

Профилактика инсульта и деменции у больных высокого риска

О.Д.Остроумова✉

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127423, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

В статье рассмотрены группы высокого риска развития инсульта у больных артериальной гипертензией (АГ) – пациенты пожилого и старческого возраста, изолированная систолическая АГ, сахарный диабет. Приведены данные современных рекомендаций по антигипертензивной терапии у больных высокого риска для снижения риска инсульта. Подробно рассмотрены результаты исследования Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe), в котором антагонист кальция нитрендипин ± эналаприл снизил риск развития инсульта и деменции, в том числе новых случаев болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, изолированная систолическая артериальная гипертензия, инсульт, деменция, пожилой возраст, сахарный диабет, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, нитрендипин, эналаприл, Энанорм.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д. Профилактика инсульта и деменции у больных высокого риска. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 73–76.

Prevention of stroke and dementia in high-risk patients

O.D.Ostroumova✉

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya d. 8, str. 1

The article deals with the high-risk of stroke in patients with arterial hypertension (AH) – elderly and senile patients, isolated systolic AH, diabetes mellitus. We show the modern recommendations for antihypertensive therapy in high-risk patients to reduce the risk of stroke. We discuss the results of Syst-Eur trial (The Systolic Hypertension in Europe), in which the calcium antagonist nitrendipine ± enalapril has reduced the risk of stroke and dementia, including new cases of Alzheimer's disease.

Key words: arterial hypertension, isolated systolic hypertension, stroke, dementia, old age, diabetes mellitus, fixed-dose combinations of antihypertensive agents, enalapril, nitrendipine, Enanorm.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D. Prevention of stroke and dementia in high-risk patients. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 73–76.

В структуре смертности населения в России 2-е место по-прежнему занимают cerebrovasкулярные заболевания – 23,4% [1]. Заболеваемость от инсульта, в том числе среди лиц трудоспособного возраста, остается высокой и, к сожалению, даже увеличилась за последние 10 лет более чем на 30% [2]. Кроме того, инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения: каждый третий из перенесших инсульт больных нуждается в посторонней помощи, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности [2]. Однако данная проблема помимо медицинского аспекта имеет еще и социальное значение. Так, стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарную терапию, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет в нашей стране 127 тыс. рублей в год, т.е. общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета 499 тыс. случаев в год) составляет 63,4 млрд рублей [2]. Непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта страны из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, составляют в России около 304 млрд рублей в год [2]. Именно поэтому вопросы профилактики инсульта становятся важной медицинской и социальной задачей.

Главный модифицируемый фактор риска развития инсульта – артериальная гипертензия (АГ) [3]. Среди больных АГ риск инсульта особенно высок у лиц пожилого и старческого возраста, а также при сочетанном сахарном диабете (СД) [3].

Проблема АГ особенно актуальна для **геронтрической кардиологии**, поскольку ее распространенность нарастает с возрастом и после 50 лет превышает 50%, а у лиц старше 80 лет – 80% [4]. Кроме того, наличие АГ оказывает существенное влияние на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни пожилых пациентов, поскольку

она является самостоятельным прогностически независимым фактором риска развития инсульта, а также ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой смертности [3–5]. Так, возраст старше 55 лет для мужчин и старше 65 лет для женщин – один из дополнительных факторов риска при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ [3, 5]. Другими словами, при одинаковом уровне артериального давления (АД), как систолического, так и диастолического, риск развития инсульта всегда выше у пациента пожилого возраста по сравнению с более молодыми лицами. Именно поэтому при терапии пожилых больных особенно важно достижение целевых уровней АД.

С возрастом увеличивается частота **изолированной систолической АГ** (ИСАГ), превышая 40% у пациентов старше 60 лет [6]. Под ИСАГ понимают повышение уровня систолического АД (САД) 140 мм рт. ст. и выше при диастолическом АД (ДАД) менее 90 мм рт. ст. [5].

