

## РОЛЬ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Махкамова Н.У., Ходжаев А.И., Ходжаев А.А., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Сарманов Ф.А.  
Республиканский специализированный центр кардиологии, Ташкент

Артериальная гипертония (АГ) остается одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к поражению органов-мишеней и высокой сердечно-сосудистой смертности. По данным некоторых источников, в западных странах АГ страдает 15-20 %, в США — 30,3 % взрослого населения [10]. В ходе выполнения российской научно-практической программы “АРГУС” установлено повышение АД у лиц старше 55 лет более чем в 70 % наблюдений [2]. В литературе утвердилось мнение, что наиболее жизнеопасными являются цереброваскулярные осложнения АГ (ЦВО), среди которых различают острые (церебральный инсульт, транзиторная ишемическая атака, острая гипертоническая энцефалопатия) и хронические формы (начальные проявления неполноценности кровоснабжения мозга, дисциркуляторная энцефалопатия). При этом необходимо отметить, что большинство исследований, включая многоцентровые, посвящены острым ЦВО. Хронические ЦВО освещены значительно беднее и содержат много нерешенных и спорных аспектов. В частности, в МКБ — X нет нозологии “дисциркуляторная энцефалопатия”, но есть “гипертензивная энцефалопатия” и “атеросклеротическая энцефалопатия”. В русскоязычной литературе [3,5,6,] сочетание гипертонической энцефалопатии с признаками атеросклероза сосудов головного мозга обозначается как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Неоднозначны и результаты исследований, посвященных применению гипотензивных препаратов у больных ДЭ. Так, данные о влиянии антигипертензивной терапии на перфузию головного мозга, нервно-психические функции носят противоречивый характер [1,7]. Существует опасение, что снижение артериального давления при антигипертензивной терапии может способствовать ухудшению кровотока в бассейне измененных сосудов и нарастанию ишемии головного мозга. Много спорного и в выборе гипотензивных средств для лечения хронических ЦВО. В более ранних исследованиях приводятся результаты использования диуретиков, а затем бета-адреноблокаторов. Позже стали изучаться антагонисты кальция (АК) и ингибиторы АПФ. Не умаляя достоинства подобных исследований, можно отметить, что нынешняя доктрина терапии АГ является многокомпонентной. В связи с этим актуальной является разработка комбинаций антигипертензивной терапии, способствующей достижению целевого уровня АД, при котором угроза риска прогрессирования цереброваскулярных осложнений будет сведена к минимуму [4,9,11].

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования явилась оценка динамики цереброваскулярных осложнений у больных АГ на фоне различных вариантов сочетанной гипотензивной терапии.

### Материал и методы

Обследовали 180 больных АГ с признаками ДЭ в возрасте от 25 до 74 лет. Из них было: мужчин 121 (67,2 %), женщин — 59 (32,7 %). Для сравнительного анализа больные по возрасту были разделены на 3 группы (гр.): 25-44 лет (I гр.) — 37 (20,6 %) больных; 45-59 лет (II гр.) — 110 лиц (61,1 %); и в возрасте от 60 до 74 лет (III гр.) — 33 пациента (18,3 %). Диагноз и степень АГ устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ МОАГ (2003 г.). В частности, изучались показатели электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и суточного мониторирования АД (СМАД). У 40 пациентов (22,2 %) выявлена АГ I степени, у 66 (36,7%) — II степени, и у 74 больных (41,1%) — III степени.

Для диагностики ДЭ и изучения эффективности лечения использовали клинические, а также нейрофизиологические исследования: эхоэнцефалоскопия (ЭхоЭС), реоэнцефалография (РЕГ), электроэнцефалография (ЭЭГ). При необходимости проводилась КТ или МРТ головного мозга. В исследование не включали больных с хронической сердечной недостаточностью выше II класса, со стенокардией напряжения с III и IV функциональным классом, мерцательной аритмией, сахарным диабетом, а также перенесших церебральный инсульт.

