

Церебропротекция в лечении пациентов с артериальной гипертонией и коморбидными состояниями

М.Н.Мамедов✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3
✉mmamedov@mail.ru

В обзорной статье рассматриваются вопросы коморбидности цереброваскулярных заболеваний и поражения других магистральных сосудов. Артериальная гипертония является главной причиной развития мозгового инсульта. С целью первичной и вторичной профилактики мозгового инсульта и его последствий необходима адекватная коррекция артериальной гипертонии. В последнее время активно обсуждаются когнитивные нарушения у пожилых пациентов. Эффективная антигипертензивная терапия с применением антагонистов кальция, к примеру нитрендипина, снижает вероятность развития когнитивных нарушений и деменции, в частности сосудистого генеза.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, деменция, антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Мамедов М.Н. Церебропротекция в лечении пациентов с артериальной гипертонией и коморбидными состояниями. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 62–65. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.62-65

Review

Cerebroprotection in patients with hypertension and comorbid disease

М.Н.Мамедов✉

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3
✉mmamedov@mail.ru

Abstract

The review concerns some aspects of cerebrovascular comorbidities and major vessels disease. Hypertension is one of the main reasons for cerebral stroke. For primary and secondary prevention of cerebral stroke and its late effects development, adequate treatment of hypertension is required. Cognitive impairment in elderly patients is widely discussed nowadays. Effective antihypertensive therapy with calcium antagonists, such as nitrendipine, reduces cognitive impairment and dementia development, particularly, of vascular genesis.

Key words: cerebrovascular disease, dementia, antihypertensive therapy.

For citation: Mamedov M.N. Cerebroprotection in patients with hypertension and comorbid disease. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 62–65. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.62-65

Коморбидность сосудистых поражений

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире от мозгового инсульта (МИ) умирают 6,7 млн человек в год. Это второе после инфаркта миокарда сердечно-сосудистое заболевание, частота которого способствует потере трудоспособности и смертности взрослого населения [1]. Вероятность развития МИ и его течения с дальнейшим осложнением ухудшается не только за счет структурно-морфологических нарушений сосудов бассейна головного мозга, но и наличия других коморбидных сосудистых поражений. Согласно данным клинических исследований в когорте пациентов (n=351) с МИ в возрасте старше 60 лет в 56% случаев выявляется ишемическая болезнь сердца. По данным отечественных авторов, у больных с МИ в 91% случаев выявляются сочетание двух и более сердечно-сосудистых заболеваний и сахарный диабет (СД). При этом наиболее часто встречается сочетание МИ с артериальной гипертонией (АГ) и стенокардией напряжения (74,2%). При инвазивных и инструментальных обследованиях (коронарография и дуплексное сканирование сонных артерий) в 75% выявляется сочетанное поражение коронарных и сонных артерий различной степени выраженности [2, 3].

В 2013 г. Европейское общество кардиологов обнародовало результаты интересного исследования, в ходе которого было установлено, что при проведении магнитно-резонансной томографии больным АГ 1–2-й степени без

серьезных поражений органов-мишеней в 44% случаев обнаруживаются микроочаги кровоизлияний или лакунарных инсультов [4]. И это достоверно больше, чем субклиническое поражение сердца (21%) и почек (26%). Данный факт свидетельствует, что головной мозг при длительной АГ страдает в первую очередь. Следовательно, предупреждение МИ у больных АГ выходит на первое место уже на ранних стадиях. Это нашло свое отражение и в последних рекомендациях Европейского общества по гипертонии.

Когнитивные нарушения и АГ

В последнее время в связи с увеличением продолжительности жизни лиц старшего возраста на первый план все чаще выходят когнитивные нарушения, в частности деменция. Деменция, или слабоумие (от лат. dementia – сумасшествие или помешательство), – снижение интеллектуального функционирования, проявляющееся в виде повреждения или утери нескольких главных когнитивных (познавательных) функций, таких как память, речь, восприятие, рассуждение, обусловленных повреждением головного мозга. АГ приводит к развитию деменции как после перенесенного инсульта, так и при обычном течении АГ вследствие нагрузки на сосуды. По данным японского проспективного исследования The Hisayama study (n=668, возраст 65–70 лет) на протяжении 17 лет наблюдения у пациентов с АГ 1–2-й степени

