

Оценка влияния антигипертензивных средств на показатели ауторегуляции мозгового кровотока как основа оптимального выбора препарата с позиции нейропротекции

О.Ю. Соколов, А.В. Харахашян

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

В настоящем исследовании представлены данные сравнительного изучения влияния различных классов антигипертензивных средств на параметры ауторегуляции мозгового кровотока (МК) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и менопаузальным синдромом с высоким риском развития мозгового инсульта.

Антигипертензивная активность препаратов оценивалась по показателям суточного мониторингирования артериального давления (СМАД). Состояние МК изучали методом транскраниальной доплерографии. Оценка состояния ауторегуляции МК проводилась по индексам реактивности, оцениваемым в условиях гипо-гипер капнической проб. Результаты исследования продемонстрировали, что при сопоставимом снижении артериального давления (АД) различные антигипертензивные препараты не одинаково эффективны в плане коррекции показателей МК. Лизиноприл и небиволол восстанавливают нарушенную реактивность сосудов головного мозга, амлодипин и метопролол не изменяют нарушенные параметры ауторегуляции МК у пациентов с АГ.

Ключевые слова: антигипертензивные средства, мозговой кровоток, нейропротекция.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) указала на высокое АД как на одну из наиболее важных предупреждаемых причин преждевременной смерти во всем мире [9].

Известно, что головной мозг является одним из основных органов-мишеней АГ. Взаимосвязь между АГ и фатальными и нефатальными нарушениями мозгового кровообращения сегодня очевидна. По данным Регистра инсульта НИИ неврологии РАМН, АГ была диагностирована у 78,2% больных, перенесших инсульт.

При этом инсульт сегодня занимает третье место среди болезней, приводящих к смертельному исходу, и является наиболее распространённой причиной постоянной нетрудоспособности во всём мире. В России цереброваскулярные заболевания находятся на втором месте в числе основных причин смертности, составляя 37,7% всех фатальных исходов. В 2002 году от инсульта погибли 6,48 млн. жителей планеты [8]. Ежегодно в мире регистрируется около 20 млн. инсультов. Кроме того, на

сегодняшний день насчитывается более 50 млн. в больных, перенесших инсульт. В 2004 г. прямые и косвенные затраты на лечение инсультов только в США составили 53,6 миллиардов долларов. И хотя 75% инсультов не заканчиваются летальным исходом, эта болезнь оказывает значительное влияние на всё общество, поскольку более трети больных являются нетрудоспособными — они постоянно требуют постороннего ухода. В зависимости от локализации поражения мозга, у больных могут сохраняться выраженные нарушения речи, чувствительности, когнитивных функций, параличи.

Антигипертензивная терапия рассматривается сегодня как один из главных методов предупреждения развития инсультов.

В последние годы в нашей стране в рамках программ, проводимых на крупнейших металлургических комбинатах России (НИИ неврологии РАМН), а также по проекту MONICA (кардиоцентр МЗ РФ), за 3-4 года было достигнуто 45-50%-ное сниже-

ние заболеваемости инсультом у обследованных групп преимущественно за счет контроля артериальной гипертензии [2].

В этой связи становится понятным интерес к проблеме оптимального выбора антигипертензивных средств с позиции нейтропротекции у пациентов с АГ и нарушениями церебрального кровотока.

При этом следует помнить о том, что у пациента с АГ функционируют механизмы природной органопротекции. Одним из важных защитных факторов в условиях АГ являются механизмы ауторегуляции сосудистого тонуса, обеспечивающие гибкую адаптацию систем органного кровообращения к патологически измененным гемодинамическим параметрам.

Благодаря наличию феномена ауторегуляции, изменение системного АД сопровождается колебанием церебрального кровотока, но в оптимальных для мозга пределах, получивших название «церебральный гемодинамический резерв». Церебральный гемодинамический резерв отражает состояние компенсаторных вазодилатирующих возможностей сосудистой системы мозга. Для его оценки обычно используются показатели реактивности, которые определяются по изменению МК или линейной скорости кровотока при проведении функциональных проб (гипогиперкапнических или фармакологических — с диакарбом, нитроглицерином, нитрендипином, и т.д.), вызывающих вазодилатацию или вазоконстрикцию.

На сегодняшний день известно несколько уровней регуляции мозгового кровообращения — это системное АД, нервно-рефлекторные воздействия, метаболизм в сосудистой стенке и периваскулярных тканях. Они отражают соответственно миогенный, нейрогенный и метаболический механизмы регуляции постоянства церебрального кровотока. При этом ведущая роль принадлежит миогенному звену, как наиболее «быстрому» сосудистому механизму. В результате его включения при

повышении АД происходит сужение церебральных сосудов мышечного типа, а при снижении — их расширение [6].

Нижняя граница ауторегуляции — это уровень среднего АД, меньше которого скорость мозгового кровотока оказывается недостаточной, чтобы поддерживать метаболические потребности мозга. Как показали исследования, у здорового человека это происходит при снижении среднего АД ниже 50–70 мм рт. ст. При этом, несмотря на уменьшение мозгового кровотока, доставка кислорода к головному мозгу может до определенного момента поддерживаться на достаточном уровне благодаря увеличению экстракции кислорода из крови тканью мозга. Но если среднее АД снижается ниже 30–40 мм рт. ст., повышение экстракции кислорода из крови тканью головного мозга перестает компенсировать снижение мозгового кровотока. В результате развиваются симптомы церебральной ишемии.