Все больные в качестве базисной терапии принимали бета-блокатор бисопролол (в дозе 2,5-5 мг/сут.) и диуретик индапамид (Индап в дозе 2,5 мг/сут.). Далее по дополнительно принимаемым гипотензивным препаратам пациентов разделили на 4 группы: I группа больных получала эпросартан (Теветен), 600 мг/сут. (n=45); II группа — моксонидин (Физиотенз), 4 мг/сут. (n=45); III группа — амлодипин, 10 мг/сут. (n=52); IV группа — нифедипин пролонгированного действия (Нифекард XL), 30 мг/сут (n=38). Длительность гипотензивного лечения составляла 3 месяца. В качестве нейротропной терапии все больные получали актовегин (в инъекциях по 5 мл внутривенно № 10, затем в таблетках по 200 мг 2 раза в сутки) в течение 1 месяца. Процентные соотношения по возрасту, полу и выраженности ДЭ были близкими друг к другу во всех четырех группах.

Полученные данные обработаны методами вариационной (с вычислением t-критерия Стьюдента)

и непараметрической ( $\chi^2$ ) статистики в целом по контингенту, сравнительно по группам лечения, по полу и возрасту.

### Результаты и обсуждение

Из числа обследованных нами больных АГ, дисциркуляторная энцефалопатия I стадии была установлена у 75 (41,6 %), дисциркуляторная энцефалопатия II стадии — у 68 (37,8%) и дисциркуляторная энцефалопатия III стадии — у 37 (20,5 %) пациентов.

Исходно проведенное СМАД у пациентов с ЦВО зарегистрировало статистически значимые более высокие показатели среднедневного и средненочного САД ( $170,4 \pm 17,0$  и  $154,5 \pm 16,2$ ) и ДАД ( $101,4 \pm 8,40$  и  $95,7 \pm 9,5$ ), а также индексов времени повышенного дневного САД ( $87,6 \pm 11,3$  %), ДАД ( $84,2 \pm 14,7$  %) и ночного САД ( $78,3 \pm 19,6$  %) и ДАД ( $75,4 \pm 21,71$  %). У этой категории пациентов отмечались повышенные показатели вариабельности АД, преимущественно в дневное время ( $18,4$  мм рт. ст.). У 144 (80%) пациентов с развившимися осложнениями наблюдалось исходное нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного ночного снижения АД. Наиболее часто пациенты жаловались на головную боль (95,6 %), головокружение (81,1 %), нарушение сна (61,1 %), шум в ушах (52,2 %). Кроме этого, 48,9 % пациентов отмечали фотопсии, 37,8 % — снижение умственной работоспособности, 36,7 % — эмоциональную лабильность и 32,2 % больных — ухудшение памяти.

При объективном исследовании неврологического статуса наиболее часто выявлялась патология со стороны VII (86,1%) и/или XII пары ЧМН. Определенные трудности возникали при оценке функции обонятельного и зрительного нервов из-за частых риносинуситов и возрастных изменений зрительного аппарата. Так, если снижение остроты зрения было выявлено менее чем у половины больных, то изменения со стороны глазного дна (признаки ангиопатии и/или ангиосклероза) — более чем у 60% больных. Более чем у половины больных отмечалась различной степени выраженности инъеция сосудов склер, нередко сочетающаяся со снижением конъюнктивального и, с меньшей частотой, корнеального рефлексов с одной стороны, что свидетельствовало о вовлечении тройничного нерва. Патология со стороны глазодвигательных нервов была установлена у 13,2 % обследованных.

В наших более ранних исследованиях [8] было показано, что специальных исследований требуют выявление кохлео-вестибулярных нарушений. Так, снижение слуха в наших исследованиях, по данным теста “шёпотная речь”, выявлялось лишь у 10-15 % обследованных, спонтанный нистагм определялся с ещё меньшей частотой. В то же время аудиометрические и калориметрические исследования позволи-

ли выявить патологию VIII пары ЧМН почти у 1/3 больных АГ.