Вообще среди людей с ИСАГ преобладают лица старше 60 лет: в данной возрастной подгруппе ИСАГ составляет 65–75% от всех случаев АГ [7]. Это, по-видимому, связано с тем, что повышение САД происходит по меньшей мере до 80-летнего возраста, в то время как ДАД – только до 50-летнего, а затем оно либо выравнивается, либо имеет тенденцию к снижению [8].

Важность выделения проблемы ИСАГ связана с тем, что повышение САД, в том числе изолированное увеличение САД (при нормальном ДАД), является значительным фактором риска развития инсульта так же, как и сердечно-сосудистых и почечных осложнений АГ [6, 9]. Более того, во многих случаях повышение САД играет даже большую роль в развитии инсульта и других осложнений АГ: у лиц всех возрастных групп риск развития всех осложнений (в том числе инсульта) сильнее коррелировал с уровнем

САД, а не ДАД [6, 9]. Установлено, что ИСАГ увеличивает сердечно-сосудистую смертность в 2–5 раз и общую смертность на 51% по сравнению с таковой у лиц, имеющих нормальные показатели АД [6].

Снижение АД до целевого уровня у лиц с ИСАГ приводит к уменьшению риска инсульта, других осложнений и снижению смертности. Так, если уменьшить САД хотя бы на 12–13 мм рт. ст., это приведет к снижению риска развития инсульта на 37% и смертности от инсульта на 26% [6]. Средствами первого выбора для терапии ИСАГ становятся дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) и тиазидные диуретики [3, 5].

Сочетание АГ с СД также значительно повышает риск инсульта. В настоящее время СД является важнейшей неинфекционной пандемией. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра, зарегистрированы 3 млн 779 тыс. больных СД, из них 325 тыс. – пациенты с СД типа 1 и 3 млн 453 тыс. – лица с СД типа 2 [10]. Однако исследования показывают, что фактическая распространенность СД больше регистрируемой в 3,1 раза для больных в возрасте 30–39 лет, в 4,1 раза – для возраста 40–49 лет, в 2,2 раза – для 50–59-летних и в 2,5 раза – для 60–69-летних [10]. По прогнозам, к 2025 г. число лиц с СД увеличится вдвое, а к 2030 г., по расчетам Международной федерации диабета, с этим диагнозом будет 500 млн человек [10].

АГ у пациентов, страдающих СД, встречается в 2 раза чаще по сравнению с лицами без СД [11]. При сочетании у одного и того же больного СД и АГ риск развития инсульта увеличивается в 2–3 раза [12].

В настоящее время лицам с СД рекомендуется целевое значение САД менее 140 мм рт. ст. (класс рекомендации и уровень доказанности: IA), а целевое значение ДАД – менее 85 мм рт. ст. (класс рекомендации и уровень доказанности: IA) [13]. Поскольку пациенты с СД и АГ имеют высокий или очень высокий риск развития осложнений [13], достигнуть целевых значений АД при СД труднее, необходима и целесообразна комбинированная антигипертензивная терапия, в том числе и в качестве стартовой [5, 13].

Для снижения АД и, следовательно, профилактики инсульта у больных АГ и СД предпочтительны блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (класс рекомендации и уровень доказанности: IA) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II в комбинации с АК и/или тиазидными диуретиками [3, 5, 13].

Проведено специальное исследование для определения эффективности антигипертензивной терапии в профилак-

Рис. 1. Снижение риска инсульта в исследовании Syst-Eur.

