

Первинна профілактика інсульту у хворих з артеріальною гіпертензією

В.О. Бобров, О.Й. Жарінов, В.І. Боброва

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Інсульт – одне з найтяжчих незворотних ускладнень артеріальної гіпертензії (АГ). З 60-х років ХХ століття, коли були здійснені перші контрольовані дослідження ефективності антигіпертензивних засобів, добре відомо, що стійке досягнення цільових показників артеріального тиску (АТ) дозволяє значно зменшити ймовірність різноманітних ускладнень, захворюваність і смертність хворих з АГ. Причому особливо вагомими є можливості запобігання інсульту.

Дотепер залишається чимало дискусійних питань щодо доцільності зниження АТ у пацієнтів літнього віку з атеросклеротичним ураженням церебральних артерій і після перенесеного інсульту, оскільки антигіпертензивна терапія нерідко супроводжується у них погіршенням кровопостачання життєво важливих органів та різноманітними побічними ефектами. Проведені останнім часом епідеміологічні та рандомізовані клінічні дослідження дозволили розробити індивідуалізовану та популяційну стратегії запобігання інсульту, з'ясувати ефективність засобів лікування АГ у первинній профілактиці серцево- і церебросудинних захворювань (СЦСЗ), істотно вдосконалити тактику добору антигіпертензивних препаратів при АГ, ускладненій ураженням судин головного мозку, уточнити цільові рівні АТ у цієї категорії пацієнтів.

Артеріальна гіпертензія і ризик інсульту

За даними епідеміологічних досліджень, АГ – один з найважливіших факторів ризику інсульту. Згідно з визначенням ВООЗ «інсульт – гостре (яке швидко виникає) вогнищеве або генералізоване порушення функцій мозку з симптомами, які тривають 24 години або довше або ведуть до смерті, без іншої очевидної причини, крім судинного походження». Існує майже лінійна залежність між частотою інсульту і переважним рівнем АТ, причому не лише при АГ, а й в осіб з нормальними показниками АТ. При стійкому підвищенні АТ ризик геморагічного інсульту збільшується у 10 разів, ішемічного – в 3-7 разів. При межовому підвищенні АТ ризик інсульту збільшується в 1,5 разу.

Успішна профілактика мозкових ускладнень АГ – найбільше реальне досягнення антигіпертензивної терапії в розвинених країнах. АГ належить до

факторів ризику інсульту, які можна модифікувати. Активне лікування АГ з досягненням цільових показників АТ істотно зменшило ймовірність інсульту та змінило співвідношення його причин.

У Сполучених Штатах Америки смертність від інсульту почала зменшуватися майже на 20 років раніше, ніж смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС), і темпи зниження смертності від інсульту дотепер вищі. За період з 1979 до 1989 р. скоригована з урахуванням віку смертність від інсульту зменшилася у цій країні приблизно на третину, коронарна смертність – на 22%. В Японії, де смертність від інсульту значно перевищує таку від ІХС, виражене загальне зменшення смертності від серцево-судинних захворювань відбулося переважно за рахунок зменшення кількості фатальних інсультів. За даними оглядів NHANES (Національні огляди досліджень здоров'я та харчування), у період з 1976-1980 до 1988-1991 рр. кількість американців, які знали про наявність у них АГ, збільшилася з 51 до 73%, а тих, які отримували лікування, – з 31 до 55%. У період з 1972 до 1996 р. смертність від інсульту зменшилася на 59%, від ІХС – на 53%. Хоча зменшення смертності від серцево-судинних причин могло бути зумовлене кількома факторами, імовірно, дуже вагоме значення могло мати покращання лікування АГ. І хоча лише у 24,4% пацієнтів з гіпертензією вдалося досягти цільових рівнів АТ, тобто показників менше 140/90 мм рт. ст., за останні десятиліття істотно зменшилася кількість інсультів, зумовлених АГ; водночас збільшилася питома вага інсультів, спричинених атеросклеротичним ураженням екстракраніальних артерій та іншими причинами. Співвідношення кількості інсультів у пацієнтів з АГ і без АГ зараз становить у середньому 1:3.

Наголосимо, що співвідношення смертності від інсультів та ІХС, а також кількість фатальних інсультів є тим більшими, чим нижчим є рівень соціально-економічного розвитку. На жаль, країни Східної Європи і, зокрема Україна, є лідерами щодо поширеності інсульту. За даними доповіді Робочої групи Європейського кардіологічного товариства (1997), в Україні – найвищі серед 30 європейських країн показники смертності від інсультів. У 1990-1992 рр. смертельні випадки, зумовлені церебросудинними захворюваннями, зустрі-

чалися в осіб віком 45-74 роки у 606 чоловіків і 408 жінок на 100 000 населення; для порівняння ці показники у Швейцарії становили відповідно 54 і 32. У Сполучених Штатах Америки щороку інсульт виникає у 500 тисяч людей, і близько третини з них помирають. Щороку від інсульту помирають 5 мільйонів людей у всьому світі, і тому церебросудинні захворювання є третьою за поширеністю причиною смерті після серцевих захворювань і раку. Ще в 15 мільйонів пацієнтів виникають нефатальні інсульти, причому третина з них стає непрацездатною. В Україні у 1999 р. було зареєстровано 133 210 інсультів (з них 116 512 – перших), що становить 328 на 100 000 населення (Передерій В.Г. та співавт., 2001). Тоді як у 1991 р. цей показник становив 233,8. За попередніми даними, захворюваність на інсульт продовжувала зростати у 2000 р. Смертність від церебросудинних захворювань склала 235 на 100 000 населення, тоді як у 1999 р. цей показник становив 231,8.

