

# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЮЛЬ  
АВГУСТ  
2003

4

ТОМ  
LXXXIV

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА И  
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12—008.331.1—06:616.831—005.1—08

### ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА

*А.С. Галявич, Э.М. Галеева*

*Кафедра факультетской терапии (зав. — проф. А.С. Галявич) Казанского  
государственного медицинского университета*

Исследования показывают, что между возникновением первого мозгового инсульта и уровнем АД имеется прямая корреляция [3]. При этом уровень АД является фактором риска развития мозгового инсульта у лиц как с артериальной гипертензией, так и с нормальным АД. Точный механизм развития цереброваскулярных событий до конца не выяснен. Известно, что артериальная гипертензия ускоряет развитие атеросклероза, может механически повреждать сосуды, изменяет функцию левого желудочка и уменьшает церебральную перфузию [5]. Профилактика мозгового инсульта должна быть направлена против факторов риска. Один из основных модифицируемых факторов риска мозгового инсульта — артериальная гипертензия. В ряде стран в последние 15—20 лет на государственном уровне начали проводить профилактические мероприятия, направленные на активное выявление и лечение больных артериальной гипертензией, что оказало заметное влияние на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, осуществление 20-летней программы в США привело к снижению смертности

от нарушения мозгового кровообращения на 56% [16]. В настоящее время имеется достаточное количество антигипертензивных средств для контроля высокого АД [1].

Мета-анализ S. MacMahon et al. [9] результатов 5 рандомизированных исследований с охватом 14283 пациентов старше 60 лет, находившихся под наблюдением более 5 лет, показал, что проведение антигипертензивного лечения и снижение систолического АД на 12—14 мм Hg, а диастолического АД на 5—6 мм Hg достоверно уменьшает частоту возникновения мозговых инсультов на 34%.

Мета-анализ R. Collins, R. Peto et al. [2] результатов 14 исследований с охватом 37000 пациентов (у большинства диастолическое АД было менее 115 мм Hg), леченных диуретиками и/или бета-адреноблокаторами, выявил, что снижение диастолического АД на 5—6 мм Hg достоверно уменьшает частоту возникновения мозгового инсульта на 42% при наблюдении в течение 5 лет.

По мета-анализу K. Pearce [11] результатов 8 исследований, в которых участвовали 15990 пациентов старше 60 лет, леченных в среднем 4,6 года, антиги-

пертензивное лечение снижало относительный риск фатальных или нефатальных цереброваскулярных событий на 35%. Абсолютное уменьшение при этом составляет 5,4 цереброваскулярных событий на 1000 пациенто-лет. Согласно итогам мета-анализа F. Gueyffier [4], антигипертензивное лечение пациентов старше 60 лет предупреждает 9 цереброваскулярных событий на каждые 1000 пациенто-лет.

Таким образом, имеется достаточное количество научно доказанных фактов эффективности в отношении первичной профилактики мозговых инсультов при воздействии на артериальную гипертензию.

Важной клинической и социальной проблемой остаются повторные мозговые инсульты. У выживших после первого мозгового инсульта вероятность развития повторного инсульта достаточно высока — в течение 5 лет повторный мозговой инсульт развивается у одного из 6 больных [6]. Наибольшее значение при этом придается недостаточному контролю АД (неадекватное лечение высокого АД или отсутствие лечения).

В отношении вторичной профилактики мозгового инсульта имеется небольшое количество исследований, причем не у всех пациентов, принимавших в них участие, была артериальная гипертензия.

В мета-анализ INDIANA [7] было включено 9 гетерогенных исследований с общим числом пациентов 6752. При этом 2 исследования охватывали 551 больного с артериальной гипертензией, выжившего после мозгового инсульта, а одно — 5665 выживших после мозгового инсульта с нормальным и высоким давлением. В 6 исследованиях участвовали больные с артериальной гипертензией, среди которых было 536 пациентов, выживших после мозгового инсульта. В этом мета-анализе снижение АД достоверно уменьшало риск повторного фатального или нефатального мозгового инсульта.

В китайском исследовании PATS [10] были задействованы 5665 пациентов (средний возраст — 60,8 лет) с артериальной гипертензией и без нее (среднее давление — 154/93 мм Hg), с транзиторными ишемическими атаками или

мозговым инсультом в анамнезе. Лечение в течение 3 лет индапамидом в дозе 2,5 мг/день против плацебо продемонстрировало снижение частоты фатальных и нефатальных цереброваскулярных событий на 31%.

Мета-анализ 18 длительных рандомизированных исследований показал эффективность бета-адреноблокаторов и высоких доз диуретиков в профилактике мозгового инсульта [12].

Согласно результатам мета-анализа 4 исследований A. Rogers et al. [14], включавших 2742 пациента, большинство из которых перенесли ишемический мозговой инсульт, снижение систолического АД на 6—8 мм Hg и диастолического АД на 3—4 мм Hg ассоциировалось со снижением повторного мозгового инсульта на 20%.