Верхний предел ауторегуляции мозгового кровотока определяется как уровень среднего АД, при превышении которого скорость мозгового кровотока начинает возрастать. У лиц с нормальным АД это происходит при повышении среднего АД выше 130–150 мм рт. ст. В этом случае высокое перфузионное давление преодолевает сопротивление резистивных мозговых артерий и развивается «силовая» дилатация мозговых артерий, которая сопровождается резким возрастанием мозгового кровотока, отеком головного мозга и нарушением гематоэнцефалического барьера. При дальнейшем повышении АД происходит срыв реакций ауторегуляции с развитием феномена гиперперфузии мозга. Сосуды расширяются, происходит избыточный выход жидкой части крови в межклеточное пространство, развивается периваскулярный отек, а затем отек и набухание вещества мозга.

При длительно существующей АГ возникает не только функциональная, но и

структурная адаптация сосудистого русла, заключающаяся первоначально в тоническом сужении, а затем в ремоделировании сосудов в виде утолщения стенок артериол за счет гипертрофии меди, уменьшении отношения просвет/толщина стенки, потере эластичности и уменьшении проницаемости сосудов. В результате происходит одновременное смещение верхней и нижней границ АР к более высоким цифрам и сужение «церебрального гемодинамического резерва». На этом фоне даже незначительные колебания АД могут привести к дискоординации механизмов ауторегуляции, при которой МК начинает изменяться пассивно вслед за изменением АД. Это, в свою очередь, увеличивает риск развития острых нарушений МК [7].

Оценка влияния антигипертензивных препаратов на параметры ауторегуляции сосудистого тонуса — органов мишеней у пациентов с АГ становится важной задачей исследований клинической фармакологии антигипертензивных средств. Антигипертензивные препараты, которые пациент вынужден применять в течение длительного времени должны как минимум не ухудшать работу ауторегуляторных адаптивных систем. Именно такой подход в оптимизации выбора режима антигипертензивной терапии представляется сегодня наиболее целесообразным с позиции органопroteкции.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка влияния антигипертензивных препаратов на показатели ауторегуляции мозгового кровообращения у пациентов с высоким риском развития мозгового инсульта. Учитывая высокий риск развития цереброваскулярных осложнений АГ у женщин в период перименопаузы, нами было проведено изучение влияния антигипертензивных препаратов на состояние МК и параметров его ауторегуляции у данной категории больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 132 женщины с АГ и менопаузальным синдромом. Основная группа больных с АГ в перименопаузе состояла из 112 женщин. Контрольную группу составили 20 женщин с менопаузальным синдромом без АГ.

После предварительного обследования больные основной группы случайным образом были распределены на 4 подгруппы по 28 человек. Первая группа получала лизиноприл (диротон) в дозе 10-20 мг/сут., вторая — небиволол (небилет) 5-10 мг/сут., третья — амлодипин (нормодипин) в дозе 5-10 мг/сут., четвертая — метопролол (эгилок) 50-100 мг/сут.

Для оценки антигипертензивной активности препаратов проводилось суточное мониторирование АД с помощью прибора АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) по стандартным методикам [5]. Рассчитывались стандартные показатели СМАД: минимальное, максимальное, среднее систолическое (САД) и среднее диастолическое (ДАД) АД, средняя ЧСС в течение суток, периода бодрствования и ночного сна.

«Нагрузка давлением» оценивалась по индексу времени (ИВ) и индексу площади (ИП). Вариабельность АД в период бодрствования и ночного сна определяли как стандартное отклонение от среднего значения. Выраженность двухфазного циркадного ритма оценивали по суточному индексу (СИ).

Состояние церебрального кровотока изучалось с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) экстракраниальных артерий и транскраниальной доплерографии (ТКДГ) интракраниальных артерий. Исследования проводились на УЗ-сканере ASPEN (Acuson, США).

Для оценки мозгового кровотока с помощью транскраниальной доплерографии определялись:

1. Пиковая систолическая скорость (V_{ps}).
2. Конечная диастолическая скорость (V_{ed}).

3. Усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX).

4. Расчетные индексы, отражающие сопротивление сосудов:

– пульсаторный индекс Гослинга (PI):

$$PI = V_{ps} - Ved/TAMX,$$

– резистивный индекс Пурселло (RI):

$$RI = V_{ps} - Ved/V_{ps},$$

– систолидиастолический индекс (S/D):

$$S/D = V_{ps}/Ved.$$

Функциональное состояние сосудистой системы мозга оценивали путем определения цереброваскулярной реактивности. Для этого использовали функциональные нагрузочные пробы (гипер- и гипоканническая пробы). По их результатам рассчитывали индексы реактивности. С целью оценки способности сосудов к вазодилатации и вазоконстрикции рассчитывали коэффициенты реактивности на гиперканническую пробу $Kp+ = V+/V_0$ и на гипоканническую пробу $Kp- = 1 - V-/V_0$. Кроме того, рассчитывали индекс вазомоторной реактивности ИВМР $= V+ - V-/V_0 \times 100\%$ и коэффициент асимметрии мозгового кровотока $KA = Vd - Vs/Vd \times 100\%$, где V_0 – средняя фоновая линейная скорость кровотока (ЛСК), $V+$ – средняя ЛСК на фоне гиперканнической нагрузки, $V-$ – средняя ЛСК на фоне гипоканнической нагрузки, Vd – фоновая средняя ЛСК в правой СМА, Vs – фоновая средняя ЛСК в левой СМА.