Близько 80% інсультів у пацієнтів з АГ – ішемічні. Їх основні механізми: 1) гемодинамічні: системна гіперперфузія; 2) атеросклеротичні (атеротромботичні та стенозичні) ураження церебральних і прецеребральних артерій, які ведуть до критичного зниження кровотоку високого ступеня дистально до локалізації стенозу; 3) артеріоартеріальні емболії з атеротромботичних ушкоджень прецеребральних артерій, які ведуть до оклюзії інтракраніальної судини, або системні емболії, причинами яких є протезовані клапани, миготлива аритмія, серцеві тромби, дилатаційна кардіоміопатія, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, внутрішньосерцеві шунти; 4) ліпогіаліноз малих судин (первинна оклюзія дрібних глибоких пенетруючих артерій), який веде до лакунарних ушкоджень типу мікроангіопатії у хворих із стійкою АГ в анамнезі; 5) порушення гемореологічних властивостей крові. Менш поширеними причинами ішемічних інсультів є розшарування стінки артерії, фібрин'язова дисплазія, множинні сегментарні викривлення артерій, васкуліт або тромбоз внаслідок коагулопатій. Лише 5% інсультів припадає на субарахноїдальні, 10% – на внутрішньомозкові геморагії; причина інсультів у 5% випадків невідома.

Класичне проспективне дослідження природного перебігу нелікованої АГ у 500 пацієнтів (Perera G., 1955) дало змогу встановити, що АГ ускладнюється при тривалому спостереженні гострою гіпертензивною енцефалопатією (ГЕП) у 2%, інсультом – у 12% пацієнтів. На той час, за край обмеженого вибору засобів систематичного лікування АГ, середній показник виживання хворих з АГ і клінічними симптомами ГЕП становив лише 1 рік, після перенесеного інсульту – 4 роки. Імовірність розвитку інсульту залежить від тяжко-

сті АГ. Особливо значним є ступінь ризику в пацієнтів із злоякісною АГ. Але навіть при «м'якій» АГ ризик інсульту зростає в два рази. Це дуже важливо для вибору стратегії запобігання інсульту в популяції, з огляду на те, що «м'яка» АГ найбільш поширена, і найбільша кількість ускладнень АГ припадає саме на цю категорію пацієнтів. За даними популяційних досліджень, незалежними факторами ризику інсульту є ізольована систолічна і систоло-діастолічна АГ.

АГ та інсульт пов'язує кілька факторів:

- прискорений розвиток атеросклерозу дуги аорти та церебральних артерій;
- виникнення атеросклерозу дрібних пенетруючих мозкових артерій;
- виникнення захворювань серця, які можуть бути ускладнені інсультом (таких, зокрема, як ІХС і миготлива аритмія).

Крім інсульту, важливе місце серед мозкових ускладнень АГ належить так званім *транзиторним ішемічним атакам* (у класифікації МКХ 10-го перегляду їх позначають терміном «*перехідні транзиторні церебральні ішемічні напади (атаки)*») – епізодам спричиненої неадекватним кровотоком раптової втрати функцій мозку або зору, які тривають менше 24 годин. Гіпертензія безпосередньо сприяє також ураженню церебральних артерій з формуванням хронічної ГЕП, атрофії мозку та судинної деменції. Особливо важливим для визначення ступеня тяжкості і тактики лікування АГ є наявність атеросклеротичного ураження екстракраніальних артерій, яке сприяє формуванню гострих порушень мозкового кровообігу та інших церебросудинних подій. Тяжким ускладненням АГ є *гостра ГЕП*, зумовлена дифузним порушенням мозкового кровообігу, нейронального метаболізму, розвитком набряку мозку. При цьому ускладненні раптове та звичайно виражене підвищення АТ супроводжується сильним головним болем, блювотою, епілептиформними нападами та розладами свідомості, інколи – менінгеальними симптомами, які зникають після зниження АТ. Звичайно гостра ГЕП характеризується швидким розвитком, тяжким перебігом, збереженням клінічних проявів протягом 48-72 годин і непередбаченістю прогнозу.

У рекомендаціях ВООЗ/МТГ 1999 р. наведені такі прояви ураження головного мозку та мозкових судин, які можуть використовуватися для визначення стадії АГ:

- ураження органів-мішеней (II стадія АГ): ультразвукові та рентгенологічні ознаки атеросклеротичної бляшки у каротидних артеріях;
- асоційовані клінічні стани (III стадія АГ): ішемічний інсульт, церебральна геморагія, транзиторна ішемічна атака, гостра та хронічна ГЕП.

