2002;23:1908-1921.
10. Furberg C. Natural statins and stroke risk. Circulation 1999; 99: 185-188.
11. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. For the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149-1158.
12. Pedersen T., Faergeman O., Kastelein J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. JAMA 2005;294:2437-2445.
13. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-1041.
14. Schrader J., Luders S., Kulshewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention. Stroke 2005;36:1218-1226.