Динамику клинических проявлений менопаузального синдрома оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса Купермана в модификации Уваровой (1996) с отдельным анализом нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных симптомов

Для статистической обработки данных использовали пакеты программ Microsoft Access 2000, Microsoft Excel 2000. Анализ полученных в процессе работы показателей проводили с помощью программы БИОСТАТ 4.03 [3], а также модуля Basic Statistics/Tables программы STATISTICA 5.0 [1]. Достоверность межгрупповых раз-

личий оценивали по t -критерию Стьюдента. Достоверность различий между показателями оценивали по критериям Уилкоксона, Манна-Уитни. Полученные различия считали статистически значимыми при значениях критерия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам суточного мониторингирования АД были отобраны пациентки, у которых среднее АД за день превышало 140/90 мм рт. ст. или среднее АД за ночь было выше 120/80 мм рт. ст. Данные СМАД приведены в табл. 1.

При анализе полученных результатов была выявлена повышенная вариабельность САД и ЧСС днем и ДАД за сутки. При этом ночное повышение вариабельности ДАД носило достоверный характер. Также обнаружено достоверное повышение пульсового АД (ПАД) на $14 \pm 4,2\%$ за ночные часы, которое в норме составляет 60 мм рт. ст.

Суточный ритм АД – один из валидных показателей АД, имеющих серьезную прогностическую значимость и определяемый с помощью СМАД. В связи с этим при обработке данных СМАД проведен анализ суточного профиля АД. Оказалось, что в среднем у 71,2% больных, помимо повышения АД, наблюдалось также нарушение циркадного ритма АД, причем чаще всего отмечалось недостаточное ночное снижение АД (рис. 1). Этот показатель отражает раннее вовлечение артерий эластического типа в процесс сосудистой перестройки при формировании АГ с менопаузальным син-

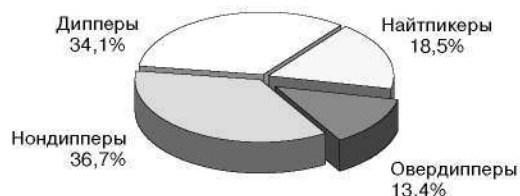


Рис. 1. Распределение больных с АГ и менопаузальным синдромом по степени ночного снижения АД

Таблица 1

Характеристика показателей суточного профиля АД у пациенток с АГ и менопаузальным синдромом (по результатам СМАД)

Показатели	Контрольная группа (n = 20), M±m	Основная группа (n = 112), M±m	p
САД за сутки, мм.рт.ст.	110,7±6,7	161,9±11,09	0,000
САД днем, мм.рт.ст.	114,4±7,4	166,4±11,52	0,000
САД ночью, мм.рт.ст.	103,1±6,1	153,5±11,84	0,000
ДАД за сутки, мм.рт.ст.	69,4±5,7	94,24±6,69	0,000
ДАД днем, мм.рт.ст.	72,8±6,2	98,34±8,40	0,000
ДАД ночью, мм.рт.ст.	62,6±5,4	84,9±18,35	0,000
СрАД за сутки, мм.рт.ст.	90,5±7,4	113,9±8,14	0,000
СрАД днем, мм.рт.ст.	94,2±8,8	117,4±8,4	0,000
СрАД ночью, мм.рт.ст.	82,3±5,8	105,6±8,89	0,000
ПАД днем, мм.рт.ст.	44,3±5,2	68,8±10,45	0,000
ПАД за сутки, мм.рт.ст.	44,9±7,3	69,96±10,5	0,000
ПАД ночью, мм.рт.ст.	42,4±5,6	68,45±10,9	0,000
Коэф. вариабельности САД за сутки	8,2±1,2	14,7±2,92	0,000
Коэф. вариабельности ДАД за сутки	7,2±0,8	14,41±2,68	0,000
Коэф. вариабельности ЧСС за сутки	10,3±4,2	12,83±2,79	0,000
Коэф. вариабельности САД за день	9,9±1,6	16,23±2,34	0,000
Коэф. вариабельности ДАД за день	8,3±1,3	14,43±2,77	0,000
Коэф. вариабельности ЧСС за день	12,5±5,1	15,47±2,48	0,000
Коэф. вариабельности САД за ночь	9,5±1,6	12,61 ±2,41	0,001
Коэф. вариабельности ДАД за ночь	7,8±1,1	14,29±3,69	0,001
Коэф. вариабельности ЧСС за ночь	7,0±4,2	8,84±3,04	0,008
НС САД, %	12,8±2,8	10,49±5,30	0,06
НС ДАД, %	15,9±4,2	12,07±7,73	0,033
НС ЧСС, %	8,8±3,6	9,41 ±3,26	0,044
Показатель двойного произведения за сутки	7610,1±210,1	8409±865,8	0,001
Показатель ДП за день	7961±169,2	9122±1086	0,000
Показатель ДП за ночь	5541,3±198,9	7001±918	0,000
ИБ сист. АД день, %	7,2±3,4	90,03±10,93	0,000
ИБ диаст АД день, %	5,2±2,3	95,19±10,05	0,000
ИП сист. АД день	0,0±0,1	577±221,9	0,000
ИП диаст АД день	0,1±0,1	745,2±267,1	0,000
ИБ сист АД ночь, %	4,2±2,8	67,06±23,33	0,000
ИБ диаст АД ночь, %	3,7±1,5	65,41±24,31	0,000
ИП сист. АД ночь	0,2±0,4	230,3±145,9	0,000
ИП диаст. АД ночь	0,1±0,1	188,9±131,2	0,000

дросом, так как считается, что у женщин в данный период ПАД повышается вследствие ригидности крупных артерий [10]. Исследования последних лет показали,

что пульсовое давление — независимый предиктор сердечно-сосудистой смертности у мужчин с нормальным и повышенным АД и у женщин с гипертензией.

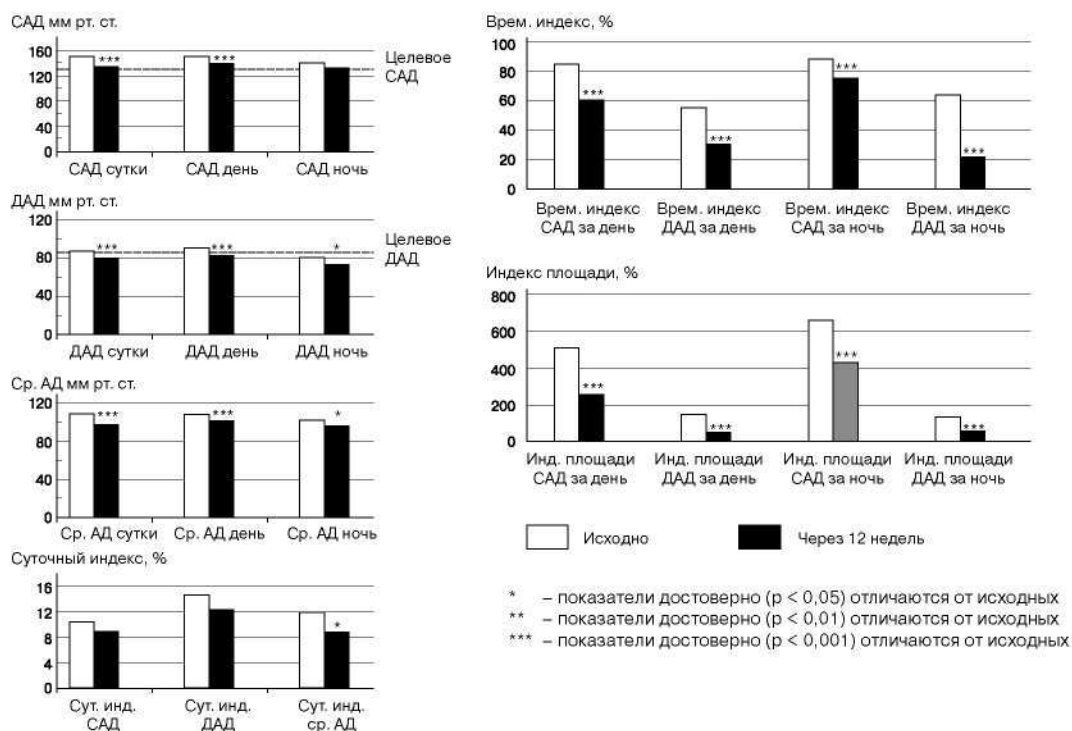


Рис. 2. Динамика показателей АД по результатам СМАД при лечении лизиноприлом женщин с АГ и менопаузальным синдромом

Результаты изучения антигипертензивной активности лизиноприла у женщин с АГ и менопаузальным синдромом по данным СМАД приведены на рис. 2.

На фоне антигипертензивной терапии лизиноприлом произошло достоверное снижение среднеарифметического показателя САД с $160,0 \pm 6,94$ до $145,45 \pm 9,48$ мм рт. ст. и среднеарифметического показателя ДАД с $94,4 \pm 5,81$ до $84,94 \pm 3,99$ мм рт. ст., который к концу 12-й недели лечения достиг нормы. За день эти показатели снизились соответственно с $162,2 \pm 8,95$ до $147,0 \pm 8,58$ мм рт. ст. и с $96,5 \pm 6,98$ до $88,58 \pm 2,92$ мм рт. ст., а за ночь — САД со $151,1 \pm 19,89$ до $141,1 \pm 11,57$ мм рт. ст., ДАД с $87,8 \pm 5,33$ до $79,63 \pm 5,84$ мм рт. ст. Следует отметить, что на фоне лечения отмечена различная динамика показателей вариабельности АД в зависимости от исходных их значений. У больных с исходно

нормальной вариабельностью АД она не изменялась, а у больных с исходно повышенной вариабельностью происходило ее снижение, и при повторном СМАД показатели вариабельности САД, ДАД, СрАД, ЧСС соответствовали нормальным величинам. При этом коэффициент вариабельности САД за ночь достоверно снизился с $12,05 \pm 1,45$ до $10,61 \pm 1,02$, а коэффициент вариабельности ДАД за сутки — с $14,19 \pm 0,94$ до $13,47 \pm 1,9$ и за ночь с $14,35 \pm 1,79$ до $12,63 \pm 1,7$. В результате терапии лизиноприлом индекс времени САД за день с $89,93 \pm 9,62\%$ уменьшился до $65,5 \pm 11,82\%$, а за ночь — с $96,83 \pm 4,68\%$ до $79,81 \pm 12,94\%$. Для ДАД эти цифры уменьшились соответственно с $59,51 \pm 13,97$ до $34,18 \pm 12,82\%$ и с $67,79 \pm 20,79$ до $26,89\%$ измерений ночью соответственно, то есть ДАД за все изучаемые временные отрезки достигло нормальных величин.

Следует отметить, что большинство женщин отмечали улучшение клинического самочувствия (уменьшение головных болей, головокружений, повышенной возбудимости, восстановление сна, исчезновение болей в области сердца) уже на 3-4 сутки от начала терапии, что, по-видимому, связано с церебральными эффектами препарата. Это было подтверждено и результатами анкетирования с помощью ММИ, проведенного повторно спустя 12 недель после антигипертензивной терапии, по данным которого выраженность климактерических симптомов достоверно уменьшилась, в основном за счет уменьшения нейровегетативных проявлений. Существенное снижение ММИ с $37,1 \pm 6,9$ до $30,68 \pm 8,1$ позволило перейти женщинам через 12 недель терапии лизиноприлом из группы со средней тяжестью климактерических расстройств в группу легкого течения климакса.

Положительное влияние лизиноприла оказывал на суточную кривую АД. Оказалось, что количество больных с суточным профилем АД типа диппер увеличилось на 14%, а типа нондиппер — на 7,8%, за счет уменьшения количества найтпикеров (на 12,1%) и овердипперов, которые прогностически наиболее неблагоприятны в плане развития цереброваскулярной патологии на 9,7% (рис. 3). Таким образом, назначение лизиноприла женщинам с АГ в пери- и постменопаузе в среднесуточной дозе 10-20 мг в день приводит не только к достоверному снижению среднесуточных показателей САД и ДАД, уменьшению исходно повышенной вариабельности ДАД за сутки и за ночь, достоверному снижению нагрузки временем и давлением, но и улучшает суточный профиль АД, максимально приближая его к физиологическому уровню.

Однако основной задачей исследования была оценка влияния антигипертензивной терапии лизиноприлом на показатели ауторегуляции МК. Наиболее выраженные изменения со стороны МК у женщин с АГ и

менопаузальным синдромом отмечались в системе интракраниальных артерий. Так, в СМА, ПМА и ЗМА справа имели место повышение систолической и средней скорости кровотока. При этом изменения систолической скорости носили достоверный характер. В то же время в СМА и ПМА справа был достоверно повышен индекс сопротивления RI , тогда как в левых СМА и ПМА показатели сопротивления были достоверно ниже нормальных величин. В ЗМА показатели сопротивления были ниже, а систолодиастолический коэффициент был выше нормы. Полученные данные свидетельствуют о неадекватности компенсаторно-приспособительных реакций и гиперперфузии в вертебробазилярном бассейне. Известно, что АГ — одна из основных причин, оказывающих наибольшее влияние на состояние функционального цереброваскулярного резерва. У пациенток с АГ и менопаузальным синдромом, со стороны реактивности церебральных артерий в исходном состоянии отмечалось снижение способности церебральных артерий к вазоконстрикции и нормальная или сниженная способность к вазодилатации.

На фоне 12 недель приема лизиноприла и описанного выше снижения АД церебральная гемодинамика претерпела изменения: отмечалось достоверное уменьшение систолической скорости кровотока в обеих СМА. В то же время повышенное сопро-

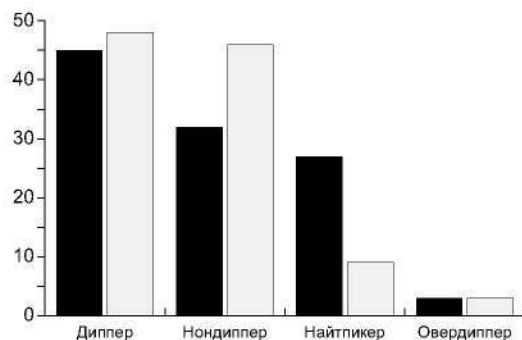


Рис. 3. Динамика суточного профиля АД под влиянием терапии лизиноприлом

тивление в правой СМА снизилось, а сниженное слева — повысилось. При этом в правых СМА показатели достигли нормальных значений. В ПМА справа систолическая скорость кровотока снизилась с $0,99 \pm 0,12$ до $0,96 \pm 0,09$ см/с, а средняя увеличилась с $0,61 \pm 0,05$ до $0,63 \pm 0,06$ см/с. Индексы *PI* и *RI* уменьшились соответственно с $0,84 \pm 0,053$ до $0,82 \pm 0,13$ и с $0,56 \pm 0,03$ до $0,52 \pm 0,04$. В то же время, в ПМА слева на фоне достоверного снижения до нормальных величин систолической скорости кровотока исходно сниженные индексы сопротивления повысились, а *PI* стал даже выше нормальных значений. В ЗМА справа на фоне терапии отмечено увеличение систолической и средней скорости кровотока и *PI*, причем средняя скорость и *PI* повысились и достигли нормальных величин. Слева на фоне снижения систолической и повышения средней скорости кровотока исходно сниженные показатели сопротивления достоверно увеличились.

Как видно из полученных данных, под влиянием проводимой терапии в интракраниальных сосудах происходят неодинаковые изменения. Более того, в симметричных сосудах они могут носить даже разнонаправленный характер. Однако при детальном рассмотрении оказалось, что все они направлены на реадaptацию МК к изменившимся параметрам АД. Так, для предотвращения гипоперфузии в левом полушарии, более важном для основной массы людей, в условиях снижения исходно повышенного АД сопротивление СМА и ПМА слева повысилось, а справа снизилось. Это сопровождалось и нормализацией скоростных показателей кровотока. В задних мозговых артериях, значение которых в компенсации изменившегося кровообращения в каротидном бассейне при нормализации АД уменьшилось, скоростные пока-

затели снизились, а тонус сосудов увеличился. Кроме того, произошло достоверное уменьшение асимметрии МК, которая до лечения составляла $16,55 \pm 5,2\%$, а через 12 недель $7,01 \pm 3,01\%$.

Следовательно, можно говорить о нормализующем влиянии терапии лизиноприлом на МК у женщин с АГ с менопаузальным синдромом. В то же время наибольшие изменения были получены при оценке функционального состояния церебральных сосудов. Под влиянием терапии лизиноприлом изменилась реактивность мозговых артерий. При этом достоверно увеличилась и достигла нормальных величин с обеих сторон способность артерий к вазодилатации и к вазоконстрикции, что отражает вазодилатирующие свойства лизиноприла. Динамика показателей реактивности сосудов отражена на рис. 4.

Таким образом, назначение лизиноприла сопровождалось восстановлением реактивности церебральных сосудов. Это имеет принципиальное значение для больных АГ в плане защиты от органодеструкций. Демпфирование значительных колебаний АД у пациентов с АГ позволяет предотвратить повреждение ткани мозга. Восстановление нормальных показателей реактивности сосудов головного мозга создает благо-

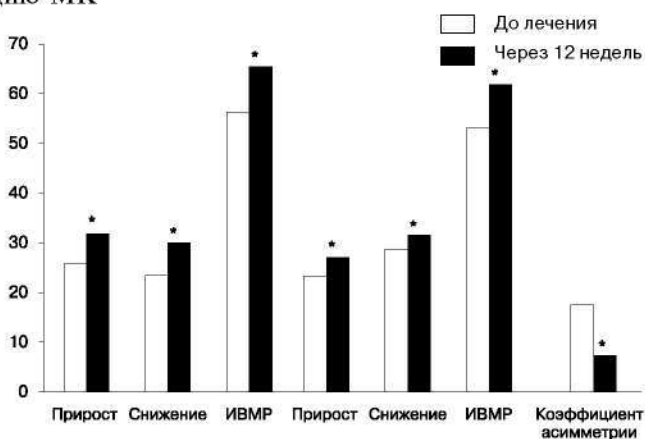


Рис. 4. Изменение реактивности церебральных сосудов под влиянием терапии лизиноприлом у женщин с АГ и менопаузальным синдромом

приятные условия для профилактики МИ. Анализ результатов антигипертензивной терапии небивололом показал, что улучшение клинического состояния большинства больных наступало на 4-5 сутки, а стойкое снижение АД к 7-8 дню приема небиволола. Повторное СМАД было проведено спустя 12 недель непрерывного лечения. Результаты СМАД отражены на рис. 5.

Как видно из представленных данных, произошло достоверное снижение среднеарифметического показателя САД с $161,0 \pm 12,0$ до $142,7 \pm 5,8$ мм рт. ст., а среднеарифметического показателя ДАД с $89,09 \pm 8,78$ до $80,38 \pm 2,47$ мм рт. ст., т.е. к концу 12 недель приема препарата среднеарифметический показатель ДАД достиг нормы.

В дневные часы САД и ДАД снизились соответственно с $162,1 \pm 10,68$ до $147,06 \pm 2$ мм рт. ст. и с $91,87 \pm 9,89$ до $82,7 \pm 3,51$ мм рт. ст., а за ночь — САД с $149,1 \pm 11,69$

до $28,2 \pm 16,95$ мм рт. ст., ДАД с $85,38 \pm 4,97$ до $74,83 \pm 5,6$ мм рт. ст. При этом коэффициент вариability САД за день достоверно снизился с $14,89 \pm 1,29$ до $9,81 \pm 1,7$ и за ночь с $11,17 \pm 2,51$ до $9,82 \pm 2,12$, а коэффициент вариability ДАД за день с $14,5 \pm 1,93$ до $11,42 \pm 1,18$ и за ночь с $12,22 \pm 1,88$ до $11,96 \pm 2,12$.

Таким образом, небиволол снижает повышенную вариability как систолического, так и диастолического АД, причем в большей степени это влияние проявляется в дневные часы. В то же время препарат в одинаковой степени снижает максимальные показатели САД в дневные и ночные часы, тогда как на минимальные показатели САД, особенно ночью, влияния практически не оказывает. Кроме того, в результате терапии небивололом индекс времени САД за день с $87,92 \pm 11,95$ уменьшился до $48,42 \pm 10,5\%$, а за