Таблиця 1
Визначення та класифікація рівнів АТ (ВООЗ/МТГ, 1999)

Категорії АТ	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
Оптимальний	< 120	< 80
Нормальний	< 130	< 85
Високий нормальний	130-139	85-89
АГ I ступеня (м'яка)	140-159	90-99
Підгрупа: гранична АГ	140-149	90-94
АГ II ступеня (помірна)	160-179	100-109
АГ III ступеня (тяжка)	≥ 180	≥ 110
Ізольована систолічна АГ	≥ 140	< 90
Підгрупа: гранична	140-149	< 90

Стратегії профілактики серцево- і церебросудинних захворювань

Згідно з концепцією видатного англійського епідеміолога Joeffrey Rose (1985, 1990) розрізняють індивідуалізовану (високого ризику) та популяційну стратегії профілактики СЦСЗ.

Основою індивідуалізованої стратегії є виявлення осіб з найбільшою кількістю та вираженістю факторів ризику з метою здійснення у них відповідних лікувально-профілактичних заходів. Зокрема, практичні рекомендації з лікування АГ переважно полягають у необхідності зниження рівня АТ нижче «порогових» рівнів – 140/90 або 130/85 мм рт. ст. Індивідуалізована стратегія добре прийнятна для практичного лікаря, якому повсякденно доводиться виявляти та лікувати пацієнтів з високим ступенем ризику. Вона характеризується також доброю мотивацією пацієнта, в якого сформувалося захворювання або наявні ознаки високого ризику, до виконання рекомендацій лікаря. Для індивідуалізованої стратегії кращим є співвідношення вартості та ефективності медичних втручань, що особливо суттєво за умов обмеження матеріальних ресурсів.

Утім, успішна реалізація індивідуалізованої стратегії контролю СЦСЗ вимагає широкого та регулярного скринінгу, починаючи з молодого віку, коли з'являються фактори ризику СЦСЗ і перші прояви атеросклеротичного ураження судинного русла. Вона пов'язана з труднощами корекції в окремих пацієнтів шкідливих звичок, поширених у популяції, необхідністю антигіпертензивної терапії в багатьох безсимптомних пацієнтів, нерідко – тривалого застосування дорогих препаратів у багатьох осіб з високим ступенем ризику для запобігання одній події, зокрема при лікуванні м'якої і помірної АГ. Крім того, індивідуалізована стратегія не здатна охопити всіх пацієнтів з високим ступенем ризику, оскільки орієнтується на обмежене коло показників та їх норми, встановлені в епідеміологічних (!) дослідженнях.

Наголосимо, що цільові рівні АТ («клінічні норми»), які наводяться у більшості міжнародних і національних настанов з лікування АГ, ототожнюються багатьма лікарями і пацієнтами з «нормальни-

ми» рівнями АТ. «Планка» вихідного рівня АТ, при якому доцільно здійснювати активну антигіпертензивну терапію, поступово знижувалася протягом останніх майже 40 років. Причина цього – послідовне отримання у клінічних дослідженнях доказів позитивної дії зниження АТ при тяжкій, помірній і м'якій АГ, а також ізольованій систолічній гіпертензії в осіб літнього віку, причому позитивний вплив втручання з метою зниження АТ у кожному випадку перевищував ризик побічних ефектів лікування. Натомість, «нормальні» рівні АТ («профілактичні норми»), при яких імовірність розвитку СЦСЗ мінімальна, були встановлені в тривалих проспективних дослідженнях великих когорт.

З появою нових доказів «клінічні норми» АТ поступово наближаються до «профілактичних». Втім, клінічні норми все одно залишаються дещо вищими (табл. 1), оскільки дослідження ефективності антигіпертензивної терапії переважно виконуються вже після виникнення ускладнень АГ (наприклад, на фоні атеросклеротичного ураження церебральних судин), коли можливості реадaptaції організмів мішеней (мозкового кровотоку) до «нормальних» показників АТ обмежені. Тому втручання з метою зниження АТ асоціюється з більшою ймовірністю побічних ефектів.

Значення рівня АТ як фактора ризику прогресивно посилюється у міру його підвищення. Тому показники АТ не можна розглядати за принципом «все або нічого», який базується на граничних величинах АТ. Наприклад, при рівні систолічного АТ (САТ) 130-139 мм рт. ст. ризик інсульту більший порівняно з діапазоном показників 120-129 мм рт. ст. Але хоча в особи з рівнем САТ 180 мм рт. ст. ризик значно більший, ніж при САТ 140 мм рт. ст., у будь-якій популяції кількість осіб з рівнями САТ у діапазоні 130-139 мм рт. ст. більша, ніж таких з рівнем САТ понад 180 мм рт. ст. У когортному дослідженні з множинної корекції факторів ризику (MRFIT, 1993) встановлено, що серед усіх серцевих нападів, які можна пов'язати з підвищенням САТ, 7,2% виникають у сегменті 0,9% популяції з діапазоном САТ 180 мм рт. ст. і вище, тоді як 20,7% – у сегменті 22,8% популяції з рівнем САТ 130-139 мм рт. ст. Так само, 57% усіх «надлишкових» смертей, пов'язаних з діастолічним АТ (ДАТ), виникають у діапазоні 80-95 мм рт. ст., порівняно з 15% у діапазоні високих показників 105-130 мм рт. ст.