Посистемный анализ неврологической симптоматики показал, что достоверно часто у больных АГ с ДЭ отмечается дисфункция деятельности пирамидной системы. Об этом свидетельствовал тот факт, что сухожильная анизорефлексия и рефлексы орального автоматизма, выявленные у 68,9 % обследованных, сочетались с парезом VII и/или XII пары ЧМН. Для сравнения отметим, что неточность при выполнении координаторных проб выявлялась у 41,7 % больных. Еще реже встречались признаки нарушения чувствительной сферы и функции тазовых органов. В то же время психовегетативная симптоматика выявлялась у 94,4 % обследованных.

Частота встречаемости и степень выраженности очаговых неврологических симптомов зависела от стадии ДЭ. Так, для больных ДЭ I стадии была характерна легкая, рассеянная микросимптоматика сочетающаяся в большей части с психовегетативными расстройствами.

При ДЭ II стадии очаговые симптомы становились более отчетливыми и, в отличие от ДЭ I стадии, их динамика не была связана с уровнем АД. Для больных с ДЭ III стадии было характерно формирование не только очерченного пирамидного синдрома, но и дискоординаторного и/или паркинсонического. У большинства больных этой клинической категории выявлялись выраженные когнитивные нарушения, а у сравнительно меньшего количества больных — и псевдобульбарная симптоматика.

Неврологический дефицит, спровоцированный несоответствием метаболических потребностей головного мозга и их гемодинамическим обеспечением, требовал проведения нейрофизиологических исследований, способных пролить свет на вопросы причинно-следственных взаимоотношений.

Так, регистрация СМАД и РЭГ позволила верифицировать как тенденцию вазоспастического процесса иметь системный характер, так и его “церебральный” компонент.

Визуальный анализ реоэнцефалограмм выявил повышение тонуса артерий головного мозга у подавляющего числа обследованных (94,4 % лиц; лишь в 5,6 % случаев у больных была зарегистрирована нормальная реоэнцефалограмма). Гипертонический тип РЭГ был классифицирован на следующие подтипы: дистонический (нетотальный) — 5,6 %, лёгкий — 20,6 %, умеренный — 35,5 % и выраженный — 32,8 %.

Следует отметить, что по мере увеличения возрастного ценза форма реоволны претерпевала некоторые качественные изменения. Так, её вершина, становясь бедной в плане выраженности составных частей, теряла амплитуду, всё более уступая место округлённым очертаниям, что согласуется и со стороны геронтологических позиций.

Нарушения в приносящем звене кровотока соответственно сопровождались венозной дисциркуляцией, которая возрастала по частоте встречаемости пропорционально градации дисгемии в артериальном русле: затруднения венозного оттока (ЗВО) из полос-ти черепа в целом выявились у 2/3 больных.

Количественный подсчёт показателей РЭГ полностью подтвердил данные визуального анализа и верную направленность клинических суждений.

Так, реографический индекс (РИ), равный по усреднённому расчёту  $0,68 \pm 0,03$  условной единицы (у.е.), наглядно свидетельствовал о резком снижении пульсового кровенаполнения сосудов головного мозга (ПКН, при норме 1,0 у.е.).

Такое предположение подкреплялось и вычислением дикротического индекса (ДИ), подъём которого достигал  $140,3 \pm 3,25$  % (при нормативных значениях до 70 %;  $p < 0,05$ ), свидетельствуя о значительном сопротивлении кровотоку. Дефицит кровоснабжения усугублялся и показателем разницы сторон: коэффициент межполушарной асимметрии возрос до 20-процентной отметки, что в комплексе ставит под сомнение полноценное гемодинамическое обеспечение слаженности двухсторонних эфферентных влияний, в известной степени относящееся и к проявлениям гемисимптоматики.

Дисбаланс притока и оттока вызвал патогенетически ожидаемые изменения и в ликворообращении — различной степени выраженности повышение внутричерепного давления, что, по данным ЭхоЭС, было выявлено у 55,6 % больных ГБ.

