

## АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТОВ

**А. Васильев**, кандидат медицинских наук,  
**Л. Минушкина**, доктор медицинских наук,  
Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ  
**E-mail:** alexvasiliev@mail.ru

*Оценено значение артериальной гипертензии в патогенезе различных форм острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Обсуждаются возможность использования разных групп антигипертензивных препаратов и проблемы адекватного контроля антигипертензивной терапии при цереброваскулярной болезни.*

**Ключевые слова:** инсульт, профилактика, артериальная гипертензия.

К типичным осложнениям артериальной гипертензии (АГ) относятся различные формы острых (ОНМК) и хронических нарушений мозгового кровообращения. Среди хронических форм ведущее место занимает дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ); она бывает смешанного генеза, который обусловлен не только АГ, но также системным или церебральным атеросклерозом, нарушением венозного оттока от мозга и головы и другими причинами. К ОНМК, которыми может осложняться АГ, относится весь спектр ишемических (от преходящих нарушений до «больших» инсультов) и геморрагических нарушений, которые могут быть смешанного генеза (например, наличие гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек неизбежно повышает риск ишемии в условиях АГ или при ее неадекватной коррекции, а риск кровоизлияния существенно выше при наличии сосудистой мальформации).

Клинические проявления и течение ДЭ зависят от ряда факторов, в частности от индивидуальных особенностей патогенеза. В случаях, когда ведущим компонентом патогенеза ДЭ является АГ, наиболее характерно преобладание ступенеобразного развития симптоматики на фоне периодически развивающихся гипертонических церебральных кризов. При этом преимущественно поражаются интрацеребральные артерии диаметром 70–500 мкм и микроциркуляторное русло мозга, типичен сегментарный характер сосудистых поражений. Множественные диффузные и мелкоочаговые изменения ткани мозга, имеющие различные патогенез, локализацию, характер и распространенность, способствуют гипертонической ангиоэнцефалопатии.

Для больных с тяжелым течением АГ и повторными сосудистыми кризами характерны малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга, которые рассматриваются в качестве особой формы ишемического поражения мозга. При этом сначала обычно развиваются такие лакунарные синдромы, как чистый двигательный инсульт, чистый чувствительный инсульт или чистый мозжечковый инсульт.

При сочетании АГ с эшелонированным атеросклерозом характерно формирование атеросклеротических

малых глубинных (лакунарных) инфарктов, фенотипически сходных с гипертоническими, однако имеющих иной патогенез.

В соответствии с особенностями патогенеза и клинического течения выделяют следующие формы ДЭ:

- субкортикальная атеросклеротическая энцефалопатия (САЭ);
- мультиинфарктное состояние (МИС);
- атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия (АДЭ);
- смешанные формы: наиболее типичны САЭ+МИС, АДЭ+МИС;
- венозная энцефалопатия (ВЭ).

**Субкортикальная атеросклеротическая энцефалопатия (болезнь Бинсвангера).** Морфологическим субстратом САЭ является поражение мелких перфорирующих артерий белого вещества мозга диаметром менее 150 мкм в виде гипертрофии сосудистой стенки, гиалиноза, склероза, сопровождающихся сужением или полным закрытием просвета сосуда, что ведет к диффузному поражению вещества мозга (спонгиоз, очаги неполного некроза, распад миелина, очаги энцефалолизиса).

Характерными клиническими проявлениями служат:

- прогрессирующее нарастание когнитивных нарушений (снижение памяти, внимания, интеллекта), достигающее на последних этапах степени деменции;
- постепенное нарастание эмоционального оскудения, потеря интереса к жизни, сужение круга интересов;
- постепенное нарастание постуральных и локомоторных нарушений (в первую очередь ходьбы);
- псевдобульбарный синдром различной выраженности;
- возможно развитие подкоркового паркинсоноподобного синдрома;
- возможен легкий и умеренный парез конечностей;
- постепенно нарастают нарушения контроля функций тазовых органов.