В исследовании PROGRESS [13] участвовали 6105 пациентов с мозговым инсультом в анамнезе. В течение 4 лет их лечили ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом в дозе 4 мг. При необходимости добавляли диуретик индапамид в дозе 2,5 мг. Данное лечение снизило АД на 9/4 мм Hg. Было выявлено достоверное уменьшение риска повторного мозгового инсульта на 28%. Комбинированная терапия (периндоприл + индапамид) снизила АД на 12/5 мм Hg и риск мозгового инсульта на 43%.

Исследование K. Irie et al. [8] показало, что у больных после мозгового инсульта целевой уровень АД должен определяться с учетом типа перенесенного нарушения мозгового кровообращения [8]. Авторы не нашли достоверных различий между антигипертензивными средствами в способности предотвращать развитие повторного нарушения мозгового кровообращения у больных с артериальной гипертензией.

Есть мнение, что бета-адреноблокаторы, уменьшая частоту сердечного ритма, могут усугублять систолическую артериальную гипертензию, поскольку увеличение ударного объема в сочетании с жесткостью сосудистого дерева увеличивает пульсовое давление [15].

Влиянию антигипертензивных средств на артериальную гипертензию у лиц в отдаленном периоде после мозгового

Уровень АД у больных, леченных периндоприлом и метопрололом

| Показатели        | АД до лечения (мм Hg) |              |        | АД после лечения (мм Hg) |              |        |
|-------------------|-----------------------|--------------|--------|--------------------------|--------------|--------|
|                   | периндоприлом         | метопрололом | p      | периндоприлом            | метопрололом | p      |
| Систолическое АД  | 153,0 23,8            | 171,2 21,4   | <0,001 | 136,8 12,6               | 144,2 14,3   | <0,05  |
|                   | 166,5 25,2            | 159,5 15,1   | <0,005 | 136,8 10,0               | 140,9 8,4    | <0,01  |
| Диастолическое АД | 95,1 11,1             | 97,0 14,7    | <0,005 | 83,6 7,1                 | 88,2 6,6     | (н.д.) |
|                   | 97,9 15,6             | 92,9 7,7     | <0,05  | 84,8 6,5                 | 84,7 5,8     | <0,05  |
| ЧСС               | 72,7 11,5             | 72,0 4,9     | (н.д.) | 68,6 6,7                 | 62,1 1,6     | <0,005 |
|                   | 70,8 8,1              | 83,0 14,5    | <0,05  | 66,7 5,1                 | 64,8 5,6     | <0,005 |

Примечание. В числителе — показатели у мужчин (21 чел.), в знаменателе — у женщин (10 чел.).

инсульта посвящено весьма незначительное количество работ, поэтому мы предприняли собственное исследование с охватом 53 больных с артериальной гипертензией (гипертонической болезнью), перенесших мозговой инсульт в разные сроки. В ходе лечения в связи с побочными эффектами из исследования выбыли 6 человек. На длительной монотерапии антигипертензивными препаратами остались 47 человек (27 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 30 до 65 лет. Длительность артериальной гипертензии до развития мозгового инсульта варьировала от одного года до 10 лет. Все больные были разделены на 2 группы. 1-я группа (31 чел.) получала ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл в суточной дозе от 4 до 8 мг, 2-я группа (16 чел.) — бета-адреноблокатор метопролол в суточной дозе от 25 до 50 мг.

Данные лекарственные средства были выбраны в связи со следующими обстоятельствами:

1. Международное многоцентровое исследование PROGRESS по применению периндоприла для вторичной профилактики мозгового инсульта продемонстрировало снижение риска повторного мозгового инсульта на 28%.

2. Основной причиной смерти у больных с мозговой ишемией является инфаркт миокарда [17], в профилактике которого наиболее эффективны именно бета-адреноблокаторы.

Каждая группа больных была разделена на 2 подгруппы по полу: первая подгруппа (21 мужчина и 10 женщин) получала периндоприл, вторая (6 мужчин и 10 женщин) — метопролол. Длительность лечения периндоприлом составила в среднем 9,9 3,0 месяца у муж-

чин и 10,5 2,4 месяца у женщин, а длительность лечения метопрололом — 11,2 2,4 месяца у мужчин и 11,6 2,4 месяца у женщин. Меньшая численность мужчин, леченных метопрололом, объяснялась нашей настороженностью в плане возможного воздействия данного лекарственного средства на половую функцию.

По данным нашего исследования были получены следующие результаты (см. табл.).

Систолическое АД у мужчин при лечении периндоприлом уменьшилось в среднем на 16,2 мм Hg (на 10,6%), а диастолическое — на 11,5 мм Hg (на 12,1%). У женщин систолическое АД уменьшилось в большей степени — в среднем на 29,7 мм Hg (на 17,8%), но исходно оно было выше до лечения, чем у мужчин. Диастолическое АД у женщин снизилось после лечения в среднем на 13,1 мм Hg (на 13,4%). ЧСС при лечении периндоприлом уменьшилась у мужчин и женщин одинаково, в среднем на 4,1 (соответственно на 5,6% и 5,8%).