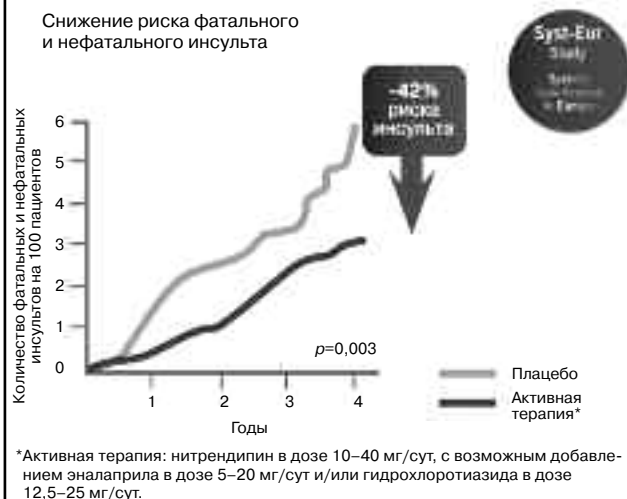
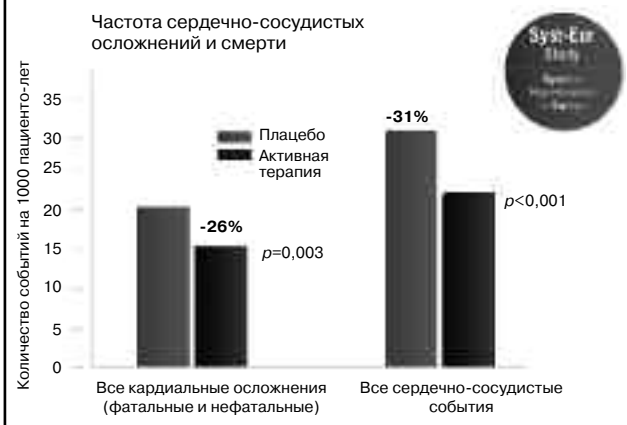
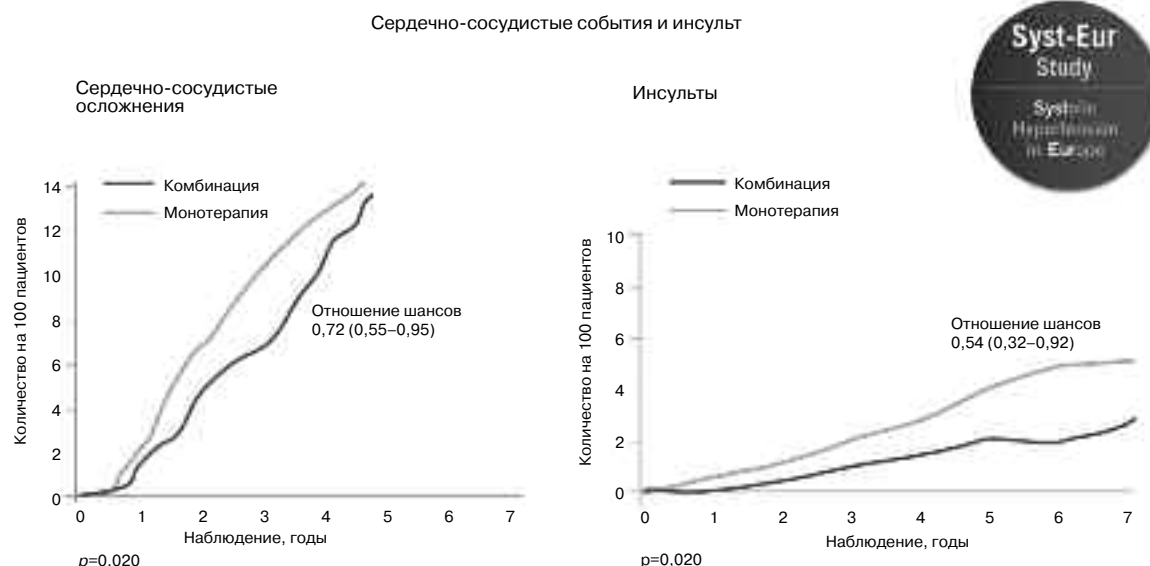


Рис. 2. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в исследовании Syst-Eur.