Подобное состояние гемо- и ликвородинамики не могло не отразиться на функциональной активности головного мозга. По данным ЭЭГ, изменения биоэлектрической активности (БЭА) носили преимущественно общемозговой характер, являясь логическим следствием диффузного поражения сосудистой системы главного “органа-мишени” АГ и аналогично варьировали в пределах от лёгкой до выраженной степени. Они были зарегистрированы у 94,4 % лиц, страдающих повышением артериального давления, редко уступая место очаговым нарушениям (5,6 %).

Проведённые нейровизуальные (ЯМР, КТ) исследования позволили выявить прижизненные морфологические изменения в головном мозге больных АГ, обуславливающие клинические проявления ЦВО. Наши данные подтвердили литературные сведения о том, что наиболее ранними и часто развивающимися структурными изменениями являются расширение желудочковой системы и расположенные перивентрикулярно множественные ишемические очажки, именуемые как “картина сосудистой энцефалопатии” [1]. Причём со временем, наряду с прогрессированием АГ, эти изменения могут приобрести более выраженный характер. Вместе с тем следует отметить, что на этот морфологический процесс влияет не толь-

ко стадия ГБ и степень выраженности АГ, но и возраст. Так, у больных старших возрастных групп появляются признаки старческих изменений, в частности — атрофической гидроцефалии, атрофии коры и др.

Обобщая изменения нейрофизиологических показателей в целом, следует отметить параллелизм исходной степени выраженности параклинических маркеров с тяжестью клинического статуса и возраста больных АГ с ЦВЗ.

Сравнительный анализ динамики общего клинического и нервно-психического статуса больных АГ с ДЭ на фоне различных вариантов трехмесячной антигипертензивной терапии выявил некоторые их отличительные особенности. Так, в I лечебной группе, т. е. при сочетанной терапии эпросартаном, на первой неделе лечения достигалось достоверное снижение АД на 12 % (от исходного уровня). К концу курса 3-месячной терапии достигнуто целевое снижение АД у большинства больных. При этом более оптимальное значение АД было достигнуто в лучшей степени во II и III возрастных группах ( $p < 0,05$ ). В особенности это касается преобладания изолированной систолической гипертензии.

Со стороны субъективной неврологической симптоматики отмечались значительные сдвиги: уменьшение интенсивности или полной редукции цефалгии почти у 70 % больных, головокружения и нарушений сна — у 2/3 больных, шума в ушах и фотопсии — у половины пациентов; каждый четвёртый больной отмечал улучшение памяти и уменьшение раздражительности ( $p < 0,03$ ).

Из числа объективных неврологических симптомов полностью регрессировали признаки выраженной инъекции сосудов склер, снижения конъюнктивального и корнеального рефлексов. У большинства больных наблюдалось снижение степени выраженности сухожильных рефлексов и патологических рефлексов орального автоматизма. Более чем у одной трети больных отмечена положительная динамика в психовегетативном статусе и при выполнении координаторных проб. Отмеченные позитивные изменения наблюдались, в основном, у больных с ДЭ I стадии и меньше — у больных ДЭ II стадии. Наши данные согласуются с результатами других исследователей [5], выявивших положительное влияние антагонистов АТ1 рецепторов ангиотензина II на цереброваскулярные осложнения АГ.

Во II лечебной группе — с включением моксонидина — антигипертензивная эффективность оказалась примерно одинаковой во всех трех возрастных группах. У большинства больных снижение АД на 10 % от исходного наступало на 2–3-и сутки, а ко 2-й неделе были достигнуты оптимальные и стабильные значения АД, лишь у двух больных была необходимость в увеличении дозы моксонидина до 6 мг/сут. Регресс субъективной неврологической симптомати-

ки в целом по группе отмечался у 90,6 % больных ( $p < 0,005$ ). В частности, уменьшение интенсивности или редукция цефалгии произошла у 67,8 % больных, головокружения — у 75, шума в ушах — у 79,4 %. Налаживание сна отметили 80 %, улучшение памяти — 73,9 % пациентов. Жалобы по поводу фотопсий регрессировали в 67,8 % наблюдений, а эмоциональной лабильности — в 78,9 %.