Таким чином, для АТ як фактора ризику СЦСЗ існує «піраміда ризику». Особи, які перебувають на вершині піраміди, мають найвищий індивідуальний ризик захворювання, але на таких з нижчими рівнями певного показника припадає найбільша абсолютна кількість випадків захворювання, тому що вони становлять найбільший сегмент популяції. Будь-який підхід, який спрямований лише на осіб з найвищим ризиком, дає обмежену користь для су-

Таблиця 2
Оцінка загального ризику¹ у хворих з АГ (ВООЗ/МТГ, 1999)

Додаткові фактори ризику та наявність в анамнезі захворювань	АТ, мм рт. ст.		
	I ступінь – м'яка АГ, АТ 140-159/90-99	II ступінь – помірна АГ, АТ 160-179/100-109	III ступінь – тяжка АГ, АТ $\geq 180/\geq 110$
I. Без додаткових факторів ризику	Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
II. Наявність 1-2 факторів ризику	Середній ризик	Середній ризик	Дуже високий ризик
III. Наявність 3 або більше факторів ризику або ураження органів-мішеней* або цукрового діабету	Високий ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
IV. Асоційовані клінічні стани**	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

Примітка. * – термін «ураження органів-мішеней» за новою градацією ВООЗ-МТГ відповідає традиційній II стадії АГ; ** – термін «асоційовані клінічні стани» відповідає III стадії АГ. ¹ – низький ризик – імовірність серцево-судинної події протягом наступних 10 років не перевищує 15%, середній ризик – 15–20%, високий ризик – 20–30%, дуже високий ризик – понад 30%.

спільства, незважаючи на очевидну користь для окремих осіб.

Наголосимо також, що значення рівня АТ як фактора ризику СЦСЗ істотно залежить від наявності інших факторів ризику. У великих епідеміологічних дослідженнях, зокрема Фремінгемському і MRFIT, чітко встановлено, що наявність кількох факторів ризику помножує ризик, а не просто додає його. Курець з помірним підвищенням рівня холестерину і ДАТ або САТ має більший ризик смерті, ніж некурець з тяжкою АГ або значною гіперхолестеринемією. З огляду на це, запропонована ВООЗ/МТГ (1999) класифікація АГ орієнтується саме на концепцію «множинного» або «загального» ризику (табл. 2). Основою цієї класифікації та сучасних стратегій лікування АГ є ризик виникнення серцево- і церебросудинних ускладнень АГ протягом наступних 10 років залежно від ступеня підвищення АТ, наявності інших факторів ризику та уражень органів-мішеней.

Для реалізації індивідуалізованої стратегії запобігання СЦСЗ існує ще одна серйозна перешкода. Навіть при ретельному обстеженні та тривалому лікуванні окремого пацієнта з АГ його ефективність у профілактиці СЦСЗ обмежена, тому що далеко не у всіх випадках вдається досягти стійкої нормалізації рівня АТ. Водночас серйозною психологічною проблемою для індивідуалізованої первинної профілактики ІХС та інсульту є те, що захворювання може не виникати протягом багатьох років у певних осіб з ознаками «високого ризику» і, навпаки, з'являтися за відсутності традиційних факторів ризику.

Суть популяційної стратегії профілактики СЦСЗ полягає у зменшенні рівня факторів ризику (наприклад АТ) у популяції в цілому, через дію на все суспільство. З огляду на прогресивне підвищення загального ризику залежно від рівня АТ, таке втручання може принести вагомі результати у широкому діапазоні вихідних показників АТ. Наслідки впровадження популяційної стратегії профілактики СЦСЗ обмежені для окремих осіб і дуже

значні для суспільства в цілому. Останнім часом з'явилось чимало нових доказів успіху втручання з розширенням категорії пацієнтів, у яких здійснювали корекцію факторів ризику, а інколи містили певні елементи популяційної стратегії. Добре відомо, наприклад, що 3/4 випадків ішемічного інсульту в популяції трапляються при «нормальних» рівнях АТ, тоді як зниження тиску позитивно впливає на вторинну профілактику інсульту незалежно від його вихідного рівня (такі докази отримані при застосуванні периндоприлу та індапаміду в дослідженні PROGRESS, 2001). А у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу ступінь запобігання макросудинним ускладненням діабету та прогресуючому ураженню нирок безпосередньо залежить від вираженості антигіпертензивного ефекту терапії, у тому числі у пацієнтів без формальних (за критеріями ВООЗ) ознак АГ (дослідження HOT, 1998; UKPDS, 1998). Таким чином, необхідність впровадження елементів популяційної стратегії профілактики СЦСЗ є очевидною.

Чи матиме успіх популяційної стратегії? Чи реально, наприклад, зменшити середній рівень АТ у популяції немедикаментозними методами? Найбільш яскравий приклад таких змін – природні сезонні коливання АТ, який улітку в середньому на 12 мм рт. ст. (!) нижчий, ніж у зимовий час. Цей феномен пояснюють збільшеним споживанням овочів, фруктів та продуктів з низьким вмістом жирів, тобто дієти, здатної зменшити рівень АТ (дослідження DASH, 1999). Про ефективність активного впровадження немедикаментозних заходів свідчить виражений гіпотензивний ефект обмеження споживання солі, незалежний від вихідного рівня АТ у великій категорії обстежених (M. Sacks і співавт., 2001). Існують також переконливі докази ефективності профілактичних втручання на рівні цілої популяції після активного впровадження програм з корекції факторів ризику (Північнокарельський проект у Фінляндії, 70-90-ті роки), у тому числі винятково за рахунок освітніх заходів (Станфордський проект п'яти міст, 1990).

Імовірний вплив популяційної стратегії дуже значний. Останні дані свідчать, якби в кожного американця вдалося знизити рівень АТ всього на 2 мм рт. ст. порівняно з його теперішнім рівнем, це дозволило б запобігти більшій кількості серцевих нападів, ніж ефективне лікування кожної людини з ДАТ 95 мм рт. ст. або вище. Такий підхід дозволив би також, порівняно з наслідками медикamentозної терапії, запобігти 93% інсультів, які призводять до виникнення паралічів. Таких змін АТ можна ефективно досягти та утримувати помірним зменшенням ваги та споживанням солі або шляхом збільшення навантажень.

По суті, лише популяційна стратегія орієнтована на виявлення та подолання причин захворювань, запобігання виникненню в майбутньому, в інших індивідуумів нових СЦСЗ і факторів ризику. Але, незважаючи на її очевидні переваги з точки зору позитивного впливу для всієї популяції (наприклад, формування ідеології здорового способу життя і негативного ставлення суспільства до шкідливих звичок, що полегшує їх усунення в окремих осіб), для її успішної реалізації існує цілий ряд перепон. Насамперед, це маловідчутна користь для окремої особи, слабка мотивація людини, в якій *ще немає захворювання*, до виконання відповідних, інколи досить жорстких рекомендацій. Не дають очікуваного ефекту зусилля лікаря, який пропагандує здоровий спосіб життя в окремих індивідуумів для того, щоб покращити показники здоров'я на рівні популяції. Колосальні витрати коштів, необхідні для реалізації масштабної популяційної стратегії, неспіврозмірні з у край обмеженим негайним ефектом профілактичних заходів. Успіху можна досягти лише при поєднанні елементів індивідуалізованої та популяційної стратегій профілактики СЦСЗ, наполегливості медиків з підтримкою суспільства і владних структур.

Антигіпертензивна терапія і первинна профілактика інсульту

За даними численних контрольованих досліджень ефективності антигіпертензивних засобів, зменшення підвищеного рівня АТ дозволяє істотно зменшити ризик інсульту, особливо в пацієнтів літнього і старечого віку. Припускають, що зниження у популяції САТ лише на 9 мм рт. ст. і ДАТ на 5 мм рт. ст. дозволило б щороку запобігти 20 000 смертельним випадкам внаслідок інсульту у Франції, 51 000 – у США, 184 000 – у Росії, 476 000 – у Китаї (S. MacMahon і співавт., 1993). При сукупному аналізі результатів 17 досліджень за участю 47 653 пацієнтів, імовірність інсульту на фоні антигіпертензивної терапії зменшилася на 38%, а ефект лікування АГ був передусім зумовлений стабільним зниженням АТ. Ступінь агресивності лікування АГ згідно з рекомендаціями ВООЗ/МТГ

(1999) визначається передусім зниженням абсолютного ризику серцево-судинних ускладнень АГ. Абсолютне зниження ризику значно відчутніше в літніх пацієнтів (4,9/1000 пацієнто-років), ніж у молодших (1,9/1000 пацієнто-років). З іншого боку, відносне зниження ризику під впливом лікування практично не залежить від віку. Наголосимо, що звичайні дослідження тривалістю 3-6 років не дозволяють повністю оцінити користь антигіпертензивної терапії у пацієнтів молодого і середнього віку з м'якою АГ. Спричинені гіпертензією події рідко виникають у цих груп пацієнтів протягом обмеженого періоду дослідження; з огляду на це, абсолютний ефект запобігання цим подіям під впливом терапії є обмеженим. Але є підстави думати, що своєчасне лікування АГ здатне сповільнити або запобігти розвитку пошкоджень органів-мішеней, зменшити кількість серцево-судинних подій у подальшому, збільшити очікувану тривалість життя пацієнтів.

Досягнення цільових показників АТ шляхом тривалої антигіпертензивної терапії виправдане з огляду на зменшення вартості надання допомоги. Витрати, пов'язані з реабілітацією та доглядом за пацієнтами з незворотними ускладненнями АГ, особливо після перенесеного інсульту, матеріальні та моральні збитки для хворих та членів їх сімей величезні. У дослідженні STOP-Hypertension (1991) доведено, що для запобігання одній тяжкій серцево-судинній події потрібно адекватно лікувати протягом 5 років лише шість літніх пацієнтів з АГ. Застосування антигіпертензивних ліків для зниження підвищеного рівня АТ у літніх пацієнтів та профілактики ускладнень АГ (передусім, інсульту) здатне істотно зменшити загальні витрати на надання медичної допомоги, характеризується вигідним співвідношенням витрат та ефективності.

