

# Стратегія профілактики та лікування цереброваскулярних хворих при артеріальній гіпертензії

**С.Г. Пузік**

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Артеріальна гіпертензія – провідний чинник розвитку церебральної патології. Вивчення патогенетичних механізмів змін судин у хворих на артеріальну гіпертензію дозволить використати для лікування препарати, що зумовлюють пряму ангіопротективну дію та сприятимуть запобіганню пошкодженню церебральних судин.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цереброваскулярні захворювання, статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, лікування, профілактика.

*«Людина повинна знати, як допомогти собі самій у хворобі, маючи на увазі, що здоров'я є її великим багатством».*  
Гіттократ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – основна причина інвалідності та передчасної смерті в усьому світі. Прогнози експертів невтішні: до 2030 року ішемічна хвороба серця (ІХС) і цереброваскулярні хвороби (ЦВХ) залишаться головними причинами смерті населення в усьому світі, а показник смертності збільшиться до 23,4 млн осіб [3, 4]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, з ІХС пов'язано 12,8% усіх випадків смерті, в той час як з інсультом та іншими ЦВХ – 10,8%. Серед основних причин, які впливають на цей показник, є артеріальна гіпертензія (АГ) [2, 5]. АГ посідає перші місця серед факторів розвитку кардіоваскулярної патології, яка охоплює цереброваскулярну патологію, захворювання серця та ураження нирок [6, 7].

**Мета роботи:** провести аналіз досліджень доказової медицини з питань впливу АГ на розвиток та прогресування ЦВХ. *Зв'язок АГ з ризиком розвитку ЦВХ*

Результати досліджень доказової медицини свідчать: починаючи з рівня АТ 115/75 мм рт.ст., підвищення його на кожні 20/10 мм рт.ст. збільшує ризик розвитку ССЗ у 2 рази. Утримується зв'язок підвищеного АТ зі збільшенням ризику розвитку ІМ і мозкового інсульту (МІ). Ризик розвитку МІ прямо пропорційний до рівня як систолічного артеріального тиску (САТ), так і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). У низці досліджень доведено, що зниження АТ на 9/5 мм рт.ст. приводить до зменшення ризику розвитку інсульту на 34%, а зниження на 19/10 мм рт.ст. – на 56% [3]. АГ є безпосередньою причиною розвитку гострих мозкових катастроф та провокує хронічне ураження артерій та артеріол головного мозку, а саме – зниження АТ асоційоване зі зниженням ризику виникнення ЦВХ на 30–40% [1, 2].

*Особливості ремоделювання артеріального русла при АГ*

Основним пусковим стимулом під час ремоделювання судин внаслідок АГ є високий АТ, та провідну роль у патогенезі гіпертензивного ураження артерій відіграє гіперактивація тканинної РААС та її ключовий гормон – ангіотензин II. Він запускає і підтримує механізми розвитку і прогресування запалення, оксидантний стрес, проліферацію та фіброз, адгезію та гіперкоагуляцію [3, 7].

Ремоделювання артерій при АГ проходить декілька стадій:

1. *Стадія функціональних змін.* Розвиток вазоконстрикції внаслідок підвищення тиску крові та нейрогуморальної стимуляції.

2. *Стадія морфологічних змін.* Зменшення просвіту артерій за рахунок потовщення медіального шару, а при приєднанні дисліпідемії та атеросклеротичного процесу – додатково інтимального шару.

У етіопатогенезі ЦВХ при АГ спостерігаються декілька етапів:

1. *Ураження артерій головного мозку великого та середнього калібру.* Це зумовлює посилення атеротромботичних уражень артерій, веде до деструктивних змін з боку атеросклеротичної бляшки та формує тромбоемболію.

2. *Ураження дрібних артерій та артеріол.* Формування гіпертонічної мікроангіопатії.

3. *Ураження структури стінки артерій різних калібрів.* Формування аневризматизації судинної стінки [1,9].

