

14. Gojanovic B., Feihl F., Liaudet L. et al. Waeber B. Concomitant calcium entry blockade and inhibition of the renin-angiotensin system: a rational and effective means for treating hypertension // JRAAS. – 2008; 9: 1–9.

15. Hansson L. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension; principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // Lancet. – 1998; 351: 1755–1762.

16. Hossain P., Kavar B., El Nahas M. Obesity and Diabetes in the Developing World - A Growing Challenge // N. Engl. J. Med. – 2007; 356: 213–216.

17. Jamerson K., Weber M., Bakris G. et al. for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients // N. Engl. J. Med. – 2008; 359: 2417–2428.

18. Jandeleit-Dahm K., Tikellis C., Reid C. et al. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes // J. Hypertens. – 2005; 23: 463–473.

19. Makani H., Bangalore S., Romero J. et al. Effect of Renin-Angiotensin System Blockade on Calcium Channel Blocker-Associated Peripheral Edema // Am. J. Medicine. – 2011; 124: 128–135.

20. Mancia G., Grassi G. Combination treatment of hypertension // High Blood Pressure. – 1994; 5: 5–7.

21. Mancia G., De B., Dominiczak A. et al. 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) // Eur. Heart J. – 2007; 28: 1462–1536.

22. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. – 2009; 27: 212–215.

23. Stanton T., Reid J. Fixed dose combination therapy in the treatment of hypertension // J. Hum. Hypertens. – 2002; 16: 75–78.

24. Terpstra W., May J., Smit A. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial // J. Hypertension. – 2001; 19: 303–309.

25. Terpstra W., May J., Smit A. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial) // J. Hypertension. – 2004; 22: 1309–1316.

26. Turner S., Schwartz G., Chapman A. et al. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug to the right patient // J. Hypertension. – 2001; 19: 1–11.

27. Whelton P., He J., Appel L. et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program // JAMA. – 2002; 288: 1882e8.

COMBINATION ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IS A BASIS FOR CURRENT STRATEGY IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

O. Bolshakova, MD

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg
Relevance of combined antihypertensive treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in patients with metabolic syndrome is analyzed with a fixed-dose combination of lisinopril and amlodipine (Ekvator®, Gedeon Richter, Hungary) being an example.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, combination therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitor, slow calcium channel blocker.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

С. Крыжановский, кандидат медицинских наук,
М. Можаровская
ЦКБ с поликлиникой Управления делами Президента РФ,
Москва
E-mail: smk@inbox.ru

Артериальная гипертензия является фактором риска развития инсульта – как впервые возникшего, так и повторного. Тактика ведения больных после инсульта нуждается в уточнении. При снижении системного АД следует стремиться не только к достижению определенных целевых цифр, но и к сохранению необходимого уровня мозгового кровотока.

Ключевые слова: повторный инсульт, артериальная гипертензия, периндоприл.

Основную часть (70–85%) инсультов составляют ишемические, или церебральные инфаркты, при которых смертность значительно меньше, чем при геморрагическом инсульте (внутричерепном и субарахноидальном кровоизлиянии) [5]. Однако последствия ишемического инсульта (ИИ) причиняют существенный ущерб здоровью, работоспособности и в значительной части случаев приводят к стойкой инвалидизации. У таких больных риск повторного инсульта выше, чем в такой же социально-демографической группе общей популяции. Повторный инсульт усугубляет инвалидизацию и гораздо чаще приводит к смерти. Смертность в течение 30 дней после повторного инсульта значительно выше, чем за этот же период у пациентов с первым инсультом (41 и 22% соответственно) [14]. В среднем риск повторного цереброваскулярного события независимо от патогенетического типа инсульта наиболее высок в ранний период: в 1-й месяц – 4%, в течение 90 дней, по разным данным, – от 1,2 до 12% [12, 19], спустя год – 4–5% [13, 20].

Отметим, что методологические критерии диагностики повторного инсульта, особенно в раннем периоде, отсутствуют, поэтому показатели риска повторного инсульта сильно варьируют в разных исследованиях. В частности, как повторный инсульт можно ошибочно диагностировать прогрессирование первоначального инсульта, геморрагическую трансформацию, дополнительную неврологическую симптоматику на фоне системных нарушений, отека и связанного с ним масс-эффекта [8, 18]. Безусловно, одним из основных методов диагностики инсульта является компьютерная томография (КТ) головного мозга. Сегодня это исследование достаточно доступно в рутинной практике сосудистых отделений; оно быстро выполняется, не имеет абсолютных противопоказаний и при этом высокоинформативно. Однако нативная КТ используется прежде всего