Наголосимо, що до середини 90-х років докази здатності поліпшувати прогноз виживання пацієнтів з АГ, передусім за рахунок зменшення імовірності інсульту, були отримані лише для двох класів антигіпертензивних засобів: діуретиків і β-адреноблокаторів. Наприклад, у дослідженні SHEP (1991) завдяки лікуванню ізольованої систолічної АГ у літніх осіб діуретиками і β-адреноблокаторами частота інсультів зменшилася на 36%. Очевидні переваги діуретиків – корекція супутньої серцевої недостатності, добра переносимість, зручне дозування і низька вартість. Утім ефект монотерапії діуретиками при помірній і тяжкій АГ нерідко виявляється недостатнім, тоді як при збільшенні дози гідрохлоротіазиду до 50 мг зростає схильність до гіпокаліємії. Крім того, при тривалій монотерапії тіазидовими діуретиками у високих дозах підвищується концентрація холестерину атерогенних ліпопротеїдів низької густини і знижується – антиатерогенних ліпопротеїдів високої густини; можуть виникати також порушення вуглеводного обміну (гі-

перглікемія, гіперінсулінізм, інсулінорезистентність). Тому при помірній і тяжкій гіпертензії гідрохлоротіазид переважно застосовують у малих дозах в поєднанні з β -адреноблокаторами та іншими антигіпертензивними препаратами.

Препарати з групи β -адреноблокаторів застосовуються в лікуванні АГ близько 40 років. У 80-х роках разом з діуретиками вони були визнані антигіпертензивними засобами першого вибору, оскільки характеризуються доброю переносимістю, високою ефективністю, а в контрольованих дослідженнях виявили здатність запобігати багатьом ускладненням АГ, передусім мозковим інсультам.

У дослідженні MAPHY (1988) порівнювали ефективність β -адреноблокаторів (атенололу і метопрололу) і гідрохлоротіазиду в пацієнтів віком 40-69 років з ДАТ 100-130 мм рт. ст. Загальна кількість інсультів у цьому дослідженні була нижчою в групі пацієнтів, які отримували β -адреноблокатори. Крім того, було доведено, що при лікуванні метопрололом зменшувалася загальна смертність та кількість коронарних подій. У дослідженні MRC-elderly (1992) оцінювали ефективність діуретиків і β -адреноблокаторів порівняно з плацебо в пацієнтів літнього віку. В групі некурців, які приймали препарат з групи β -адреноблокаторів, спостерігали зменшення кількості інсультів та коронарних подій. Але в багатьох випадках для контролю рівня АТ застосовували кілька антигіпертензивних засобів. У дослідженні STOP-Hypertension (1991) оцінювали ефективність β -адреноблокаторів атенололу в дозі 50 мг, метопрололу 100 мг або піндололу 5 мг, а також діуретиків порівняно з плацебо в літніх пацієнтів з АГ. Це дослідження припинили передчасно через сприятливі ефекти активного лікування, у тому числі з огляду на фармако-економічні критерії.

Загалом, місце β -адреноблокаторів серед антигіпертензивних засобів вибору, які мають доведену здатність запобігати ускладненням АГ, у тому числі інсультам, не викликає сумніву. Спектр лікування цими препаратами пацієнтів з АГ різних вікових груп широкий, особливо щодо селективних β_1 -адреноблокаторів. З цієї групи ліків в Україні найчастіше призначають метопролол. Зокрема, його генерична форма **Егілок** (*Egis, Угорщина*) використовується у дозуваннях 25, 50 і 100 мг, що зручно як для добору дози, так і для підтримуючої терапії. Наголосимо, що застосування форм цього препарату з більшим дозуванням (50 і 100 мг) вигідне з фармако-економічної точки зору, оскільки дозволяє істотно зменшити витрати на лікування.

У численних дослідженнях, проведених останнім часом, оцінювали прогностичний ефект нових груп антигіпертензивних засобів, передусім антагоністів кальцію (АК) та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ). У деяких з них довели здатність АК та ІАПФ зменшувати імовірність

інсульту. Зокрема, у хворих літнього віку, яких лікували пролонгованою формою ніфедипіну, ризик інсульту зменшився в 2,3 разу порівняно з плацебо (дослідження STONE, 1996). На фоні тривалого застосування нітрендипіну у пацієнтів з ізольованою систолічною АГ імовірність інсульту зменшилася на 42% (Syst-Eur, 1997). Дослідження HOT (1998) довело доцільність та безпечність агресивного зниження АТ до цільових показників шляхом тривалого добору антигіпертензивних засобів та їх поєднань, у тому числі з огляду на профілактику інсульту. Антигіпертензивна терапія у цьому дослідженні базувалася на препараті з групи дигідропіридинових АК, до якого за необхідності додавали ІАПФ, β -адреноблокатори і діуретики.

Результати контрольованих досліджень свідчать, що ефект профілактики інсульту на фоні адекватного лікування АГ значно вагоміший, ніж можливості запобігання інфаркту міокарда. Наприклад, у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні STOP-Hypertension (1991) оцінювали ефективність антигіпертензивної терапії у пацієнтів віком 70-84 роки. Антигіпертензивна терапія, яка базувалася на препаратах з груп β -адреноблокаторів і діуретиків, забезпечила високодостовірне зниження ймовірності серцево-судинних ускладнень АГ, інсульту та загальної смертності. Але ризик інсульту зменшився на 47%, тоді як інфаркту міокарда – лише на 13%. На відміну від ефекту запобігання інсульту, який визначається насамперед ступенем стійкого зниження АТ, ступінь зменшення ризику інфаркту міокарда у пацієнтів з АГ більше залежить від специфічних властивостей антигіпертензивних засобів. З огляду на це, у другій половині 90-х років у кількох дослідженнях перевіряли гіпотезу про можливі переваги ІАПФ, а також АК у плані кардіо- і вазопротекторних ефектів цих груп препаратів, які не мають негативного впливу на метаболічні фактори ризику серцево-судинних захворювань.