тике инсульта у пожилых лиц с ИСАГ, в том числе при наличии СД, – Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe) [14]. В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 4695 пациентов с ИСАГ в возрасте старше 60 лет. Больные были рандомизированы в группу терапии нитрендипином (дигидропиридиновый АК длительного действия) 10–40 мг/сут или группу плацебо. Для достижения целевого АД (САД < 150 мм рт. ст.) в обе-

Рис. 3. Снижение риска инсульта и сердечно-сосудистых событий в исследовании Syst-Eur (продленная фаза наблюдения).



их группах при необходимости добавляли эналаприл (5–20 мг/сут) или гидрохлоротиазид (12,5–25 мг/сут). В итоге комбинированное лечение получали около 43% пациентов. Через 2 года наблюдения было отмечено достоверное снижение относительного риска фатального и нефатального инсульта (на 42%) и всех сердечно-сосудистых осложнений (на 31%); рис. 1, 2 [14].

Среднее снижение АД составило в группе активного лечения -23 мм рт. ст. для САД и -7 мм рт. ст. для ДАД, в группе плацебо -7 и -2 мм рт. ст., соответственно, для САД и ДАД. При этом в группе активной терапии средняя дозировка нитрендипина была 28 ± 12 мг/сут, а эналаприла – 13 ± 6 мг/сут [14]. Исследование было прекращено досрочно в связи с явными преимуществами терапии АК нитрендипином ± эналаприл.

Субанализ клинических исходов в подгруппе больных СД ($n=462$) в исследовании Syst-Eur выявил еще более значительное снижение риска инсульта, чем в общей группе – 69% ($p=0,02$), а также риска всех сердечно-сосудистых событий (на 62%; $p=0,002$) и сердечно-сосудистой смертности (на 70%); $p=0,001$ [15].

Исследование Syst-Eur имело и продленную фазу, в которой приняли участие 3516 пациентов, получающих активную терапию, средняя продолжительность периода последующего наблюдения составила 4,7 года [16]. Сравнивали результативность монотерапии нитрендипином ($n=1552$) и комбинированного лечения нитрендипином с эналаприлом ($n=871$). Средние дозы нитрендипина в группе монотерапии составили 24,9 мг/сут. В группе комбинированной терапии средние дозы нитрендипина составляли 35,6 мг/сут, эналаприла – 12,4 мг/сут. В результате в группе комбинированной терапии отмечено более значительное снижение САД по сравнению с группой монотерапии (разница составляла 3,1 мм рт. ст.) [16].

Снижение риска инсульта было на 46% больше в группе комбинированной терапии, чем на фоне монотерапии нитрендипином (относительный риск 0,54; доверительный интервал – ДИ 0,32–0,92; $p=0,02$); рис. 3 [16].

Также на фоне комбинированной терапии нитрендипином с эналаприлом установлено достоверно большее снижение риска сердечно-сосудистых событий (на 28%; $p=0,02$), сердечно-сосудистой смертности (на 35%; $p=0,039$) и общей смертности (на 46%); $p=0,0002$ [16].

Результаты исследования Syst-Eur и его продленной фазы свидетельствуют о высокой эффективности комбинированной терапии нитрендипином и эналаприлом в профилактике инсульта у пожилых пациентов с ИСАГ, особенно при наличии СД.

Неудивительно поэтому, что появилась фиксированная комбинация Энанорм (нитрендипин 20 мг и эналаприл 10 мг), т.е. дозы составных компонентов препарата максимально близки к дозам, использованным в исследовании Syst-Eur (см. выше). В последние годы фиксированная комбинация Энанорм стала доступной и в России.

Относительно недавно еще одним цереброваскулярным осложнением АГ стали считать **сосудистую деменцию** [5, 13]. Так, в the Göteborg Study, период наблюдения в котором составлял 15 лет, было установлено, что наличие повышенного АД в возрасте 70 лет достоверно влияет на факт возникновения деменции в возрасте 79–85 лет [17]. В исследовании Honolulu-Asia Aging study, в котором приняли участие более 3700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, была обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем САД в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств и деменции в более старшем [18]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра деменцию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) – при условии, что они затрудняют профессиональную деятель-

ность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес [19].