Формування процесів ремоделювання судин головного мозку при АГ впливає на подальший прогноз хворого з розвитком ЦВХ. В основі лежить концепція ремоделювання з формуванням гіпертензивної ангіоенцефалопатії (ГЕ). Початкові прояви ГЕ вже формуються на першій стадії АГ у вигляді зміни артеріол, а саме – наявності змін в стінках дрібних артерій. Серед них виділяють адаптивні процеси, які зачіпають не тільки судини, але й мікроциркуляторне русло.

**I. Адаптивні зміни** відображають реакцію артерій мозку на тривале і стійке підвищення АТ: 1. *Гіпертрофія середньої оболонки;* 2. *Потовщення внутрішньої оболонки;* 3. *Склероз стінок артерій.* Гіпертрофія середньої оболонки мозку – це важливий адаптивний процес як ознака збереження функції розподілу кровотоку в умовах високого АТ. Вона може ускладнитися гіпертонічним стенозом з подальшою облітерацією просвіту судини. У басейні такої судини різко знижується швидкість кровотоку, що призводить до розвитку вогнищевих ішемічних змін мозку та формування малих лакунарних інфарктів чи зон неповного некрозу тканин головного мозку.

**II. Деструктивні зміни** (пов'язані з порушенням процесів адаптації): 1. *Плазматичне просочування судинної стінки;* 2. *Набухання субендотеліального шару (причина зменшення просвіту судин);* 3. *Формування міліарних розширювальних аневризм* [1, 7, 9].

Маркерами ураження судин при АГ є мікроальбумінурія (МАУ) та потовщення інтими-медії (ТІМ). Поява МАУ супроводжується більш ніж двократним підвищенням ризику розвитку ІХС та її ускладнень. Проведення тестування сечі на наявність МАУ сьогодні рекомендоване як обов'язковий метод обстеження хворого на АГ. Дослідження Rotterdam Study довело, що збільшення ТІМ у межах відносної норми (0,75–0,91 мм) супроводжувалось більш ніж 4-кратним зростанням відносного ризику розвитку першого МІ та ІМ. Тривале спостереження 4476 осіб віком >65 років без серцево-су-

динних захворювань виявило підвищений (майже у 4 рази) відносний ризик ІМ та інсульту у людей, у яких ТІМ загальної сонної артерії відповідала верхній межі норми [16]. Покращання структурно-функціонального стану судин мікроциркуляторного русла доведено у низці досліджень, де застосували ІАПФ для зниження МАУ у хворих на АГ. Дослідження PREVEND-IT: ІАПФ сприяли зниженню рівня альбумінурії (на 33,5%) та дозволили знизити частоту серцево-судинних ускладнень на 40%. Дослідження DIAB-HYCAR: використання раміприлу у низькій дозі (1,25 мг/добу) зумовлювало зниження мікро- чи макроальбумінурії. Дослідження MICROHOPE: васкуло- та нефропротекторний ефект раміприлу привів до істотного зменшення ризику розвитку ІМ (-22%) та інсульту (-33%) [11]. Дослідження SECURE: вперше довело здатність раміприлу суттєво покращувати стан артерій середнього калібру (ТІМ зменшилась на 37%).