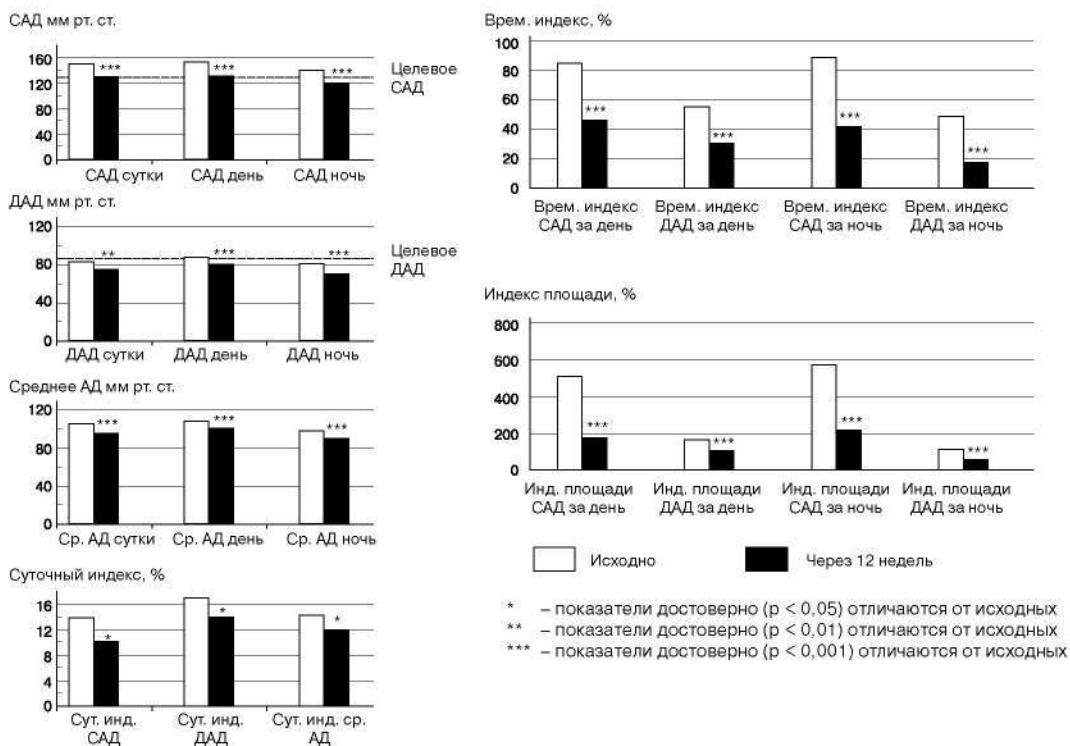


Рис. 5. Динамика показателей АД по результатам СМАД при лечении небивололом женщин с АГ и менопаузальным синдромом

ночь с $91,12 \pm 9,95$ до $45,71 \pm 5,13\%$. Для ДАД эти цифры уменьшились соответственно с $58,32 \pm 17,32$ до $32,57 \pm 8,6\%$ днем и с $53,17 \pm 27,47$ до $19,64 \pm 6,16\%$ измерений ночью соответственно. То есть САД за день и ДАД за все изучаемые временные отрезки достигли нормальных величин. При этом количество больных с суточным профилем АД типа найтпикер уменьшилось на 4,7%, овердипперов — не изменилось, нондипперов — уменьшилось на 14,7%, а число больных с типом диппер увеличилось на 19,6% (рис. 6).

Отмеченное снижение ММИ с $35,5 \pm 5,9$ до $28,0 \pm 9,21$ отражает уменьшение выраженности климактерических расстройств от среднетяжелых, в начале исследования до легких через 12 недель терапии небивололом. Кроме того, терапия небивололом АД у женщин в пери- и постменопаузе в течение 12 недель оказала положительное влияние на суточную кривую АД.

При изучении влияния терапии небивололом на параметры МК у женщин с АГ и менопаузальным синдромом наблюдали следующие изменения: скоростные показатели и сопротивление ОСА не изменились, а диаметр сосудов уменьшился, при этом справа эти изменения носили достоверный характер. Исходно сниженные систолическая и средняя скорости кровотока

в ВСА на фоне терапии увеличились, однако не достигли нормальных величин. В то же время, сопротивление и диаметры ВСА не изменились. В интракраниальных сосудах отмечена иная динамика. В обеих СМА на фоне снижения скорости кровотока зарегистрирована нормализация сопротивления сосудов, причем справа эти изменения носили достоверный характер. В ПМА систолическая скорость кровотока и сопротивление артерий справа снизились, а слева, на фоне снижения до нормы систолической скорости, отмечено уменьшение сопротивления ниже нормальных величин. В ЗМА справа скоростные показатели не изменились, а сопротивление увеличилось и стало несколько выше нормы. Слева, несмотря на снижение скорости кровотока, изменений сопротивления не обнаружено. Под влиянием терапии небивололом достоверно увеличилась и с обеих сторон и достигла нормальных величин способность артерий к вазоконстрикции, что отражает вазодилатирующие свойства препарата. Кроме того, произошло достоверное уменьшение асимметрии МК, которая до лечения составляла $7,0 \pm 4,07\%$, а через 12 недель — $2,44 \pm 1,6\%$.

Динамика показателей реактивности сосудов и асимметрии кровотока отражена на рис. 7.

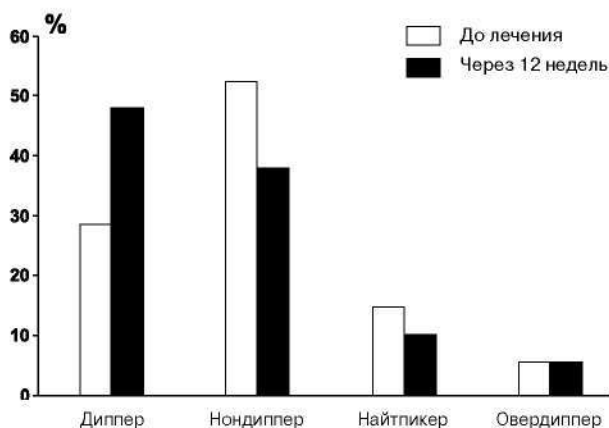


Рис. 6. Динамика суточного профиля АД под влиянием терапии небивололом

Можно считать, что одним из механизмов нейропротективной активности небиволола является улучшение реактивности церебральных сосудов, обнаруживаемое через 12 недель терапии. При этом скоростные характеристики и сопротивление сосудов за этот период практически не изменились. То есть, в первую очередь происходит восстановление процессов ауторегуляции, которые обеспечивают поддержание МК при значительных колебаниях АД. Таким образом, можно говорить о преимущественном влиянии терапии неби-

вололом на функциональные свойства церебральных сосудов у женщин с АГ и менопаузальным синдромом. Результаты изучения антигипертензивной активности амлодипина у женщин с АГ и менопаузальным синдромом представлены на рис. 8. Терапия АГ амлодипином сопровождалась достоверным снижением среднеарифметического показателя САД с $164,0 \pm 10,19$ до $147,7 \pm 8,89$ мм рт. ст. и среднеарифметического показателя ДАД с $95,83 \pm 6,78$ до $87,51 \pm 5,56$ мм рт. ст. За день эти показатели снизились соответственно с $173,0 \pm 11,74$ до $152,3 \pm 16,44$ мм рт. ст. и с $100,5 \pm 8,63$ до $89,81 \pm 7,81$ мм рт. ст., а за ночь — САД с $155,2 \pm 10,8$ до $137,8 \pm 13,97$ мм рт. ст., ДАД с $89,37 \pm 8,4$ до $82,99 \pm 9,61$ мм рт. ст.