Однако результаты немногочисленных, в том числе рандомизированных, исследований о возможностях антигипертензивной терапии в снижении риска деменции неоднозначны и противоречивы [20]. На этом фоне существенно выделяются в положительную сторону результаты исследования Syst-Eur [21]. Продление исследования Syst-Eur до 8 лет наблюдений показало значительное снижение риска – более чем на 50% (!) новых случаев деменции: количество новых случаев деменции в ходе длительного антигипертензивного лечения нитрендипином ± эналаприлом было меньше на 55% (95% ДИ 24–73%) по сравнению с контрольной группой (3,3 случая против 7,4 случая на 1 тыс. пациенто-лет ($p < 0,001$). При оценке типов деменции было обнаружено, что в группе активной терапии было зафиксировано меньше случаев деменции вследствие болезни Альцгеймера (12 случаев против 29 случаев в контрольной группе) [21]. Эти данные предполагают, что АГ может повлиять на развитие не только сосудистой, но и дегенеративной деменции, а комбинированная терапия нитрендипином с эналаприлом становится схемой терапии первого выбора для их предотвращения.

Таким образом, в арсенале врача сегодня имеются эффективные фиксированные комбинации для снижения риска инсульта и деменции у больных АГ, в том числе пожилого и старческого возраста, при наличии сопутствующего СД с изолированным повышением САД, что позволяет с оптимизмом смотреть в будущее.

Литература/References

- Смертность населения Российской Федерации, 1998 г. (статистические материалы). М: Минздрав РФ, 2006. / Smernost' naseleniia Rossiiskoi Federatsii, 1998 g. (statisticheskie materialy). M: Minzdrav RF, 2006. [in Russian]
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн. неврологии и психиатрии. 2007; 8: 4–10. / Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stahovskaja L.V. Problema insul'ta v Rossijskoj Federacii: vremja aktivnyh sovmestnyh dejstvii. Zhurn. nevrologii i psihiatrii. 2007; 8: 4–10. [in Russian]
- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. On behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality. Stroke 2011;42: 517–84.
- Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология. 1999; 2: 4–9. / Oganov R.G. Profilakticheskaja kardiologija: ot gipotez k praktike. Kardiologija. 1999; 2: 4–9. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnosis and treatment of arterial hypertension. (Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 3: 5–26. [in Russian])
- He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease. J Hypertens 1999; 17 (Suppl. 2): 7–13.
- Amery A, Brixko P, Clement D. Mortality and morbidity results from the European Working Party in High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985; 1349: 54–62.
- Burt VL, Whelton P, Rocella EJ. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–91. Hypertension 1995; 25: 305–13.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older patients. BMJ 1992; 304: 405–12.
- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. акад. РАН И.И.Дедова, чл.-корр. РАН М.В.Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; с. 98, 103–8, 124–52. / Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. Pod red. akad. RAN I.I.Dedova, chl.-korr. RAN M.V.Shestakovoi. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; s. 98, 103–8, 124–52. [in Russian]
- Chair H, Sowers JR. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. Hypertension 1994; 23: 145–58.
- Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. В руководстве по артериальной гипертензии. Под ред. акад. РАН Е.И.Чазова, чл.-корр. РАН И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005; с.415–33. / Shestakova M.V. Saharnyi diabet i arterial'naja gipertonija. V rukovodstve po arterial'noj gipertonii. Pod red. akad. RAN E.I.Chazova, chl.-korr. RAN I.E.Chazovoi. M.: Media Medika, 2005; s.415–33. [in Russian]
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH/ESC 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 2013; 31: 1281–357.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment in older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350: 757–64.
- Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension: Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 340: 677–84.
- Thijs L, Richart T, De Leeuw PW. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial. J Hypertens 2010; 28: 865–74.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347: 1141–5.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA 1995; 274: 1846–51.
- Henderson AS. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994.
- Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. J Hypertens 2013; 31 (6): 1073–82.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA et al. for the Syst-Eur Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. Arch Intern Med 2002; 162 (18): 2046–52.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru