

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С I СТАДИЕЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Кириченко А.А., Токарева Т.А., Эбзеева Е.Ю.

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии, Москва

Увеличение продолжительности жизни в большинстве экономически развитых стран мира сопровождается относительным ростом частоты хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний мозга. Хронические цереброваскулярные заболевания, к которым относятся начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) и дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), с одной стороны, являются фактором риска развития инсульта, а с другой — причиной постепенного нарастания неврологических и психических расстройств [1, 2].

Термином «дисциркуляторная энцефалопатия» обозначается цереброваскулярная патология, развивающаяся при множественных очаговых или диффузных поражениях мозга. С учетом клинических проявлений различают три стадии ДЭ. Первая стадия ДЭ характеризуется рассеянной, легко выраженной симптоматикой поражения мозга: асимметрия носогубных складок, девиация языка, анизорефлексия и др. При этом, как и у больных с НПНКМ, часто отмечаются жалобы на головную боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти (не профессиональной) и работоспособности. Больные рассеянно, раздражительны, слезливы, настроение у них часто подавленное. Им трудно переключаться с одного вида деятельности на другой. Дифференцировать эту стадию ДЭ с НПНКМ позволяют наличие отдельных симптомов органического поражения мозга и стойкость субъективных нарушений, которые не проходят после отдыха [1-3].

Одной из основных причин, которые обуславливают возникновение и развитие ДЭ, является артериальная гипертензия (АГ). Артериальная гипертензия вызывает в артериях мозга повреждение эндотелия, пролиферацию интимы и меди, ведущие к уменьшению просвета и повышению реакции артерий на суживающие стимулы, увеличение отложения коллагена в адвентиции, ограничивающим их способность к расширению, образование микроатером, липогигантоз и фибриноидный некроз [3, 4].

Предупреждение дальнейшего повреждения мозга предполагает адекватный контроль артериальной гипертензии. При коррекции артериальной гипертензии у пациентов с ДЭ необходима известная осторожность, так как вследствие ремоделирования артериальной системы произошедшей под воздействием артериальной гипертензии, при снижении АД возмож-

но возникновение гипоперфузии мозга. Значительное снижение АД может привести к ухудшению когнитивных функций, усугублению неврологической симптоматики и к развитию церебрального инсульта [3, 5]. Изучение влияния антигипертензивной терапии на динамику клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии (хроническая ишемия мозга) является актуальной проблемой, требующей дальнейшего исследования.

Цель исследования: Оценить динамику цереброваскулярных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью и ДЭП на фоне антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Обследовали 35 больных с гипертонической болезнью и признаками дисциркуляторной энцефалопатии в возрасте 50-65 лет (средний возраст $56,94 \pm 4,56$). Согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (2004г.) у 13 пациентов (37,1%) выявлена гипертоническая болезнь 2 степени, у 22 пациентов (62,9%) — 3 степени. В среднем уровень систолического АД составил $163,9 \pm 13,1$ мм рт.ст., а диастолического — $102 \pm 8,82$ мм рт.ст. Никто из пациентов ранее адекватной антигипертензивной терапии не получал. По продолжительности заболевания пациенты распределились следующим образом: до 5 лет — 9 (25,7%), от 5 до 10 лет — 5 (14,3%), более 10 лет 21 (60%) человек.

В исследование не включали больных, перенесших инсульт, со стенозирующим атеросклерозом сонных и позвоночных артерий, сердечной недостаточностью IV функционального класса, постоянной мерцательной аритмией, сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом.

Клиническое обследование больных было направлено на выявление начальных признаков дисциркуляторной энцефалопатии и включало в себя расспрос (жалобы, анамнез), физикальные методы исследования, включая оценку неврологического статуса. В процессе обследования дополнительно использовались следующие методики: оценка «качества жизни» при помощи стандартизованного вопросника САН, вопросники Бека и Гамильтона для выявления тревоги и депрессии, шкала памяти Векслера, шкала деменции Матиса. Для оценки реакции и concentra-

Таблица 1

Динамика артериального давления

АД	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
САД мм рт.ст.	161,2± 13,1	146,85±12,9 *	139,75±9,0*	134,35± 7,8*
ДАД мм рт.ст.	100,81± 6,6	93,08± 8,8*	87,59±6,45*	83,43± 5,6*

Примечание: * - $p < 0,001$.

ции внимания использовали пробу «реакция на движущийся объект» и таблицы Шульте.

С целью достижения целевого уровня АД (ниже 140/90 мм рт.ст.) проводилась терапия иАПФ 20 мг/сутки (Берлиприл фирмы Берлин-Хеми Менарини). При отсутствии эффекта от монотерапии через 4 недели от начала лечения дополнительно назначали диуретик (гипотиазид 12,5-25 мг/сутки). При недостаточном эффекте от комбинированной гипотензивной терапии, дополнительно назначали антагонист кальция дигидропиридинового ряда (6 больных - 17,15%). Все пациенты получали антигипертензивную терапию в течение 6 месяцев.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы «БИОСТАТИСТИКА». Рассчитывали средние величины, их стандартные средние ошибки и доверительный 95% интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ) или по t-критерию Стьюдента. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исходно все пациенты предъявляли жалобы на головные боли, головокружения, снижение памяти, внимания и работоспособности.

Головную боль связывали с повышением АД 11 (31,4%) больных, с физическим перенапряжением — 17 (48,57%), со стрессом — 29 (82,86%). Выраженность головной боли по ВАШ составила 49%. Среди факторов провоцирующих головокружение 19 (54,3%) больных отметили повышение АД, 8 (22,8%) — физическое перенапряжение, 12 (34,3%) — эмоциональный стресс. Головокружение было несистемным и носило пароксизмальный характер.

Нарушения чувствительности в виде гиперестезии выявлены у 2,9% больных, асимметрия чувствительности отмечена у 8,57% пациентов. Гиперрефлексия была выявлена у 5 (14,3%) больных, гипорефлексия — у 10 (28,6%) человек, асимметрия рефлексов — у 12 (34,3%) пациентов. У 6 (17,1%) пациентов имела анизокория, вялость фотореакции и изменение полей зрения — у 6 (17,1%), нистагм у 2 (5,7%), сглаженность носогубной складки у 6 (17,1%), девиация языка у 10 (28,6%), затруднения при выполнении пальценосовой пробы отмечены у 29 (82,9%), нарушение равновесия в пробе Ромберга у 35 (100%).

Всем пациентам, наряду с общеклиническим обследованием, проводилось исследование психического статуса. В результате проведенного тестирования по стандартизованным шкалам на наличие тревоги и депрессии у 34 (97,1%) человек был выявлен повышенный уровень реактивной и личностной тревожности, у 24 (68,57%) квалифицированный как тревожное состояние. У 29 пациентов диагностировано наличие депрессии: у 16 (45,7%) больных мягкой и у 13 (37,1%) средней степени. Средний балл депрессии по шкале Бека составил 11,4 (результат от 0 до 3 баллов расценивается как отсутствие депрессии, 4-7 — легкая депрессия, 8-15 — средняя, 16 и больше — тяжелая).

Пациенты с тревожно-депрессивными расстройствами предъявляли жалобы на нарушение сна, слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности.

На этом фоне отмечались низкие показатели «качества жизни» по тесту САН: самочувствие — $3,84 \pm 0,52$ балла, активность — $4 \pm 1,18$ балла, настроение — $4,29 \pm 1,04$ балла.

Эквивалентный показатель памяти по шкале Векслера у пациентов с ГБ 2 и 3 степени составил $100,1 \pm 7,6$ и $101,1 \pm 12,18$ балла соответственно, что соответствует среднему уровню. Отмечено снижение кратковременной памяти и концентрации внимания, что подтверждалось данными информационно-нагрузочных проб. При проведении ИНП пациентам с ГБ 2 и 3 степени коэффициент информационной переработки исходно составил $49,62 \pm 1,9$ и $48,83 \pm 1,3\%$ соответственно ($50\% > \text{КИП} > 45\%$ — оценивается как средний, $> 50\%$ высокий, $< 45\%$ — низкий).

На фоне проводимой антигипертензивной терапии в течение 6 месяцев наблюдалась постепенная нормализация АД (табл. 1). Через 1, 3 и 6 месяцев лечения уровень САД и ДАД достоверно снизился ($p < 0,001$). Снижение АД до «целевого уровня» у пациентов с ГБ 2 и 3 степени было достигнуто через 1 месяц терапии у 6 (17,14%) и 2 (5,72%) больных, через 3 месяца лечения — у 9 (25,72%) и 6 (17,14%) человек, а к концу наблюдения — у 10 (28,57%) и 13 (37,1%) пациентов соответственно. Таким образом, «целевого уровня АД» в течение 6 месяцев удалось достигнуть у 23 (65,7%) пациентов. У остальных пациентов к 6-му месяцу терапии САД составляло $143 \pm 8,3$, ДАД — $91 \pm 6,1$ мм рт. ст.

На фоне проводимой терапии существенно уменьшилась частота и выраженность головных болей. К концу 1 месяца лечения частота возникнове-

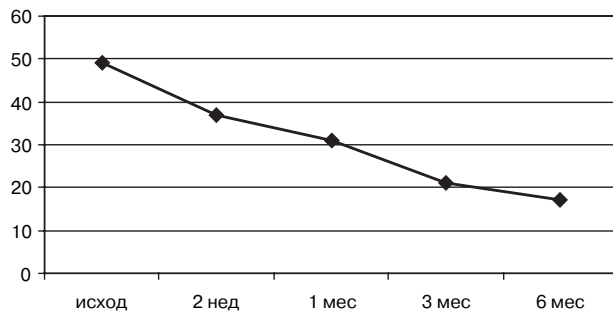


Рис. 1. Динамика выраженности головной боли и дискомфорта по ВАШ.

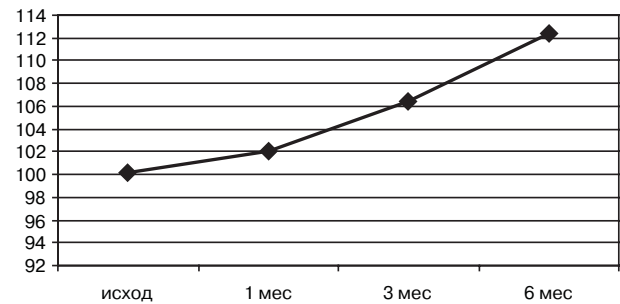


Рис. 2. Динамика эквивалентного показателя памяти по шкале Векслера.

ния головной боли уменьшилась у 15 (42,85%) человек. Жалобы на частые головные боли после первого месяца лечения жалобы сохранялись у 20 (57,1%) пациентов. Через 6 месяцев терапии частые головные боли беспокоили только 7 (20%) пациентов, у 2 (5,7%) полностью отсутствовали, а 26 (74,3%) человек отметили редкие головные боли. Интенсивность сохранившихся головных болей согласно ВАШ к концу 1 и 6 месяцев лечения уменьшилась на 9% и 18% соответственно. Суммарная же оценка по ВАШ частоты, выраженности головных болей и дискомфорта продемонстрировала существенное улучшение (рис. 1). К 6 месяцу наблюдения выраженность боли уменьшилась в 2,9 раза, снизившись до 16,90,57 ($p < 0,01$).

Жалобы на частое головокружение к концу 1 месяца наблюдения предъявляли 16 (45,7%) пациентов, редкое головокружение беспокоило 18 (51,4%) больных, у 1 (2,8%) прекратилось. Через 6 месяцев лечения частое головокружение беспокоило 2 (5,7%) больных, редкое — 24 (68,6%) и у 9 (25,7%) — отсутствовало.

Несмотря на улучшение самочувствия больных, при обследовании на фоне проводимой антигипертензивной терапии через 3 и 6 месяцев наблюдения динамики со стороны нарушения чувствительности, живости и симметричности рефлексов, глазных симптомов, сглаженности носогубной складки, девиации языка, затруднения при выполнении пальценосовой пробы, устойчивости в пробе Ромберга — не выявлено.

Улучшение самочувствия сопровождалось благоприятным изменением психического статуса.

Количество больных с симптомами тревоги к концу 6 месяцев наблюдения уменьшилось с 34 (97,1%) до 23 (65,72%). Тревожное состояние, диагностированное исходно у 24 (68,6%) пациентов, после 1, 3 и 6 месяцев терапии выявлялось у 21 (60%), 19 (54,29%) и 11 (31,43%) больных соответственно. На фоне терапии, сократилось количество больных с депрессией с 29 (82,9%) до 26 (74,3%), а также уменьшилась ее выраженность: число случаев депрессии средней тяжести

снизилось с 13 (37,1%) до 8 (22,9%). Динамика тревожно депрессивных расстройств практически не отличалась в подгруппах пациентов с достигнутым и недостижимым «целевым уровнем» АД.

Улучшение физического и психического состояния пациентов на фоне проводимого лечения подтверждается достоверным повышением показателей САН, что свидетельствует об улучшении их «качества жизни». К концу 6 месяца терапии показатели самочувствия составили 4,53±0,56 баллов, активности — 4,59±0,99 баллов, а настроения — 5,1±0,76 баллов. Различия с исходными показателями по всем трем шкалам статистически достоверно ($p < 0,001$).

Достоверное увеличение эквивалентного показателя памяти по шкале Векслера после 6 месяцев антигипертензивной терапии отмечено как у пациентов с достижением «целевого уровня» АД — 112,4±9,21 ($p < 0,001$), так и у пациентов, у которых снижение АД не достигло «целевого уровня» — 102,6±8,52 ($p < 0,001$). Выявлено достоверное улучшение показателей логической памяти, запоминания текста (рис. 2). Улучшение показателей психического контроля, запоминания цифр и парных ассоциаций не достигло статистически значимого уровня.

При повторном проведении ИНП после 6 месяцев антигипертензивной терапии выявлена тенденция к увеличению коэффициента информационной переработки (КИП), отражающая снижение числа сделанных ошибок при выполнении информационных нагрузочных проб. Число допущенных ошибок при проведении пробы «РДО» исходно составило 13,80,86, при работе с Таблицами Шульте это число соответствовало 19,71,1. Через 2 недели, при повторном проведении тех же проб, отмечалась тенденция к уменьшению количества допущенных ошибок в сравнении с исходными показателями, которая была более выражена при работе с Таблицами Шульте. Количество ошибок при этом составило: проба «РДО» — 12,81,0, Таблицы Шульте — 16,71,4.

К концу 1 месяца лечения отмечено достоверное снижение числа ошибок как при проведении пробы с Таблицами Шульте: 12,42 ($p < 0,01$), а через 3 месяца

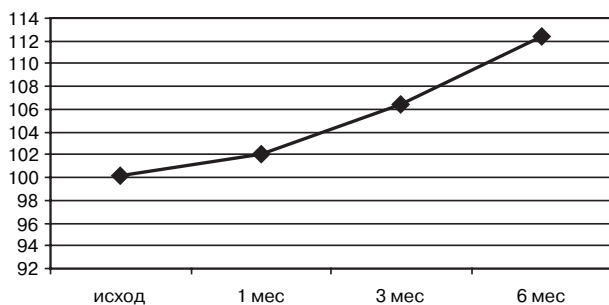


Рис. 3. Динамика количества допущенных ошибок при информационно-нагрузочной пробе.

достоверная положительная динамика ($p < 0,01$) имела по результатам проведения обеих проб (рис. 3). К концу исследования количество допущенных ошибок при пробе «РДО» уменьшилось практически в 2,6 раза, при работе с Таблицами Шульте в 3,4 раза.

Эти данные подтверждаются повышением показателей психической работоспособности пациентов. Достоверное улучшение психической работоспособности (Q) отмечено у 26 (74,3%) пациентов, причем у 18 (51,4), достиг нормального уровня. Обращает внимание отрицательная динамика показателя Q у 6 (16,7%) пациентов на фоне стабильного снижения АД до нормальных величин: к концу шестого месяца уровень САД составил $133,3 \pm 8,66$ мм рт.ст. (исходно — $161,7 \pm 16,77$) ДАД — $83,69 \pm 6,51$ мм рт.ст. (исходно — $100,6 \pm 6,35$). В тоже время, по шкале Векслера у этих пациентов отмечено улучшение показателей памяти со $100,4 \pm 9,9$ баллов перед началом лечения до $106,7 \pm 8,75$ после 6 месяцев терапии, и небольшое возрастание КИП ($49,57 \pm 1,32$ и $50,7 \pm 1,15$ соответственно). Состояние этих пациентов на протяжении всего периода наблюдения оставалось стабильным, отмечено уменьшение выраженности головных болей и несистемного головокружения.

На фоне лечения проводилась также оценка реактивности АД при воздействии психоэмоциональной нагрузки на фоне антигипертензивной терапии. Через 1 и 3, 6 месяцев терапии отмечено достоверное снижение стартовых величин САД и ДАД при проведении ИНП ($p < 0,05$). Максимальный подъем АД при ИНП наблюдался на 1 минуте исследования. Прирост САД на 1 минуте пробы через 1 месяц терапии составил 10,6 мм рт.ст. К концу 6 месяца лечения подъем САД не превышал 7,4 мм рт.ст. Повышение ДАД на 1 минуте исследования на фоне лечения также стало менее выраженным по сравнению с исходным и к концу 6 месяца терапии не превышало 6 мм рт.ст. К окончанию пробы показатели САД и ДАД достигали стартового уровня или были ниже исходных значений.

Таким образом, на фоне проводимой терапии при проведении ИНП наблюдалось достоверное снижение стартовых показателей АД, менее выраженное их

повышению во время нагрузок и возвращении к исходным значениям до окончания пробы.

Обсуждение

В настоящее время эффективность антигипертензивной терапии убедительно доказана как в отношении первичной, так и вторичной профилактики инсульта. У пациентов с артериальной гипертензией нормализация АД на основе антигипертензивной терапии представляет одно из эффективных направлений предупреждения когнитивных нарушений и деменции. Длительная плохо контролируемая артериальная гипертензия сопровождается ремоделированием артерий (гипертрофией мышечного слоя, плазматическим пропитыванием, гиалинозом стенки) приводящим к сужению их просвета. Эти процессы способны приводить к развитию дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Принятая в настоящее время точка зрения о необходимости агрессивной тактики ведения больных ГБ со стремлением к обязательному снижению АД до нормализации цифр, разделяется не всеми. Существует опасение, что при нормализации АД у лиц с ДЭ может происходить ухудшение мозговой симптоматики вплоть до развития инсульта. Поэтому исследование динамики состояния больных с ДЭ на фоне антигипертензивной терапии имеет реальное практическое значение.

В данной работе приведены результаты наблюдения за состоянием 35 пациентов с гипертонической болезнью 2-3 степени и дисциркуляторной энцефалопатией на фоне терапии 20 мг/сутки эналаприла (Берлиприла), усиленной ежедневным приемом 12,5-25 мг гидрохлортиазида. Проведенная нами оценка динамики жалоб, неврологического и психического статуса, эффективности выполнения информационно-нагрузочных проб на фоне постепенного снижения АД со стремлением к достижению нормальных значений показало достоверное возрастание показателей самочувствия, активности и настроения, что свидетельствовало об улучшении «качества жизни» пациентов, снижение уровня тревожности и выраженности депрессивного синдрома, улучшение когнитивных функций, выразившееся в повышении концентрации внимания, улучшении кратковременной памяти и психической работоспособности пациентов и отсутствие динамики симптомов поражения головного мозга.

Обращает внимание отрицательная динамика показателя Q у 6 (16,7%) пациентов на фоне стабильного снижения АД до нормальных величин. Состояние этих пациентов на протяжении всего периода наблюдения оставалось стабильным, отмечено уменьшение выраженности головных болей и несистемного головокружения. У этих пациентов по шкале Векслера от-

мечено улучшение показателей памяти, а также небольшое возрастание КИП. Значение отмеченного ухудшения показателя психической работоспособности должно проясниться при дальнейшем наблюдении за этими пациентами.

Таким образом, вопреки существующим опасениям, постепенное снижение АД на фоне терапии эналаприлом (Берлиприлом) и гипотиазидом вплоть до нормальных значений без развития эпизодов гипотонии у пациентов с ДЭ не привело к прогрессированию неврологической симптоматики, улучшило их общее самочувствие и когнитивные функции, что выразилось в повышении концентрации внимания,

улучшении кратковременной памяти и снижении количества ошибок при выполнении информационно-нагрузочных проб.

Список сокращений:

АД — артериальное давление,

ВАШ — визуально-аналоговая шкала,

ГБ — гипертоническая болезнь,

ДАД — диастолическое артериальное давление,

ИБС — ишемическая болезнь сердца,

ИНП — информационно-нагрузочная проба,

САД — систолическое артериальное давление,

САН — самочувствие, активность, настроение,

ЧСС — частота сердечных сокращений.

Литература

1. Камчатнов П.Р. Дисциркуляторная энцефалопатия — некоторые вопросы клиники и терапии // Русский медицинский журнал.-2004.-Т.12.-№24.-С.1414-1417.
2. Манвелов Л. С., Кадыков А.С. Дисциркуляторная энцефалопатия// Клиническая геронтология.-2000.-Т.6.-№9-10.-С.21-27.
3. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., и др. Артериальная гипертония и церебральный инсульт. Москва, 2001г.
4. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь. М.,-1997.
5. Парфенов В. А., Горбачева Ф. Е. Церебральные осложнения гипотензивной терапии // Клиническая медицина, 1991, № 10, с. 46-48.

Поступила 5/05-2007