Систолическое АД у мужчин при лечении метопрололом снизилось в среднем на 27 мм Hg (на 15,8%), а диастолическое — на 8,8 мм Hg (на 9,9%), у женщин — соответственно на 18,6 (на 13,9%) и на 8,2 (на 8,8%). При лечении метопрололом и у мужчин, и у женщин закономерно уменьшилась ЧСС в среднем соответственно на 10 (13,9%) и 18,2 (21,9%).

В целом лечение периндоприлом привело к снижению систолического АД в среднем на 20,6 мм Hg (на 13,1% — со 157,4 24,4 до 136,8 11,8 мм Hg;  $p < 0,005$ ). Диастолическое АД в данной группе снизилось недостоверно — в среднем на 12,1 мм Hg (на 12,6% — с 96,0 12,8 до

83,9 6,9 мм Нг). Частота пульса при лечении периндоприлом достоверно уменьшилась в среднем на 4,1 (на 5,7%).

Побочные эффекты при лечении периндоприлом выражались преимущественно кашлем, что послужило причиной отмены препарата у 4 больных. У одного больного при лечении периндоприлом развилась гипотензивная реакция, что также привело к отмене препарата. Эти больные из дальнейшего исследования выбыли.

В целом лечение метопрололом обусловило снижение систолического АД в среднем на 21,8 мм Нг (на 13,3% — со 163,9 18,6 до 142,1 11,1 мм Нг;  $p < 0,001$ ), а диастолического — на 8,4 мм Нг (на 8,9% — с 94,4 11 до 86 6,4 мм Нг;  $p < 0,05$ ). Частота пульса достоверно снизилась на 15,2 (на 19,3% — с 78,9 12,9 до 63,7 4,7 мм Нг;  $p < 0,005$ ). Побочный эффект в виде гипотензивной реакции у одного больного также стал причиной его выбывания из исследования.

Таким образом, длительная монотерапия артериальной гипертензии у больных в отдаленном периоде после мозгового инсульта периндоприлом и метопрололом достоверно снизила как систолическое, так и диастолическое АД. Степень снижения систолического АД была равна 13%. Лечение периндоприлом несколько более выражено, хотя и недостоверно, снизило диастолическое АД (на 12,6%) в сравнении с метопрололом (достоверное снижение на 8,8%). В группе леченных периндоприлом побочный эффект в виде артериальной гипотензии, приведший к отмене препарата, был выражен меньше (3,2%), чем в группе леченных метопрололом (5,9%). Наиболее частым побочным эффектом в группе лечения периндоприлом был сухой кашель (11,1%). Результаты нашего лечения в течение одного года согласуются с данными некоторых мета-анализов, в одном из которых [9] при лечении антигипертензивными средствами было достигнуто снижение систолического АД на 12—14 мм Нг и диастолического АД на 5—6 мм Нг.

Наше дальнейшее длительное наблюдение за больными позволит выявить

возможность предупреждения повторных мозговых инсультов при артериальной гипертензии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Галевич А.С. Диагностика и лечение артериальных гипертензий. — Казань, 2000.
2. Collins R., Peto R. et al. // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 827—838.
3. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood Pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 1801—1807.
4. Gueyffier F. // J. Human Hypertens. — 1996. — Vol. 10. — P. 1—8.
5. Haiat R., Leroy G. Cardiovascular therapeutics. /Ed. Frison-Roche, 1999.
6. Hankey G., Warlow C. // Lancet. — 1999. — Vol. 354. — P. 1457—1463.
7. INDIANA // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 2557—2562.
8. Irie K., Yamaguchi T. et al. // Stroke. — 1993. — Vol. 24. — P. 1844—1849.
9. MacMahon S., Rogers A. // Clin. Exp. Hypertens. — 1993. — Vol. 15. — P. 967—968.
10. PATS Collaborating Group // Chin. Med. J. — 1995. — Vol. 108. — P. 710—717.
11. Pearce K. // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 4. — P. 943—950.
12. Psaty B.M., Smith N.L. et al. // J.A.M.A. — 1997. — Vol. 277. — P. 739—745.
13. PROGRESS Collaborative Group // Lancet. — 2001. — Vol. 258. — P. 1033—1041.
14. Rogers A., Neal B., MacMahon S. // Neurol. Rev. Int. — 1997. — Vol. 2. — P. 12—15.
15. Spence I.D., Paulsen O.B., Strandgaard S. The ABCs of antihypertensive treatment. Second ed. Authors Publishing House. — 2000. — P. 279—296.
16. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 98-4080, 1997.
17. UK-TIA Study Group // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1991. — Vol. 54. — P. 1044—1054.

Поступила 21.01.02.

#### TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN REMOTE PERIOD AFTER STROKE

A.S. Galyavich, Z.M. Galeeva

#### Summary

To prevent repeated cerebral strokes the treatment results of arterial hypertension in remote period after cerebral circulation disorder are studied. Two drugs — angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril and betablocker metoprolol were chosen for the treatment. Prolonged monotherapy of arterial hypertension in patients in remote period after cerebral stroke reliably reduced systolic as well as diastolic arterial pressure.