На компьютерных и магнитно-резонансных томограммах отмечается снижение плотности белого вещества, особенно выраженное вокруг передних рогов боковых желудочков; феномен «лейкоареоза» и множественные постинфарктные кисты (после лакунарных инфарктов, иногда клинически немых) в белом веществе и подкорковых узлах.

### МУЛЬТИИНФАРКТНОЕ (ЛАКУНАРНОЕ) СОСТОЯНИЕ

Морфологическим субстратом МИС является поражение средних и крупных перфорирующих артерий белого вещества мозга диаметром 200–500 мкм в виде перекалибровки, гипертрофии сосудистой стенки, гиалиноза, склероза, сопровождающихся сужением или полным закрытием просвета сосуда, что ведет к диффузному и мелкоочаговому поражению вещества мозга. Характерно сочетание множественных инфарктов различного генеза. Развивается преимущественно у пациентов с АГ, кардиоэмболией (при мерцательной аритмии), сужением просвета интрацеребральных сосудов в результате их перекалибровки, а также с различными ангиопатиями и коагулопатиями.

Характерные клинические проявления:

- когнитивные нарушения, редко достигающие степени деменции;
- псевдобульбарный синдром;
- подкорковый синдром;

- мозжечковый синдром;
- характерно ступенеобразное развитие симптоматики (при микроинсультах).

АГ является одним из ведущих факторов риска прогрессивных форм цереброваскулярной патологии (включая и ДЭ). Около 25% инсультов и эпизодов транзиторной ишемической атаки (ТИА) ассоциированы с повышением АД. В то же время достаточно значима доля больных, у которых инсульт развивается на фоне предгипертензии. Таким образом, одним из важнейших вопросов является определение наличия и характера гипертензии у пациента, причем наиболее важны такие параметры, как уровень АД, степень поражения органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг) и этиология.

В таблице приведена классификация АГ по уровню АД (систолического – САД и диастолического – ДАД) в соответствии с Рекомендациями Российского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (3-й пересмотр, 2008 г.) [1].

При оценке сердечно-сосудистого риска также большую роль играет наличие дополнительных факторов риска атеросклероза и ассоциированных с АГ заболеваний. В частности, к факторам риска относят величину пульсового АД >60–70 мм рт. ст. (у пожилых, что часто обусловлено атеросклерозом аорты), возраст (мужчины >55 лет; женщины >65 лет), курение, дислипидемии, сахарный диабет и нарушенную толерантность к глюкозе, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, абдоминальное ожирение. В качестве факторов, влияющих на прогноз, рассматривают наличие субклинического поражения органов-мишеней (гипертрофия миокарда, нефропатия, увеличение жесткости артерий, толщины комплекса интимамедиа сонных артерий), а также таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, наличие тяжелой ретинопатии и симптоматического атеросклероза периферических артерий.

### ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ АД

В настоящее время в качестве основной цели терапии больных с АГ рассматривается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Достижение этой цели предусматривает как коррекцию факторов риска, так и обеспечение так называемого целевого уровня АД. Для большинства больных уменьшение риска осложнений достигается при снижении АД до 140/90 мм рт. ст. В то же время выделяются группы больных, у которых риск неблагоприятных исходов максимален. Это больные сахарным диабетом, имеющие в анамнезе инфаркт миокарда, инсульт, почечную недостаточность. Для этих пациентов в качестве целевого рассматривается снижение АД до 130/80 мм рт. ст. Целевой уровень АД для больных с цереброваскулярной болезнью на сегодняшний день не является окончательно доказанным.

При мета-анализе крупнейших исследований по вторичной профилактике инсульта у больных, перенесших ишемический, геморрагический инсульт или ТИА, оказалось, что успех вторичной профилактики зависит в первую очередь от достигнутого при лечении уровня САД. Общее снижение риска повторных инсультов составляло 24%. При этом отмечались различия в эффективности разных классов антигипертензивных препаратов. Применение тиазидных диуретиков и особенно комбинации тиазидных