Существенная динамика объективной неврологической симптоматики также наблюдалась, в основном, у больных с ДЭ I стадии. Однако нарушения в психовегетативной сфере были регрессированы более чем у двух третей больных ( $p < 0,01$ ). Эпизоды диэнцефальных кризов и панических атак не повторялись. Причём, это касалось больных не только с ДЭ I стадии, но и с ДЭ II стадии и, частично — с ДЭ III стадии. Такая позитивная динамика вегетососудистой симптоматики подтверждает механизм реализации эффекта моксонидина через лимбико-ретикулярный комплекс.

Результаты в III и IV лечебных группах с применением амлодипина и нифедипина продленного действия (Нифекард XL) были близкими. В обеих группах отмечалась положительная динамика уровня АД с достижением целевых значений АД в 91,6 % случаев ( $p < 0,05$ ). У подавляющего большинства больных регрессировали субъективные симптомы. Так, уменьшение интенсивности или редукции цефалгии отмечалось у 93,2 %, шума в ушах — у 88,9 % и головокружений — у 85 % больных. Прекращение фотопсий отметили 87,8 %, бессонницы — 84,4 % пролеченных. Эмоциональная лабильность устранилась в 76,6 %, а улучшение памяти произошло в 75 % случаев.

Что касается объективной симптоматики, то ее положительная динамика происходила, прежде всего, в пирамидной сфере: обратное развитие признаков центрального пареза двигательных черепно-мозговых нервов, устранение сухожильной анизорефлексии и умеренных признаков симптомов орального автоматизма у больных с ДЭ I и ДЭ II стадий. Кроме того, отмечена положительная динамика дискоординаторных и когнитивных расстройств, в том числе у больных с ДЭ III стадии. Следует подчеркнуть, что, в отличие от других препаратов, под воздействием АК происходило значительное уменьшение депрессивных явлений. Такой факт подтверждают литературные сведения [11] о том, что АК являются нормотимическими (т. е. гармонизирующими настроение) средствами. Данное обстоятельство открывает широкие просторы для применения АК у больных АД, так как колебания уровня АД зачастую связаны с лабильностью нервно-психической сферы.

Анализ динамики нейрофизиологических показателей подтвердил высокую эффективность примененных гипотензивных средств. В частности, качественные и количественные данные РЭГ свидетельс-

твовали о значительном улучшении мозгового кровотока. Так, индикатор повышения сосудистого тонуса ДИ снизился до  $93,8 \pm 3,34$  % (против исходных  $140,3 \pm 3,25$ ), пульсовое кровенаполнение церебральных артерий, по данным РИ, возросло до  $0,83 \pm 0,27$  у.е. (против  $0,68 \pm 0,03$  в исходном состоянии,  $p < 0,05$  для всех значений). Иными словами, в основе увеличения ПКН находится снижение тонуса сосудов. При этом эпросартан оказывал преимущественное влияние на признаки выраженного повышения тонуса артериальных сосудов мозга и частично — на умеренные. В то же время под влиянием моксонидина регрессировали как выраженные, так и умеренные признаки, что, по-видимому, объясняется его центральным вегетостабилизирующим действием. Антагонисты кальция в меньшей степени, чем эпросартан и моксонидин, оказывали воздействие на сосудистый тонус, в то же время именно в этих группах больных (как было указано выше) достигался наибольший регресс органической неврологической симптоматики. В этой связи следует полагать, что позитивные изменения в деятельности ЦНС связаны не только с возрастанием уровня мозгового кровотока, но и с улучшением метаболических процессов. Вместе с тем показатели ЗВО имели лучшие характеристики под влиянием моксонидина и эпросартана, нежели под влиянием АК.

Соответственно, признаки повышенного ВЧД снижались быстрее и у большего количества больных в группе лечения моксонидином и эпросартаном, нежели при применении антагонистов кальция ( $p < 0,05$ ).