для экстренной диагностики субарахноидальных и интрапаренхиматозных кровоизлияний, так как зона повышенной плотности на КТ, которая соответствует кровоизлиянию и обусловлена наличием гемоглобина, выявляется тотчас после развития кровоизлияния. В острой стадии кровоизлияния точность диагностики при КТ достигает 99%, тогда как при постановке диагноза инфаркта мозга – 78% [7]. По нашим данным, этот процент становится еще меньше, если приходится дифференцировать «свежий» ИИ на фоне предшествующих изменений ткани головного мозга ишемического характера. В связи с этим перфузионная КТ представляется перспективным методом обследования больных с повторным инсультом. КТ головного мозга во многих лечебных учреждениях – скрининговый метод обследования больных при подозрении на острый инсульт, поэтому существует возможность при необходимости быстро и на месте провести дополнительно перфузионную КТ для уточнения диагноза, что значительно сокращает затраты на обследование, длительность обследования и дает возможность раньше начать адекватное лечение.

При ведении больного с инсультом важно предусмотреть меры по профилактике возможного повторного инсульта. Традиционно факторы риска развития ИИ подразделяют на некорректируемые (возраст старше 65 лет; пол – заболеваемость выше у мужчин 30–69 лет; наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям) и корректируемые, представляющие собой потенциальную мишень для профилактической терапии (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), курение, ревматизм) [2]. Наиболее распространенные факторы риска нарушения кровоснабжения – возраст, курение, наличие СД и ожирения – способствуют развитию как ИИ, так и поражению других отделов артериального русла. Однако зависимость между АД и риском инсульта больше, чем между АД и риском развития ИБС [16]. Кроме того, в отличие от ИБС развитие инсульта в целом не зависит от концентрации холестерина в плазме крови [11, 17].

Давно установлено, что снижение АД уменьшает риск развития первого инсульта [10]. По данным разных мета-анализов рандомизированных многоцентровых

исследований, применение антигипертензивной терапии приводит к снижению риска развития инсульта на 35–56% (в среднем – на 40%), причем при любой степени повышения АД и у лиц всех возрастных категорий, включая пациентов пожилого возраста.

Современная фармакология обладает достаточно большим арсеналом антигипертензивных препаратов, действие которых направлено на различные механизмы поддержания АД, в частности на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

История изучения РААС началась в 1898 г. с исследования R. Tigerstedt и P. Bergman, в ходе которого были получены данные о гипертензионном эффекте экстракта почек. Авторы работы назвали прессорный агент ренином. В 1934 г. H. Goldblatt вызвал в эксперименте АГ у собак путем пережатия почечной артерии, чем, собственно, и положил начало серии открытий, связанных с механизмами регуляции АД. В 1935 г. одновременно 2 исследовательские группы – под руководством E. Mendez в Буэнос-Айресе (Mecical School of Buenos Aires University) и I. Page в Индианаполисе (Eli-Lilly Laboratories) – независимо друг от друга, используя ту же технику пережатия почечной артерии, выделили прессорный агент, обладающий эффектом, сходным с таковым ренина, но отличающийся от него по химической структуре. Далее новое вещество было выделено уже не из экстракта почки, а из почечной артерии. Окончательный вывод был следующим: ренин, влияя на некий протеин, циркулирующий с кровью, оказывает на последний энзиматическое действие, активируя его и превращая в агент, обладающий мощным, хотя и коротким гипертензионным влиянием [9]. Американские исследователи назвали его гипертензином, а аргентинские – ангиотонином. В 1958 г. авторы пришли к соглашению о том, что ангиотонин и гипертензин – одно и то же вещество, и чтобы не оспаривать друг у друга приоритет открытия, договорились о «химерном» названии открытой ими субстанции – ангиотензин. Тогда же, в 1958 г., M. Gross описал увеличение выработки альдостерона под воздействием ангиотензина II. Так были заложены представления о наличии еще одной системы, регулирующей АД, – РААС [1].

Механизмы действия и эффекты ИАПФ

Механизм	Эффекты			
Гемодинамический	Уменьшение периферического сосудистого сопротивления	Отсутствие рефлекторной тахикардии	Венозная вазодилатация	Повышение эффективности диастолы
Нейрогормональные	Уменьшение плазменной концентрации адреналина, норадреналина и вазопрессина		Увеличение концентрации брадикинина	Увеличение продукции оксида азота
Антипролиферативные	Подавление гипертрофии миокарда	Подавление гипертрофии стенок сосудов	Подавление пролиферации экстрацеллюлярного матрикса	Предотвращение апоптоза кардиомиоцитов при перегрузке
Ренальные	Уменьшение резистентности почечных сосудов	Увеличение ренального кровотока	Увеличение гломерулярной фильтрации и натрийуреза, предупреждение альбуминурии	Уменьшение скорости прогрессирования почечной недостаточности
Прочие	Задержка развития атеросклеротических процессов		Антиагрегантный эффект	
Неблагоприятные	Гипотензия, гиперкалиемия, холестаза, протеинурия, нейтропения	Острая почечная недостаточность, ангионевротический отек	Кашель, сыпь	Тератогенез