диуретиков с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) позволяло более существенно снизить риск неблагоприятных исходов, чем антигипертензивная терапия β-адреноблокаторами [12]. Одним из наиболее известных исследований, продемонстрировавших эффективность антигипертензивной терапии во вторичной профилактике инсульта, было исследование PROGRESS (Perindopril protection against recurrent stroke study), в котором показано снижение риска повторного инсульта на 28% в группе активного лечения (больные получали периндоприл в качестве монотерапии и в комбинации с индапамидом) [11]. Эффективность антигипертензивной терапии при вторичной профилактике инсульта показана и в ряде других исследований – таких, как PATS, ACCESS. Следует отметить, что ни в одном из этих исследований не был достигнут уровень АД, считающийся целевым для этой группы пациентов, – 130/80 мм рт. ст. Так, в исследовании PROFESS добавление к терапии телмисартана и дополнительное снижение САД до 136 мм рт. ст. (по сравнению с 140 мм рт. ст. в группе плацебо) не приводило к снижению риска осложнений [9].

### ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ

В первичной профилактике инсульта у пациентов с АГ также наиболее значимой для прогноза является степень снижения АД. У больных с преимущественным повышением ДАД его снижение на 5–6 мм рт. ст. приводит к уменьшению риска инсульта на 40%, а при ИСАГ снижение САД уменьшает риск на 30%. К значимым факторам также относятся применение статинов, терапия ИАПФ, проведение эндартерэктомии у больных с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий. Применение аспирина способствовало снижению риска инсульта у больных, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда. У пациентов с низким и умеренным риском осложнений применение аспирина не приводило к снижению риска инсульта [13].

До недавнего времени оставался открытым вопрос об эффективности антигипертензивной терапии у больных старших возрастных групп. Специально спланированное для оценки эффективности лечения у больных с АГ старше 80 лет исследование HUYET показало, что комбинированная антигипертензивная терапия периндоприлом и индапамидом позволила снизить риск инсульта на 39% [2].

Классификация АГ по уровню АД (мм рт. ст.)

Категории АД	САД	и	ДАД
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное:	130–139	и/или	85–89
АГ I степени	140–159	и/или	90–99
АГ II степени	160–179	и/или	100–109
АГ III степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ (ИСАГ)*	≥140	и	<90

\* ИСАГ должна классифицироваться на I, II, III степени согласно уровню САД.

Ранее, в исследовании SCOPE, было показано, что у пациентов с АГ в возрасте старше 70 лет терапия блокатором рецепторов ангиотензина кандесартаном достоверно снижала риск нефатальных инсультов. Особенно значимым оказалось снижение риска инсульта при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина у больных с ИСАГ. Это подтверждено результатами исследования LIFE, где у больных с ИСАГ лозартан снижал риск инсульта на 40%, и исследования SCOPE, где в этой подгруппе достигнуто снижение риска инсульта на 42% [3, 7].

**Профилактика сосудистой деменции.** Одним из наиболее частых проявлений хронической цереброваскулярной болезни является сосудистая деменция. Повышение АД, с одной стороны, служит фактором, способствующим прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов, вызывающим протромботические сдвиги, а с другой — является компенсаторной реакцией, связанной с нарушением ауторегуляции церебрального кровообращения. Связь прогрессирования сосудистой деменции с уровнем АД носит нелинейный характер. Кроме того, на выраженность когнитивных нарушений влияет и наличие других сопутствующих заболеваний и состояний — дислипидемии, сахарного диабета.

Эффективность антигипертензивной терапии в отношении профилактики когнитивных нарушений изучалась в нескольких крупных рандомизированных исследованиях. Так, в исследовании Syst-Euro было показано, что терапия нитрендипином в виде монотерапии и в сочетании с эналаприлом и гипотиазидом позволяет снизить частоту сосудистой деменции на 50%. В исследовании Progress частота сосудистой деменции в группе, получавшей периндоприл (в виде монотерапии и в сочетании с индапамидом), снизилась на 19%. С другой стороны, в таких исследованиях, как SHEP, SCOPE, HYVET-COG, терапия не влияла на частоту выявления когнитивных нарушений.

### ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Обсуждается эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов в профилактике риска инсульта. В последние годы завершился ряд крупных многоцентровых исследований (LIFE, ASCOT, INVEST), в которых антигипертензивная терапия, основанная на приеме  $\beta$ -адреноблокатора атенолола, оказалась хуже по влиянию на прогноз, чем терапия с применением препаратов других групп (ИАПФ, блокаторов кальциевых каналов, блокаторов ангиотензиновых рецепторов) [3, 4, 10]. Эти и другие аналогичные данные послужили основанием для исключения  $\beta$ -адреноблокаторов как препаратов первого ряда в лечении АГ из Британских национальных рекомендаций по лечению АГ. Самый крупный из имеющихся на сегодняшний день мета-анализ 147 исследований показал, что терапия  $\beta$ -адреноблокаторами снижает риск инсульта на 13%, но при этом они все-таки уступают антигипертензивным препаратам других классов в способности предотвращать цереброваскулярные осложнения. При этом по отношению к коронарным событиям и сердечной недостаточности  $\beta$ -адреноблокаторы оказались не хуже, а у больных, уже имеющих в анамнезе ИБС, — лучше других классов [14].

В работе S. Bangalore (2008) и мета-анализе N. Khan (2006) отмечается, что терапия  $\beta$ -адреноблокаторами может привести к снижению риска инсульта у лиц моложе 60 лет, а в более старших возрастных группах они уступают по эф-

фективности другим антигипертензивным препаратам. В более крупном анализе The Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration эти сведения не подтвердились [5, 15].

Однако, по-видимому, приведенные данные не относятся ко всем препаратам в этой группе. L. Lindholm и соавт. сопоставили отдельно влияние атенолола на риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ и влияние других  $\beta$ -адреноблокаторов на риск неблагоприятных исходов по сравнению с антигипертензивными препаратами других групп [6]. Оказалось, что если атенолол среди европеоидов уступает другим антигипертензивным препаратам по снижению риска инсульта, то эффективность других  $\beta$ -адреноблокаторов сопоставима с иными видами терапии.

В ряде клинических ситуаций существуют дополнительные показания к назначению пациентам  $\beta$ -адреноблокаторов. Это больные, у которых АГ сочетается со стабильной стенокардией напряжения, пациенты, перенесшие ИМ или имеющие сердечную недостаточность.

Группа  $\beta$ -адреноблокаторов достаточно разнородна. Препараты различаются селективностью действия, липофильностью, наличием внутренней симпатомиметической активности, продолжительностью эффекта и другими фармакокинетическими свойствами. Одним из  $\beta$ -адреноблокаторов, показанным для лечения гипертонии, является карведилол. При лечении гипертонической болезни используются дозы препарата от 12,5 до 50 мг/сут. Показано, что прием 25 мг карведилола вызывает снижение САД и ДАД соответственно на 7,5 и 3,5 мм рт. ст. При этом частота сердечных сокращений уменьшается в среднем на 7,5 в минуту. Соотношение пикового и остаточного эффекта действия составляет до 65%. Эффективность карведилола, в том числе и его формы с замедленным высвобождением, была подтверждена и данными мониторинга АД. К преимуществам карведилола можно отнести и то, что этот препарат способствует улучшению чувствительности тканей к инсулину, поддержанию нормального уровня глюкозы в крови и снижению риска микроальбуминурии, что подтверждено результатами исследования GEMINI [16]. Карведилол относится к числу широко применяемых в настоящее время  $\beta$ -адреноблокаторов, он представлен на фармацевтическом рынке в том числе и качественными генериками, одним из которых является Карведигамма® (Вёрваг Фарма).

### ТАКТИКА СНИЖЕНИЯ АД

Следует отметить, что выбор того или иного конкретного препарата чаще не является принципиально важным. У большинства больных для достижения целевых значений АД приходится прибегать к назначению комбинированной терапии 2, 3 и более лекарственными препаратами разных групп. Монотерапия может быть оправдана как начало лечения у больных с АГ I степени тяжести и низким или умеренным риском осложнений. У больных с АГ II–III степени тяжести, имеющих высокий или очень высокий дополнительный риск осложнений, лечение можно начинать сразу с комбинированной терапии.

Наиболее рациональной и патогенетически обоснованной представляется на сегодняшний день комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы (ИАПФ или блокатора ангиотензиновых рецепторов) с антагонистом

кальция или тиазидным диуретиком. Однако комбинация из 2 препаратов в полных дозах не позволяет нормализовать АД у 10–20% больных. При необходимости комбинировать 3 антигипертензивных средства предпочтительно сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы, тиазидного диуретика и антагониста кальция. Отметим, что больные с цереброваскулярной болезнью, пожилые пациенты не всегда хорошо переносят такое снижение АД. При подборе терапии необходимо учитывать индивидуальную переносимость и избегать эпизодов гипотонии. При этом следует принимать во внимание возрастные особенности. В частности, оптимальная величина САД для пожилых обычно составляет 135–150 мм рт. ст., дальнейшее его снижение ведет к усугублению клинической картины ДЭ и повышению риска развития ОНМК по ишемическому типу. Особенно осторожно следует снижать АД у больных с гемодинамически значимым атеросклерозом сонных артерий. В качестве одного из методов контроля, облегчающего подбор терапии, может использоваться суточное мониторирование АД. Этот метод позволяет контролировать АД в ночные часы, скорость и величину утреннего подъема АД, наличие эпизодов избыточной гипотонии. При анализе всех параметров суточного мониторирования АД оказалось, что наибольшей прогностической значимостью в отношении риска инсульта обладает уровень САД в ночное время [8].

В данном обзоре мы рассмотрели основные вопросы терапии АГ у пациентов с цереброваскулярной болезнью. Рациональное проведение антигипертензивной терапии позволяет существенно снизить риск осложнений у таких больных. Вместе с тем сохраняется ряд нерешенных вопросов, среди которых – определение целевых уровней АД у пациентов с цереброваскулярной болезнью, возможность использования и выбора определенных групп антигипертензивных препаратов. Решение этих вопросов требует дополнительных исследований.

## Литература

1. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение. – 2008; 7 (6).
2. Beckett N., Peters R., Fletcher A. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // N. Engl. J. Med. – 2008; 358: 1887–1898.
3. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002; 359: 995–1003.
4. Dahlof B., Sever P., Poulter N. et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2005; 366: 895–906.
5. Khan N., McAlister F. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis // CMAJ. – 2006; 174: 1737–1742.
6. Lindholm L., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A metaanalysis // Lancet. – 2005; 366: 1545–1553.
7. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial // J. Hypertens. – 2003; 21: 875–886.
8. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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; 25:1105–1187.
9. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. – 2009; 27 (11): 2121–2158.
10. Pepine C., Handberg E., Cooper-DeHoff R. et al; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. – 2003; 290: 2805–2816.
11. Psaty B., Weiss N., Furberg C. The PROGRESS trial: questions about the effectiveness of angiotensin converting enzyme inhibitors. Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study // Am. J. Hypertens. – 2002; 15 (5): 472–474.
12. Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascularevents: a systematic review // Stroke. 2003; 34 (11): 2741–2748.
13. Straus S., Majumdar S., McAlister F. New Evidence for Stroke Prevention: Scientific Review // JAMA. – 2002; 288 (11): 1388–1395.
14. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // Lancet. – 2003; 362: 1527–1535.
15. Turnbull F., Neal B., Ninomiya T. et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials // Br. Med. J. – 2008; 336: 1121–1123.
16. Wright J., Bakris G., Bell D. et al. Lowering blood pressure with beta-blockers in combination with other renin-angiotensin system blockers in patients with hypertension and type 2 diabetes: results from the GEMINI Trial // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2007; 9 (11): 842–849.

## ENSIVE THERAPY AND PREVENTION OF STROKE

**A. Vasilyev**, Candidate of Medical Sciences, **L. Minushkina**, MD

Training and Research Center, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation

*The implication of arterial hypertension in the pathogenesis of different forms of acute and chronic cerebral circulatory disorders is assessed. Whether different groups of antihypertensive agents may be used in cerebrovascular disease and the problems of adequate monitoring of antihypertensive therapy for this condition are discussed.*

**Key words:** stroke, prevention, arterial hypertension.