Таблица 1. Основные результаты исследования SYST-CHINA

События	Изменение	Достоверность, <i>p</i>
Инсульт	-38% (с 20,8 до 13,0 события на 1 тыс. человеко-лет)	0,01
Общая смертность	-39% (с 28,4 до 17,4 события на 1 тыс. человеко-лет)	0,003
Сердечно-сосудистая смертность	-39% (с 15,2 до 9,4 события на 1 тыс. человеко-лет)	0,03
Смертность от инсульта	-58% (с 6,9 до 2,9 события на 1 тыс. человеко-лет)	0,02
Все сердечно-сосудистые события	-37% (с 33,3 до 21,4 события на 1 тыс. человеко-лет)	0,004

частота всех типов деменции увеличивается на 20–25%, тогда как частота деменции сосудистого генеза нарастает в 4–6 раз, что является статистически значимым по сравнению с группами лиц без АГ ($p < 0,001$) [5].

Выбор антигипертензивного лечения для профилактики МИ

Европейские рекомендации по лечению АГ 2013 г. для профилактики инсульта рекомендуют использовать любую из 5 современных групп антигипертензивных препаратов, имеющих доказательную базу. Однако метаанализ 45 плацебо-контролируемых и 30 сравнительных исследований при АГ с общим числом участников 376 370 человек показал, что антагонисты кальция пролонгированного действия и диуретики наиболее эффективны в первичной профилактике МИ [4]. По данным многоцентрового клинического исследования SYST-EUR нитрендипин достоверно снижает частоту МИ на 42%, конечных кардиальных точек – на 26% и всех сердечно-сосудистых событий – на 31%. Другими словами, при лечении нитрендипином 1 тыс. пациентов в течение 5 лет можно предотвратить 29 инсультов и 53 больших сердечно-сосудистых эпизода. В этом же исследовании было продемонстрировано, что снижение показателей общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и всех сердечно-сосудистых событий было выше среди пациентов с СД по сравнению с пациентами без диабета ($p = 0,01–0,04$) [6].

Убедительные результаты были получены и в проспективном клиническом исследовании с участием азиатской популяции. Согласно протоколу исследования SYST-CHINA в работу были включены пациенты 60 лет и старше с систолическим артериальным давлением (АД) 160–219 мм рт. ст. и диастолическим – менее 95 мм рт. ст. Всего 1253 больных получали активную терапию нитрендипином, 735 – в средней дозе 13,8 мг и 518 – в средней дозировке 36,9 мг и 1141 – плацебо. В результате исследования было продемонстрировано, что дли-

тельное лечение с применением нитрендипина по сравнению с плацебо способствует статистически значимому снижению сердечно-сосудистых событий (табл. 1) [7].

В американских рекомендациях по инсульту ввиду эффективности по влиянию на конечные точки в качестве препаратов первого выбора для вторичной профилактики МИ рекомендуется индапамид ± нитрендипин ± ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Преимущества нитрендипина в профилактике деменции: патогенетические основы и клиническая эффективность

Результаты экспериментальных исследований показали, что нитрендипин обладает нейропротективным эффектом в первую очередь за счет проникновения через гематоэнцефалический барьер и, накапливаясь в отделах мозга (кора, таламическая область, гиппокамп), стимулирует продукцию нейротрансмиттеров,

Исследования	Деменция/пациенты	Снижение частоты деменции, %/достоверность
	Основная группа/плацебо	
SHEP	37/2365	16; недостоверно
	44/2371	
Syst-Eur	11/1238	55; $p=0,05$
	21/1180	
PROGRESS	193/3051	12; $p=0,2$
	217/3054	
SCOPE	62/2477	7; увеличение
	57/2460	$p>0,20$
HYVET	126/1687	14; $p=0,2$
	137/1649	
PRoFESS	408/8624	Не выявлено
	409/8646	

наиболее поражаемых при транзиторных ишемических атаках и болезни Альцгеймера. Препарат, блокируя вход кальция в нейроны, уменьшает их гибель, ускоряет выведение патологического белка β -амилоида и снижает его концентрацию в ткани головного мозга. Амилоид – субстрат альцгеймеровских бляшек [8, 9]. Нитрендипин сильнее влияет на транспорт β -амилоида, чем нилвадипин, нитрендипин, лерканидипин и нимодипин. А другие антагонисты кальция, такие как амлодипин, фелодипин, исрадипидин и нифедипин, не имеют влияния на транспорт β -амилоида.

По данным международного многоцентрового клинического исследования SYST-EUR длительная антигипертензивная терапия с применением нитрендипина снижает риск развития деменции от 7,4 до 3,3 случая на 1 тыс. человеко-лет. После коррекции с учетом пола, возраста и образования статистически значимый эффект нитрендипина сохранился ($p<0,001$). Таким образом, лечение 1 тыс. человек на протяжении 5 лет позволяет снизить риск развития деменции на 20 случаев.