Утім, до цього часу немає переконливих свідчень того, що вазопротекторна й антиатеросклеротична дія ІАПФ і АК здатна забезпечити більш вагоме зменшення ймовірності виникнення інсульту та інших ускладнень АГ порівняно з діуретиками і β -адреноблокаторами. У жодному з проведених досліджень «нові» групи препаратів (ІАПФ, АК) не мали переваг порівняно з «традиційними» (діуретики, β -адреноблокатори) за впливом на «жорсткі» кінцеві точки: смертність, смертність від СЦСЗ, частоту інфаркту міокарда та інсульту (табл. 3). Навіть у пацієнтів літнього і старечого віку (до 84 років) представники цих чотирьох груп антигіпертензивних засобів виявили подібну здатність запобігати серцево-судинним ускладненням систоло-діастолічної АГ у віці до 84 років (STOP-Hypertension 2, 1999). Основним чинником зменшення ризику ускладнень у цьому дослідженні виявилось знижен-

Таблиця 3

Результати за первинними серцево-судинними кінцевими точками досліджень, в яких порівнювали «нові» з «традиційними» засобами лікування АГ (адаптовано за ESH, 2001)

Акронім дослідження	Кількість пацієнтів	Вік	Препарат ¹	RR і 95% довірчі інтервали
CAPP (1999)	10 985	25-66	Каптоприл	1,05 (0,90-1,22)
STOP-2 (1999)	6 614	70-84	АК/ІАПФ	0,99 (0,84-1,16)
ALLHAT (2000)	24 335	≥55	Доксазозин	1,03 (0,90-1,17)
NORDIL (2000)	10 948	50-74	Дилтіазем	1,00 (0,87-1,15)
INSIGHT (2000)	6 321	55-80	Ніфедипін ГТС	1,11 (0,90-1,36)
ELSA (2001)	2 255	45-75	Лацидипін	недостов ²

Примітка. ¹ Порівняно з діуретиками і/або β-адреноблокаторами. ² – Дані усної презентації; результати дослідження на момент написання статті не опубліковані.

ня рівня АТ. У дослідженнях NORDIL (2000), INSIGHT (2000) і ELSA (2001) препарати з груп діуретиків і β-адреноблокаторів не поступалися АК за впливом на «жорсткі» кінцеві точки, передусім загальну смертність і смертність від СЦСЗ. Таких відмінностей не було виявлено також у дослідженні CAPP (1998). Щоправда, на відміну від діуретиків і β-адреноблокаторів, застосування ІАПФ дозволяло поліпшити показники вуглеводного обміну і дещо зменшити ймовірність розвитку нового цукрового діабету. Водночас у дослідженні UKPDS (1998) не було виявлено достовірних відмінностей між впливом препаратів з груп β-адреноблокаторів та ІАПФ (у частини хворих – у поєднанні з діуретиками) у пацієнтів з цукровим діабетом II типу і АГ на загальну смертність, смертність від діабету, частоту випадків інфаркту міокарда, інсульту, прояви макро- і мікросудинних уражень, зміни альбумінурії та креатиніємії. Основним фактором запобігання ускладненням цукрового діабету і АГ в цьому дослідженні був адекватний контроль рівня АТ.

Фактори диференційованого вибору засобів лікування артеріальної гіпертензії

З огляду на зростання кількості доступних препаратів для зниження АТ, у клінічній практиці постійно виникає проблема вибору оптимальних антигіпертензивних медикаментів. Сучасні пероральні засоби лікування АГ з різних фармакологічних груп забезпечують зниження АТ принаймні на 10% у більшості пацієнтів з м'якою чи помірною АГ. Втім, реакція окремих пацієнтів на застосування тих чи інших ліків може відрізнятись, що зумовлено різними патогенетичними варіантами АГ, віком, расою, індивідуальними особливостями чутливості. На жаль, доступні методи дослідження не завжди дозволяють передбачити ефект різних антигіпертензивних засобів у зниженні АТ. Загалом, ефективність різних представників препаратів вибору для зниження АТ приблизно однакова. Проте, це не означає, що лікування конкретного пацієнта можна почати з будь-якого засобу, здатного знижувати АТ.

– Вибір оптимального першого антигіпертензивного засобу передусім здійснюється від супротивного, враховуючи протипоказання до тих чи інших препаратів та найбільш імовірні побічні ефекти (табл. 4).

– З віком реальний вибір антигіпертензивних медикаментів зменшується. Бажано, щоб обраний засіб не лише знижував рівень АТ, а й сприятливо впливав на перебіг супутніх захворювань, забезпечував зворотний розвиток уражень органів-мішеней та профілактику відповідних ускладнень АГ.