Естественной реакцией фармацевтической индустрии на открытие нового механизма регуляции АД была попытка найти способ воздействовать на этот механизм. Изучение эффекта применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) привело не только к доказательству их стойкого гипотензивного эффекта, но и ко многим другим находкам, объяснить которые только блокированием превращения ангиотензина явно нельзя. При этом разнообразие имеющихся в наличии ИАПФ не влияет на их общие, классспецифические эффекты. Приведенный в таблице перечень не объясняет этих эффектов, так как ряд механизмов, лежащих в их основе, до сих пор точно не описан.

Исследование PROGRESS показало, что контроль уровня АД является необходимой частью вторичной профилактики инсульта – как ишемического, так и геморрагического. Снижение систолического/диастолического АД на 9/4 мм рт. ст. сопровождается уменьшением относительного риска развития инсульта примерно на четверть независимо от исходного АД, хотя без лечения относительный риск развития инсульта при более высоком давлении крови повышен. Таким образом, у больных с исходно повышенным АД уменьшение абсолютного риска инсульта при снижении давления выражено сильнее, и соответственно для предотвращения 1 случая инсульта требуется провести лечение меньшего количества больных. В исследовании PROGRESS испытывали препарат периндоприл и его комбинацию с индапамидом, а обнаруженное снижение риска развития инсульта соответствовало тому, что ожидалось, исходя из результатов эпидемиологических исследований. Расчеты показали, что назначение периндоприла предупреждает 1 инсульт у 14 леченых и 1 любое сердечно-сосудистое осложнение у 11 леченых в течение 5 лет. Результаты этих исследований четко продемонстрировали необходимость назначения комбинации ИАПФ и диуретика у пациентов после перенесенного инсульта с целью его вторичной профилактики.

Не было обнаружено никакого дополнительного эффекта препаратов, помимо эффекта, обусловленного снижением АД. Терапевтическая эффективность периндоприла изучена в сравнительных исследованиях как с различными гипотензивными препаратами (β -блокаторы, диуретики), так и с другими ИАПФ. Пациенты с гипертонической болезнью были рандомизированы для применения 4 мг периндоприла 1 раз в день, каптоприла, атенолола, гипотиазида и амилорида. Периндоприл оказался эффективнее указанных препаратов в снижении АД; кроме того, на фоне его приема целевой уровень АД был достигнут у большего числа пациентов. В другом проспективном исследовании пациенты после назначения плацебо в течение месяца получали терапию периндоприлом в режиме монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Нормализация АД была достигнута у 76% пациентов через 3 мес лечения, у 78% – через 12 мес, у 83% – через 24 мес и у 92% – через 36 мес [4].

Понятно, что при снижении АД у конкретных больных, особенно с поражением сонных артерий, необходимо учитывать возможные неблагоприятные лекарственные реакции. Чрезмерное снижение системного АД может привести к закономерному снижению мозгового кровотока, что может стать причиной декомпенсации в постишемическом очаге в головного мозга, ткань которого становится более чувствительной к перепадам кровоснабжения из-за поврежденных механизмов

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

1 раз в день



Престариум А - гарантия доказанной эффективности

на правах рекламы

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
Рег. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008



ауторегуляции. Однако при отсутствии непереносимых неблагоприятных лекарственных реакций давление можно снизить, вероятно, до 130/70 мм рт. ст. Снижение АД можно начинать постепенно после окончания острой фазы инсульта, через 1–2 нед после появления симптомов. Большинство исследований по снижению АД в остром периоде не дали положительных результатов или закончились с отрицательными результатами [6].

Сложившаяся доказательная база в настоящее время определяет перечень показаний к выбору ИАПФ в качестве средства 1-го ряда для лечения АГ с учетом сопутствующей патологии: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе, СД, нефропатия, микроальбуминурия [15].

В Руководстве по лечению гипертензии Международного общества по борьбе с гипертонией ВОЗ рекомендовано отдавать предпочтение препаратам длительного действия с однократным приемом в сутки. В нашей стране оригинальный периндоприл представлен в виде соли периндоприл аргинин, торговое название – Престариум А (Лаборатории Сервье, Франция). Препарат выпускается в дозе 5 и 10 мг, что позволяет подобрать необходимую дозу с целью достижения целевых значений АД. Комбинация препарата с индапамидом позволяет усилить антигипертензивный эффект, при этом повышает комплаентность к гипотензивной терапии благодаря однократному приему в сутки.

