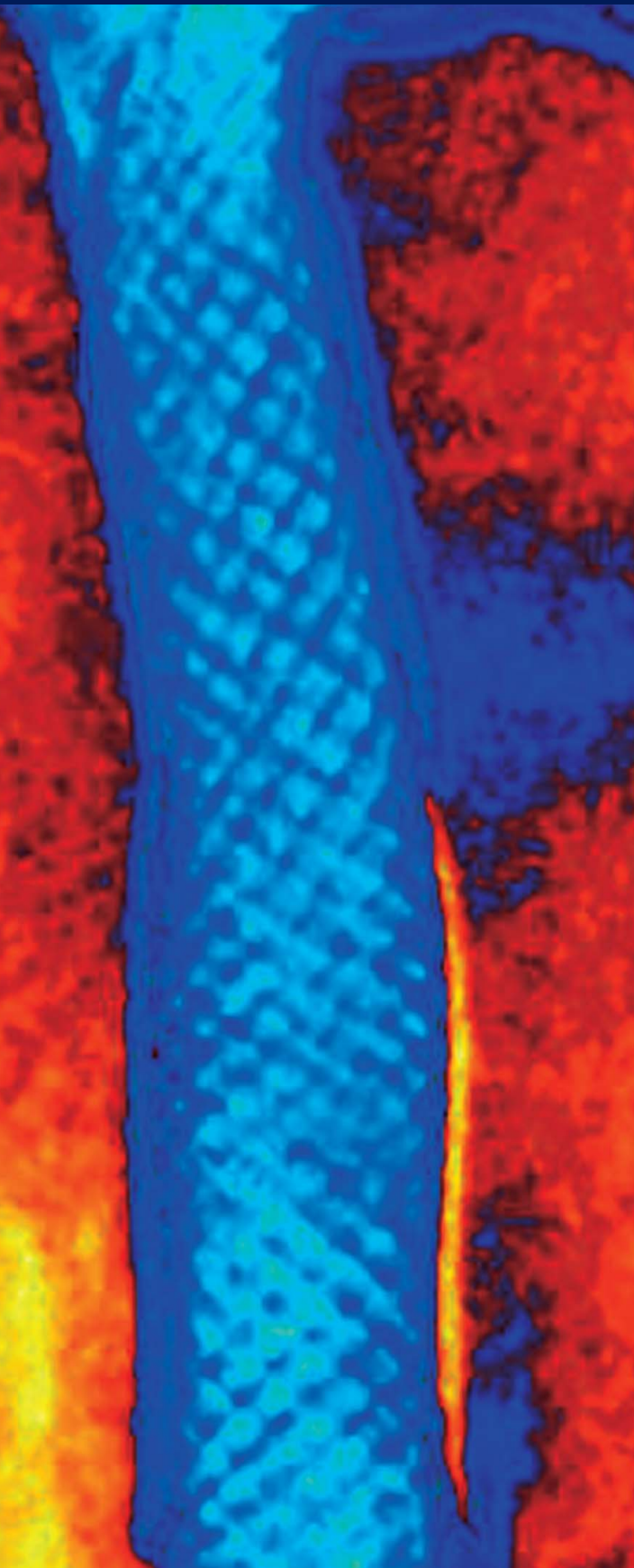


CONSILIUM MEDICUM [КАРДИОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Антигипертензивная терапия как основа профилактики после перенесенного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки

Ю.А.Карпов

Материал был опубликован в № 1, 2011 г.

Антигипертензивная терапия как основа профилактики после перенесенного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки

Ю.А.Карпов
ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ, Москва

Мероприятия по профилактике повторных церебральных событий, частота которых составляет 20–25% в течение первого года после катастрофы, чрезвычайно актуальны, а появление новых документов с изложением позиции экспертов в этой области медицины вызывает повышенный интерес. В январе 2011 г. были опубликованы новые рекомендации по профилактике инсульта у больных с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА), подготовленные экспертами American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) [1]. Основной целью этого документа является представление современных возможностей по предупреждению развития повторных церебральных событий у больных, переживших ишемический инсульт или ТИА. Эти основанные на доказательствах рекомендации включают комплекс мероприятий по контролю факторов риска, интервенционные вмешательства при атеросклеротическом поражении, антитромботическую терапию. Даются рекомендации по профилактике повторного инсульта у больных с различными клиническими ситуациями, включающие диссекцию артерий; функционирующее foramen ovale; гипергомоцистеинемию; гиперкоагуляционные состояния, тромбозы мозгового венозного синуса; у женщин в период беременности и при использовании гормонов в постменопаузальном состоянии; особенности применения антикоагулянтов после церебрального кровоизлияния и др.

Центральное место в разделе по контролю факторов риска занимают вопросы по применению антигипертензивной терапии и контролю артериального давления (АД). Артериальная

гипертензия (АГ) относится к часто встречающимся заболеваниям, которым страдают около 72 млн американцев, а в Российской Федерации около 40 млн лиц с повышенным АД. Имеется прямая непрерывная зависимость между уровнем САД и ДАД и риском развития инсульта. Метаанализы рандомизированных клинических исследований показали, что снижение АД ассоциируется с 30–40% снижением риска развития инсультов. Большее снижение АД сочетается с большим снижением риска развития церебральных катастроф без четкой демонстрации преимуществ какого-либо класса антигипертензивных препаратов [2].

Хотя результаты многочисленных контролируемых исследований и метаанализы показали важность лечения АГ для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в целом и инсульта в особенности, относительно в небольшом количестве работ изучалось влияние контроля за уровнем АД у больных после перенесенного инсульта на риск развития повторного события. Поскольку отсутствуют конкретные данные, помогающие в определении степени немедленного снижения повышенного АД в остром периоде инсульта, рекомендуется его осторожное и постепенное снижение.

Не имеется конкретных данных и об оптимальном времени назначения антигипертензивной терапии. Метаанализ рандомизированных исследований показал, что АД-снижающие препараты уменьшают риск повторного инсульта после перенесенного инсульта или ТИА (3). В него были включены 7 контролируемых исследований, выполненных до 2002 г.: the Dutch TIA trial (атенолол) [4], Poststroke Anti-hy-

Активное лечение	Исследование	Снижение риска инсульта	Снижение смертности
Нолипрел А/форте	PROGRESS ⁷	-43% $p<0,05$	-28%* $p<0,05$
Телмисартан	PRoFESS ⁹	-5%NS	+3%** NS
Эпросартан	MOSES ⁸	-25% NS	+7%** NS
Атенолол	Dutch TIA ⁴	-18% NS	+29%* NS
Арифон	PATS ⁵	-29% $p<0,05$	-15%*** NS

NS – не достоверно.

*сосудистая смертность; **общая смертность; ***сердечно-сосудистая смертность.

pertensive Treatment Study (**PATS**; индапамид) [5], Heart Outcomes Prevention Evaluation (**HOPE**; рамиприл) [6] и Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (**PROGRESS**; периндоприл ± индапамид) [7], а также еще 3 небольших исследования. Всего в этот метаанализ были включены 15–527 больных с ишемическим инсультом, ТИА, или внутримозговым кровоизлиянием, рандомизированных от 3 нед до 14 мес после острого события и находящихся под наблюдением в течение 2–5 лет. Лечение антигипертензивными препаратами ассоциировалось со значительным снижением повторного инсульта – относительный риск (ОР) 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ), 0,63–0,92), инфаркта миокарда (ОР 0,79; 95% ДИ 0,63–0,98), и всех сосудистых событий (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95) [3]. Благоприятное влияние снижения АД на прогноз было одинаковым при раздельном анализе больных с АГ и всех включенных больных, в том числе и без АГ. Большее снижение систолического АД ассоциировалось с большим снижением риска развития инсульта.

Среди проведенных исследований, посвященных влиянию АД-снижающей терапии на риск развития повторного инсульта, особое место занимает исследование **PROGRESS** – первое и самое крупное в этом ряду. В исследовании изучалось влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла на риск повторного инсульта у больных с анамнезом цереброваскулярного заболевания [7]. Общее количество рандомизированных больных составило 6110 человек, из них 3049 больных – в группу периндоприла 4 мг (при необходимости в комбинации с диуретиком индапамидом) и 3053 больных – в группу плацебо. Всего по данным 4-летнего наблюдения было зафиксировано 727 инсультов, из них 307 случаев в группе периндоприла и 420 – в группе плацебо. В этом исследовании было показано, что периндоприл (в комбинации с индапамидом) значительно, на 43%, снижает риск развития повторного инсульта у больных с цереброваскулярными заболеваниями как на фоне АГ, так и без нее

(таблица). Эффективность терапии не зависела ни от исходного уровня АД, ни от степени его снижения. В этом исследовании терапия, основанная на периндоприле и периндоприле в комбинации с индапамидом, не только снижала риск повторного инсульта, но и достоверно уменьшала риск развития всех сердечно-сосудистых осложнений (на 26%) и нефатального ИМ (на 38%).

Небольшое количество проведенных исследований лимитировало возможность сравнения эффективности отдельных классов антигипертензивных препаратов. Значительное снижение риска повторного инсульта наблюдалось в исследованиях с применением диуретиков в монотерапии и в комбинации с ИАПФ, но не было показано при лечении β-блокаторами или ИАПФ в монотерапии; однако статистическая значимость была ограничена, особенно при оценке влияния β-блокаторов, а антагонисты кальция и блокаторы ангиотензиновых рецепторов в исследованиях этого периода времени не изучались.