В табл. 2 указаны сводные данные международных исследований по изучению влияния различных антигипертензивных препаратов на частоту деменции [6].

Необходимо отметить и специфический антиатеросклеротический эффект препарата, так же как и других антагонистов кальция. Это способность уменьшать толщину комплекса интима-медиа артерий и улучшать эндотелиальную функцию сосудов с увеличением синтеза оксида азота. Кроме указанных характеристик, нитрендипин имеет ряд преимуществ. Это влияние на гладкую мускулатуру сосудов, в результате вазоселективности происходит значимая периферическая вазодилатация. Снижение систолического и диастолического АД на 15–20% сочетается с сохранением физиологического циркадного ритма изменений АД и отсутствием ортостатической гипотензии и толерантности к препарату. Препарат имеет дополнительное влияние на коронарные сосуды, расширяет сосуды почек и как следствие – увеличивает выведение натрия и воды. Также на фоне лечения не отмечается нарушения проводимости в синусовом и атриовентрикулярном узлах [10].

Спектр применения нитрендипина в клинической практике

Нитрендипин пригоден для пожилых пациентов с АГ и изолированной систолической АГ, которые, несмотря на их возраст, продолжают вести активную духовную и общественную деятельность. Нитрендипин пригоден для больных АГ со стенозом сонных артерий, высоким риском раз-

вития МИ. Нитрендипин показан при АГ в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями, поскольку доказано положительное влияние препарата на наличие разных видов деменции, как васкулярного вида, так и типа Альцгеймера на 55%. Препарат можно использовать не только при гипертензии, но и у гипертоников с сопутствующими заболеваниями:

- СД;
- метаболическим синдромом;
- дислипидемией;
- ишемической болезнью сердца (angina pectoris);
- заболеваниями периферических сосудов;
- хронической обструктивной болезнью легких (стадии);
- хронической болезнью почек.

Заключение

Таким образом, ввиду медико-социальной значимости МИ очевидно, что его первичная и вторичная профилактика является актуальной проблемой современной медицины. АГ является главной причиной развития МИ и когнитивных нарушений сосудистого генеза. Эффективный контроль АГ имеет важное прогностическое значение. Среди пяти классов антигипертензивных препаратов с доказательной базой антагонисты кальция наряду с мочегонными препаратами имеют преимущества для применения у больных АГ с риском развития МИ. Нитрендипин одновременно с класс-эффектом снижает частоту МИ, проникая через гематоэнцефалический барьер, ускоряет выведение патологического белка β -амилоида, что ассоциируется с уменьшением риска развития деменции. Таким образом, препарат имеет преимущества для применения у лиц с АГ и риском развития инсульта, когнитивных расстройств и деменции, особенно в пожилом возрасте.

Литература/References

1. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133 (4): e38–360.
2. Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А., Бойцов С.А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Рос. кардиологич. журн.* 2017; 6: 132–8. / Metel'skaia V.A., Gavrilova N.E., Iarovaia E.A., Boitsov S.A. Integrirrovannyi biomarker: vozmozhnosti neinivazivnoi diagnostiki koronarogo ateroskleroza. *Ros. kardiologich. zhurn.* 2017; 6: 132–8. [in Russian]
3. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (6): 50–5. / Rumiantseva S.A., Oganov R.G., Silina E.V. Sovremennye kontsept-

- sii lecheniia patsientov s sosudistoi komorbidnost'iu. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2012; 11 (6): 50–5. [in Russian]
4. Liakos CI, Grassos CA, Babalis DK; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: what has changed in daily clinical practice? *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015; 22 (1): 43–53.
 5. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 2011; 58 (1): 22–8.
 6. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al; Systolic Hypertension in Europe Investigators. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
 7. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Arch Intern Med* 2000; 160: 211–20.
 8. Bachmeier C et al. Selective dihydropyridin compounds facilitate the clearance of amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacology* 2011; 659: 124–9.
 9. Peters J, Booth A, Peters R. Potential for specific dihydropyridine calcium channel blockers to have a positive impact on cognitive function in humans: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6 (4): 160–9.
 10. Coca A. Hypertension and vascular dementia in the elderly: the potential role of anti-hypertensive agents. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (9): 1045–54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мамедов Мехман Ниязи оглы – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отд. профилактики коморбидных состояний ФГБУ НИИЦ ГИМ. E-mail: mnmamedov@mail.ru