– Ще одним істотним критерієм добору антигіпертензивної терапії у повсякденній клінічній практиці є попередній досвід застосування засобів зниження АТ: дані про їх ефективність та переносимість, вплив на якість життя, «податливість» пацієнтів до тривалого лікування.

– Обов'язковою рисою оптимальних засобів лікування АГ з позицій доказової медицини є переконливі свідчення ефективності, отримані у відповідно організованих дослідженнях.

– У складній економічній ситуації, за відсутності системи компенсації пацієнтам витрат на придбання засобів лікування АГ, одним з найважливіших критеріїв вибору препаратів стало співвідношення вартості лікування та його очікуваної ефективності. Це, зокрема, є одним з визначальних факторів широкого застосування генеричних лікарських засобів.

– Ще одним критерієм вибору оптимальних засобів зниження АТ можуть стати поліпшені фармакокінетичні властивості багатьох нових представників фармакологічних груп препаратів вибору.

У рекомендаціях Об'єднаного національного комітету США (JNC-VI, 1997) еталонними засобами початку лікування неускладненої АГ названі діуретики і β-адреноблокатори. Не можна не відзначити прагматизм експертів, які створювали американські рекомендації: ці дві групи препаратів не лише найкраще випробувані, а й відзначаються загалом найменшою вартістю. У рекомендаціях експертів ВООЗ/МТГ (1999) визначений ширший перелік антигіпертензивних засобів вибору: діуретики, β-блокатори, ІАПФ, АК, антагоністи рецепторів ангіотензину II і α-блокатори.

Таблиця 4

Принципи вибору засобів медикаментозного лікування АГ (ВООЗ/МТГ, 1999)

Клас препаратів	Обов'язкові показання	Можливі показання	Обов'язкові протипоказання	Можливі протипоказання
Дуретики	Серцева недостатність Літній вік Систолічна гіпертензія	Цукровий діабет	Подагра	Дисліпідемія Статево активні чоловіки
β-блокатори	Стенокардія Після інфаркту міокарда Тахіаритмії	Серцева недостатність Ваїтність Цукровий діабет	Астма і хрончні обструктивні захворювання легень Серцеві блокади	Дисліпідемія Атлети та фізично активні пацієнти Захворювання периферичних судин
ІАПФ	Серцева недостатність Дисфункція лівого шлуночка Після інфаркту міокарда		Ваїтність Гіперкаліємія Двосторонній стеноз ниркових артерій	
АК	Стенокардія Літній вік Систолічна гіпертензія	Захворювання периферичних судин	Серцеві блокади (верапаміл і дилтіазем)	Застійна серцева недостатність (верапаміл і дилтіазем)
α-блокатори	Гіпертрофія передміхурової залози	Непереносимість глюкози Дисліпідемія		Ортостатична гіпотензія
Антагоністи ангіотензину II	Кашель, спричинений ІАПФ	Серцева недостатність	Ваїтність Двосторонній стеноз ниркових артерій Гіперкаліємія	

Підсумки

Профілактика інсульту та інших мозкових ускладнень АГ є одним з найважливіших завдань антигіпертензивної терапії. Стійке підвищення рівня АТ належить до факторів ризику інсульту, які добре піддаються модифікації. Впровадження елементів індивідуалізованої та популяційної стратегії профілактики серцево- і церебросудинних захворювань дозволило протягом останніх десятиліть істотно зменшити частоту виникнення інсультів у розвинених країнах. Найбільш ефективний шлях первинної профілактики інсульту в пацієнтів з АГ – поступове та стійке досягнення цільових рівнів АТ та уникнення різкого підвищення рівня АТ у найбільш небезпечні ранкові години. З огляду на це ефективними можуть бути різні представники фармакологічних груп препаратів вибору. Дані доказової медицини свідчать про подібну ефективність «старих» (діуретиків і β-адреноблокаторів) і «нових» (антагоністів кальцію та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту) антигіпертензивних засобів щодо запобігання мозковим ускладненням АГ. Селективні β-адреноблокатори, у тому числі метопролол (егілок), залишаються одними з найбільш поширених класів антигіпертензивних засобів з переконливими доказами

ефективності в лікуванні АГ і первинній профілактиці інсульту.

Рекомендована література

- Артеріальна гіпертонія: сучасні діагностичні та лікувальні підходи. – 3-є вид., доповн. і переробл. // За ред. В.О. Боброва. – Львів: «Медицина світу», 1998. – 96 с.
- Виленский Б.С. Инсульт. – СПб: Медицинское информационное агентство, 1995. – 288 с.
- Ольбинская Л.И. Лечение артериальной гипертензии и профилактика инсульта // Инсульт. – 2001. – № 2. – С. 45-47.
- Передерий В.Г., Швец Н.И., Безюк Н.Н. Первичная профилактика ишемического инсульта. Современные подходы к профилактике первого инсульта // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 2. – С. 5-14.
- Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 1999. – 51 с.
- Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия: Практическое руководство // Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2001. – 528 с.
- Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія 2001. – К.: Морион, 2001. – 176 с.
- Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension – 1999. – Vol. 17. – P. 151-83.
- Kaplan N.M. Clinical hypertension. – 7th ed. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. – 638 p.

Надійшла 04.03.2002 р.