После опубликования этого метаанализа завершились 2 крупномасштабных рандомизированных исследования антигипертензивных препаратов после инсульта: Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention (**MOSES**) [8] и Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (**PRoFESS**) [9]. В исследовании **MOSES** 1405 больных с АГ и инсультом/ТИА в предшествующие 2 года были рандомизированы в группу эпросартана (блокатор ангиотензиновых рецепторов) и в группу нитрендипина (антагонист кальция) [8]. Снижение АД было одинаковым в обеих группах. Общее количество повторных инсультов и повторных ТИА было меньше в группе эпросартана (ОР 0,75; 95% ДИ 0,58–0,97), также как снижение риска развития событий первичной конечной точки (смерть, сердечно-сосудистое или цереброваскулярное событие – ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,96). Снижение риска церебральных событий происходило в основном за счет снижения ТИА, в то время как не было

достоверных различий в риске развития повторного инсульта между группами, а более традиционно выполняемый в таких проектах анализ времени до развития первого церебрального события также не показал выгод от применения эпросартана.

В исследовании **PROFESS** 20 332 больных с ишемическим инсультом в течение 90 дней после церебрального события были рандомизированы в группу телмисартана и плацебо [9]. Применение телмисартана не привело к уменьшению риска развития повторного инсульта (ОР 0,95; 95% ДИ 0,86–1,04) или основных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,94; 95% ДИ 0,87–1,01) в среднем на протяжении 2,5-летнего периода наблюдения. Эксперты считают, в АД-снижающей части этого исследования было недостаточное с точки зрения статистической мощности. Недостаточная приверженность терапии телмисартаном и агрессивное применение других антигипертензивных препаратов в группе плацебо привели к недостаточному различию в уровне АД между группами сравнения (разница в систолическом АД составляла 5,4 мм рт. ст. через 1 мес и 4,0 мм рт. ст. через 1 год), что могло снизить выраженность благоприятного влияния на вероятность развития повторного события. Все это свидетельствует о том, что особая роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов после перенесенного инсульта пока не подтверждается (см. табл.).

Далее в кратком виде представлены рекомендации АНА/АВА 2011 г. по профилактике повторного инсульта в части контроля АД и назначения АД-снижающих препаратов [1].

1. Снижение АД рекомендуется для профилактики повторного инсульта и предупреждения других сосудистых осложнений у больных с ишемическим инсультом или ТИА спустя 24 ч после события (Класс I; Уровень доказательств А).

2. Поскольку выгоды от снижения АД распространяются на лиц с наличием или отсутствием документированного анамнеза АГ, эта рекомендация справедлива для всех больных с ишемическим инсультом или ТИА, которые рассматриваются подходящими для снижения АД (Класс IIa; Уровень доказательств В).

3. Целевой уровень АД в абсолютных цифрах и степень снижения не определены и их следует устанавливать индивидуально, однако выгоды ассоциируются со средним снижением АД приблизительно на 10/5 мм рт. ст. при нормальном АД <20/80 мм рт. ст., как отмечается в рекомендациях JNC 7 (Класс IIa; Уровень доказательств В).

4. Модификация некоторых составляющих образа жизни ассоциируется со снижением АД и является важной частью всесторонней анти-

гипертензивной терапии (Класс IIa; Уровень доказательств С). Эти модификации включают ограничение соли, снижение веса, диету, богатую фруктами и овощами с употреблением продуктов с низким содержанием жира, регулярную аэробную физическую активность и ограничение потребления алкоголя.

5. Оптимальный лекарственный режим для достижения рекомендуемого снижения АД не определен, так как прямые сравнения между различными режимами ограничены. Имеющиеся данные указывают, что диуретики или их комбинация с ИАПФ являются предпочтительными (Класс I; Уровень доказательств А). Выбор специфических препаратов и цели следует индивидуализировать на основе фармакологических свойств, механизма действия и обсуждения специфических характеристик больного, при которых специфические препараты, вероятно, показаны (например, окклюзирующее атеросклеротическое поражение экстракраниальных сосудов, почечное повреждение, заболевания сердца и сахарный диабет) (Класс IIa; Уровень доказательств В).

Таким образом, в новых рекомендациях американских ассоциаций сердца и инсульта (АНА/АВА) по профилактике повторного инсульта в постинсультном периоде для снижения АД как одному из наиболее эффективных направлений предпочтение отдается диуретикам или комбинации диуретика с ИАПФ, например фиксированной комбинации периндоприла А с индапамидом (**Нолипрел А/форте**). Это связано в основном с результатами исследования **PROGRESS**, в котором была доказана эффективность такого режима применения антигипертензивной терапии, и отсутствием доказательств профилактических свойств в снижении риска повторных церебральных событий других антигипертензивных препаратов.

Литература

1. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Am Stroke Association. Stroke* 2011; 42: 227–76.
2. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
3. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2741–8.
4. The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 543–8.

5. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J (Eng)* 1995; 108: 710–7.
6. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
7. 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: 1033–41.
8. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–26.
9. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225–37.

Индекс лекарственных препаратов:

**Комбинированный препарат: периндоприл
аргинин+индапамид: НОЛИПРЕЛ А
(Лаборатории Сервье)**

————— * —————

 **Нолипрел® А Би-форте** 



**МОЩНЫЙ ОТВЕТ
ГИПЕРТОНИИ!**



Адрес: Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.

Регистрационный номер: ЛСР-008847/10 от 30.08.10