#### Місце ІАПФ у профілактиці ЦВХ у хворих з АГ

Блокатори РААС з високою тканинною афінністю (раміприл) чинить виражену вазопротекторну дію. Шляхом пригнічення активності РААС раміприл зменшує синтез ангіотензину II, зупиняє деградацію брадикініну та відновлює ендотеліальну функцію. У результаті покращуються ендотеліальні вазомоторні реакції, зменшуються ішемічні прояви в судинних басейнах, відбувається регрес структурно-функціональних змін, сповільнюється прогресування атеросклерозу та атеротромботичних явищ в артеріях та артеріолах. Раміприл здатний справляти універсальну ангіопротекторну дію, впливаючи на всі шари судинної стінки. У дослідженні HOPE вивчали необхідність застосування раміприлу з метою посилення ангіопротекторного ефекту. Раміприл достовірно знизив ймовірність сумарної кінцевої точки та окремих показників: загальної та серцево-судинної смерті, частоти ІМ, інсульту. Лікування раміприлом продемонструвало істотне зниження ризику розвитку інсульту на 21%. Питання щодо гіперхолестеринемії як фактора розвитку ЦВХ довгий час залишалося спірним. Тепер є переконливі дані про те, що корекція дисліпидемії знижує частоту розвитку ЦВХ. У 2013 р. на щорічному Конгресі з серцево-судинної профілактики EuroPrevent 2013 активно обговорювали корекцію дисліпидемії як провідної стратегії профілактичної кардіології, що відіграє значну роль як у первинній, так і у вторинній профілактиці.

Ефективність застосування статинів у первинній профілактиці ССЗ продемонстрована у багатьох великих клінічних дослідженнях. У мета-аналізі Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators встановлено, що зниження рівня ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 1 ммоль/л на фоні застосування статинів зумовлює зниження серцево-судинного ризику на 20%. У дослідженнях S. Wassmann та співавторів доведено антиоксидантну дію статинів [19]. Результати досліджень 4S, CARE, LIPID, MIRACH, HPS продемонстрували нейропротекторну дію статинів, зниження ризику розвитку інсульту від 19% до 51% у пацієнтів із ЦВХ. Тривале лікування стати-

нами проявляє васкулопротекторний ефект, сприяє відновленню необхідного клітинного складу артерії. Саме ці відновлення лежать в основі запобігання прогресуванню артеріальної жорсткості й механічного пошкодження атеросклеротичних бляшок з подальшим розвитком атеротромботичних ускладнень. Дослідження SHIPAS встановило, що вживання статинів у пацієнтів з АГ дозволило зменшити жорсткість артеріальної стінки. Дослідження 4S доказало зниження загальної смертності на 30% та серцево-судинної – на 42%. Дослідження LIPID: зниження частоти інсультів (на 19%). Дослідження ALLHAT продемонструвало користь застосування статинів у групі первинної профілактики серцево-судинних подій [18]. Дослідження MIRACL: призначення аторвастатину в дозі 80 мг/добу супроводжувалося зниженням рівня СРП (на 34%) завдяки впливу на судинний компонент запалення [13]. Мета-аналіз засвідчив, що зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л під впливом статинів сприяє зменшенню частоти інсультів на 10–17% [17]. Вивчено вплив аторвастатину в дозі 40 мг/добу на реактивність судин головного мозку, на L-аргінін і функцію системного ендотелію у хворих з лакунарними інфарктами.

Результати дослідження SPARCL засвідчили, що інтенсивна терапія аторвастатином (80 мг) зумовлює зниження рецидиву інсульту на 16%, фатального – на 43% [17]. У дослідженнях REVERSAL та ESTEBLISH доведений вплив Аторвастатину на можливість регресу атеросклеротичної бляшки [15].

Статини значно сприяють покращанню контролю АТ. Аналіз бази даних дослідження національного здоров'я та харчування США підтвердив здатність статинів покращувати тривалий контроль АТ на рівні цільових значень <140/90 мм рт. ст., причому найефективніше у пацієнтів, які отримують ІАПФ. Дослідження ASCOT-LLA: доведені переваги застосування аторвастатину у хворих на АГ [12]. Це підтверджено і в перегляді Європейських рекомендацій щодо ведення АГ. Дослідження ASCOT: зниження ризику інсульту на 40%, як за рахунок контролю АТ, так і за рахунок вживання 10 мг аторвастатину.