Своеобразной выглядела динамика и ЭЭГ показателей, которая была более полноценной под влиянием антагонистов кальция, что связано с нейропротективными свойствами этих препаратов. Что касается анализа нейрофизиологической динамики в возрастном разрезе, то она соответствовала динамике клинических показателей. Улучшение церебрального кровотока и функциональной активности головного мозга с большей частотой наблюдалось у лиц молодого и среднего возраста, чем у пожилых ( $p < 0,03$ ).

Следует отметить большую значимость в улучшении клинко-нейрофизиологических показателей и базисных препаратов. Ранее при изучении нами индапамида (Индапа) в режиме монотерапии было показано его существенное влияние на состояние внутричерепного давления, а бета-блокаторов — на мозговой кровоток. Аналогичные данные были получены и другими исследователями [12].

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно сделать заключение, что гипотензивные препараты в целом оказывают благоприятное влияние на ЦВО. Причем, различные варианты

комбинированной гипотензивной терапии оказывают преимущественное влияние на те или иные функции ЦНС, что необходимо учитывать при определении тактики лечения больных АГ с ДЭ. В частности, эпросартан предпочтительно назначать больным старших возрастных групп при изолированной систолической АГ, наличии выраженных РЭГ признаков нарушения мозгового кровотока.

Моксонидин рекомендуется больным АГ всех возрастных групп, особенно с выраженной вегетативной дисфункцией, вариабельностью АД.

Амлодипин или нифедипин пролонгированного действия также рекомендуется включать в комплекс

антигипертензивной терапии больным всех возрастных групп и, особенно, при признаках прогрессирования ДЭ. Амлодипин также может быть использован у больных с клинко-нейрофизиологическими признаками диффузного цереброангиоспазма и/или цефалгического синдрома.

Обязательным условием следует считать использование данных препаратов в комбинации с базисными гипотензивными средствами: бета-адреноблокаторами и диуретиками, особенно с индапамидом (Индапом). Последний снижает внутричерепное давление, которое отмечается у большинства больных АГ с ЦВО.

### Литература

1. Ефимова И.Ю., Астапина И.А., Колодина М.В. Церебральная микроциркуляция и структурные изменения головного мозга при эссенциальной гипертензии // Клиническая медицина. 2004., № 12, с. 12-15.
2. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Слижкова Л. А. и др. Первые результаты научно-практической российской программы АРГУС // Кардиология. 2000, № 40(12), с. 68-72.
3. Курбанов Р.Д. Руководство по кардиологии. Ташкент, 2007, глава 15, с. 392-417.
4. Ощепкова Е.В. Гипертензивная энцефалопатия: принципы профилактики и лечения // Consilium medicum. 2004, №4, с. 45-46.
5. Скворцова В.И., Соколов К.В., Шамалов М.А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения (обзор) // Ж. неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2006, №11, с. 60-61.
6. Сорокоумов В.А., Тимофеева А.А., Богатенкова Ю.Д. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с высоким риском нарушений мозгового кровообращения // Артериальная гипертензия. 2003, том 9, №5.
7. Толпыгина С. Н., Ощепкова Е.В., Варакин Ю.Я. Мозговой кровоток при артериальной гипертензии // Кардиология, 2001, №2, с. 71-76.
8. Хакимов А.М., Ходжаев А.И., Ахунджанов Н.О. Состояние вестибулярной функции у больных с доинсультными формами цереброваскулярных расстройств на фоне АГ // Ж. отоларингологии и логопатологии, 2002, №3, с. 63.
9. Blann A. D., Nadar S., Lip GYH. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension // Hypertension, 2003; 42; 1-7.
10. Fields L. E., Burt V. L., Cutler J. A. et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide // Hypertension. 2004; 44(4): 398-404.
11. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K. et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials // BMJ 2003; 326: 1427.
12. Parati G., Valentini M. Prognostic relevance of blood pressure variability // Hypertension. 2006; 47: 137-138.

Поступила 13/07 – 2009