Отметим также, что у больных АГ периндоприл в дозе 4 мг 1 раз в день снижает АД на протяжении 24 ч с отношением остаточного эффекта к максимальному от 87 до 100%. Доказано, что периндоприл в дозе 4 мг не влияет на мозговой кровоток у больных с острым ИИ, несмотря на снижение системного АД. Наконец, показано, что периндоприл оказывает протективное действие, корректируя как функциональные, так и структурные изменения крупных и мелких артерий [3].

Таким образом, коррекция повышенного АД для профилактики повторного инсульта является ключевым направлением в тактике ведения пациентов с первых дней после острого нарушения мозгового кровообращения. Антигипертензивный препарат, снижая системное АД, должен как можно меньше влиять на мозговой кровоток, что особенно важно для пациентов с уже имеющимися постишемическими очагами, так как это может привести к декомпенсации кровообращения. По тем же причинам целевой уровень АД у данной категории больных должен быть несколько выше. В остром периоде инсульта не рекомендуется резкое снижение АД, подбор терапии осуществляется спустя 1–2 нед после некоторой стабилизации состояния больного. При выборе препарата необходимо учитывать не только его эффективность и безопасность, но и удобство приема для повышения приверженности пациента к лечению на долгое время.

Литература

1. Верткин А. Л., Талибов О. Б. Ингибиторы АПФ – от телпротида к фозиноприлу // Трудный пациент. – 2007; 3: 28–33.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Эпидемиология инсульта в России // Журн. неврол. и психиатр. – 2003; 9 (Инсульт): 114.

3. Карпов Ю. А. Результаты исследования PROGRESS: предупреждение повторного мозгового инсульта с помощью периндоприла // Русск. мед. журн. – 2001; 9 (13–14): 586.

4. Колосова Е. С., Верткин А. Л. Периндоприл – новые перспективы применения // Мед. вест. – 2008; 1: 428.

5. Парфенов В. А. Вторичная профилактика ишемического инсульта как нерешенная проблема // Ремедиум. – 2006; 7: 47.

6. Стулин Р. С., Мусин Ю. Б., Белоусов И. Д. Инсульт с точки зрения доказательной медицины // Качественная клиническая практика. – 2003; 4: 100–118.

7. Суслина З. А., Пирадов М. А. Нейровизуализация при сосудистой патологии мозга // Неврол. вестн. – 2007; XXXIX (1): 145–149.

8. Alexonrov A., Felberg R., Demchuk A. Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia // Stroke. – 2000; 31: 915–919.

9. Basso N., Terragno N. History about the discovery of the renin-angiotensin system // Hypertension. – 2001; 38 (6): 1246–1249.

10. Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment, and the risks of stroke and of coronary heart disease // Br. Med. Bull. – 1994; 50: 272–298.

11. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia // Lancet. – 1998; 352: 1801–1807.

12. Joan T., Emilia B., Myunghee C. et al. Factors for Early Recurrence After Ischemic Stroke. The Role of Stroke Syndrome and Subtype // Stroke. – 1998; 29: 2118–2124.

13. Hankey G. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack // Cerebrovasc Dis. – 2003; 16 (1): 14–19.

14. Kennedy J., Hill M., Ryckborst K. et al. FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial // Lancet Neurol. – 2007; 6: 961–969.

15. Mogensen C., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // BMJ; 321, 7274: 1440–1444.

16. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. – 2002; 360: 1903–1913.

17. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts // Lancet. – 1995; 346: 1647–1653.

18. Toni D., Fiorelli M., Gentile M. et al. Deteriorating neurological deficit secondary to acute ischaemic stroke: a study on predictability, pathogenesis, and prognosis // Arch. Neurol. – 1995; 52: 670–675.

19. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. // Stroke. Lancet. – 2003; 362: 1211–1224.

20. Warlow C., Dennis M., van Gijn J. et al. Preventing recurrent stroke and other serious vascular events // Stroke: a practical guide to management. Oxford: Blackwell Science, 2001: 653–722.

FEATURES OF MANAGEMENT OF PATIENTS IN ACUTE AND REHABILITATION PERIODS AFTER STROKE

S. Kryzhanovskiy, PhD; M. Mozharovskaya

Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

Arterial hypertension is a risk factor of both new-onset and recurrent stroke.

Post-stroke management strategy in patients needs to be specified. When systemic blood pressure decreases, one should endeavor not only to achieve certain target figures, but also to keep the level required to maintain cerebral blood flow.

Key words: recurrent stroke, arterial hypertension, perindopril.