## ВИСНОВКИ

1. Сучасна ангіопротекція є основою ефективного лікування та профілактики ЦВХ у хворих з АГ.
2. Фармакотерапія, спрямована на максимальну ангіопротекцію, є найбільш виправданою перспективною стратегією зниження серцево-судинного ризику в цих осіб з АГ.
3. Аналіз доказових досліджень свідчить про доцільність використання раміприлу і аторвастатину у хворих з АГ з метою запобігання розвитку ЦВХ шляхом покращання структурно-функціонального стану артерій, прямою ангіопротекторною та васкулопротекторною дією.
4. Комбіноване тривале лікування раміприлом та аторвастатином сприяє запобіганню виникнення та прогресування уражень судин мозку при АГ.

## Стратегия профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний при артериальной гипертензии С.Г. Пузик

Артериальная гипертензия является ведущим фактором развития церебральной патологии. Изучение патогенетических механизмов изменения сосудов у больных с артериальной гипертензией позволяет использовать для лечения препараты, оказывающие прямое ангиопротективное действие и способствующие предупреждать повреждение церебральных сосудов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, лечение, профилактика.

## The strategy for the prevention of cerebrovascular diseases and treatment and hypertension S.G. Puzik

Arterial hypertension is a leading factor in the development of cerebral pathology. The study of the pathogenic mechanisms of vascular changes in patients with arterial hypertension can be used for treatment, providing direct angioprotective action and spurtose to prevent damage to cerebral blood vessels.

**Key words:** arterial hypertension, cerebrovascular disease, statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, treatment, prevention of disease.

## Сведения об авторе

Пузик Светлана Григорьевна – Кафедра общей практики–семейной медицины и гастроэнтерологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69035, г. Запорожье, ул. Лермонтова, 18/111; тел.: (061) 228-00-48, (095) 388-03-16, (050) 628-72-62

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Верещакін Н.В., Моргунов В.А., Гулевський Т.С. Патологія головного мозку при атеросклерозі та артеріальної гіпертензії. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
2. Головаченко Ю.М., Трещинська М.А. Проявлення судинно-мозгової недостаточності у пацієнтів з м'якою артеріальною гіпертензією // Український неврологічний журнал. – 2011. – № 3. – С. 28–35.
3. Горбась І.М. Програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні: підсумки виконання // Здоров'я України. Тематичний номер. – 2011. – № 3. – С. 32–34.
4. Зозуля І.С., Зозуля А.І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Український медичний часопис. – 2011. – № 5. – С. 38–41.
5. Коваленко В.М. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Дорогой А.П. // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 3–12.
6. Рекомендації ESH (European Society of Hypertension, Європейське товариство гіпертензії) та ESC (European Society of Cardiology, Європейське товариство кардіологів з лікування АГ, 2013).
7. Рекомендації JNC (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; Об'єднаний національний комітет США з профілактики, діагностики, оцінки та лікування підвищеного АТ), 8-й перегляд, 2014 (JNC-8).
8. Трещинська М.А., Головаченко Ю.М. Новые возможности антигипертензивной терапии в профилактике церебрального инсульта // Украинский неврологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 52–62.
9. Фонакин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Артериальная гипертензия, цереброваскулярная патология и сосудистые когнитивные расстройства: Актуальные вопросы. – М., 2006. – 48 с.
10. Cannon C.P., Steinberg B.A., Murphy S.A., Mega J.L., Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 438–445.
11. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. Lancet, 355 (9200): 253–259.
12. Sever P., Dahlof B., Poulter N. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentration in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – Lipid Lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149–1158.
13. Kinlay S., Schwartz G.G., Olsson A.G. et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL Study // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1560–1566.
14. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. (2010) Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии. Артериальная гипертензия, 1(9): 63–106.
15. Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K. et al. (2004) Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. Circulation, 110(9): 1061–1068.
16. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. (1999) Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N. Engl. J. Med., 340 (1): 14–22.40.
17. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators; Karam J.G., Loney-Hutchinson L., McFarlane S.I. (2008) High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. J. Cardiometa. Syndr., 3(1): 68–69.
18. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT) // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2998–3007.
19. Wassmann S., Laufs U., Muller K. et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – Vol. 22. – P. 300–305.

Статья поступила в редакцию 11.02.2015