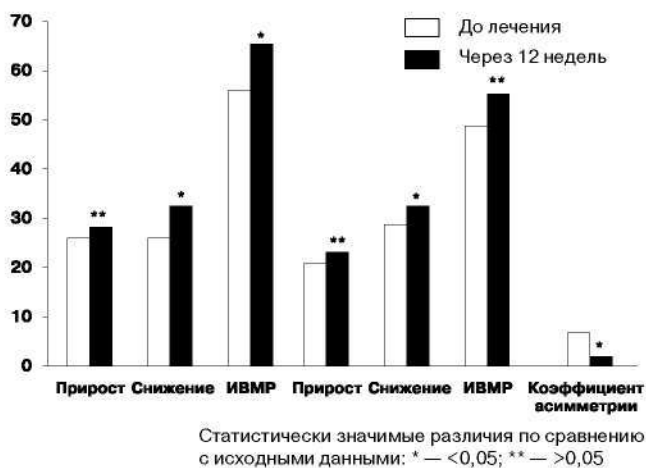


Рис. 7. Изменение реактивности церебральных сосудов под влиянием терапии небивололом у женщин с артериальной гипертензией

ст. Следует отметить, что в сравнении с остальными препаратами амлодипин в наибольшей степени уменьшал дневную и в то

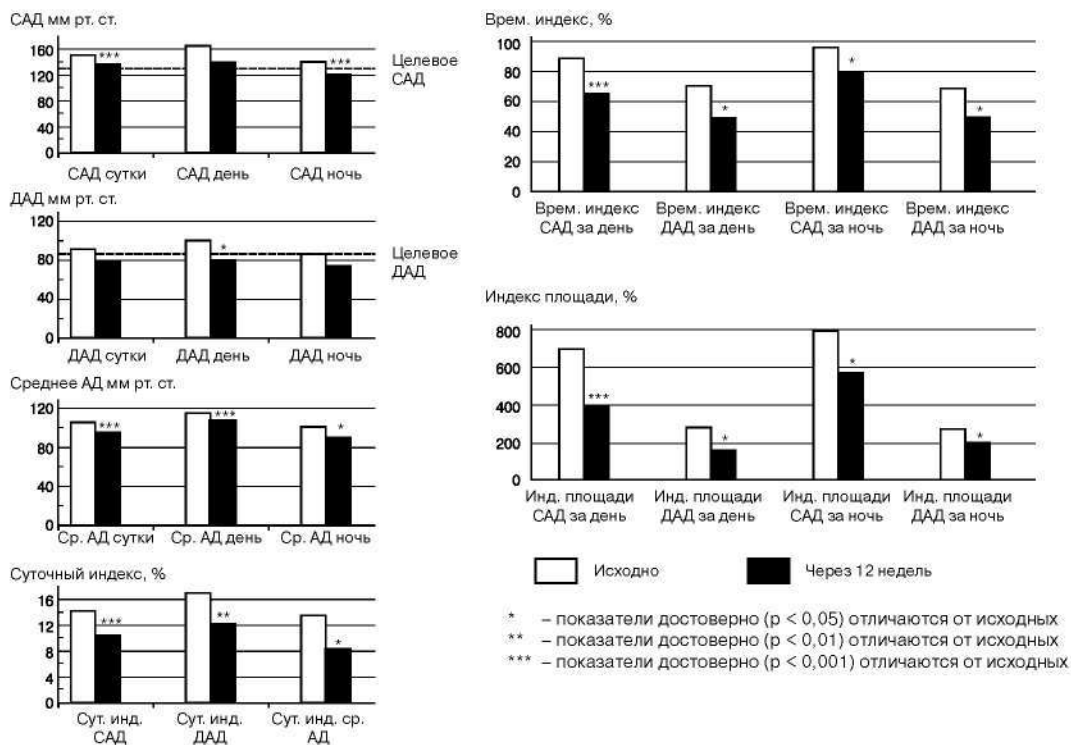


Рис. 8. Динамика показателей АД по результатам СМАД при лечении амлодипином женщин с АГ и менопаузальным синдромом

же время недостоверно увеличивал ночную вариабельность САД и ЧСС, тогда как частота сердечных сокращений в дневные часы достоверно увеличилась. В то же время вариабельность ДАД на фоне терапии практически не изменилась. При этом в результате терапии амлодипином индекс времени САД за день с $92,80 \pm 10,63\%$ уменьшился до $66,32 \pm 22,07\%$, а за ночь с $97,38 \pm 12,02$ до $84,54 \pm 22,4\%$. Для ДАД эти цифры уменьшились соответственно с $70,17 \pm 26,09$ до $51,59 \pm 19,55\%$ и с $71,67 \pm 20,17$ до $58,25 \pm 19,75\%$ измерений ночью соответственно. Обнаружено, что у изучаемого контингента больных АГ амлодипин в одинаковой степени снижает САД и ДАД и это действие более выражено в дневные часы. Суточный профиль АД у больных, принимавших в нашем исследовании амлодипин, не изменился.

При оценке ММИ, проведенного повторно спустя 12 недель антигипертензивной терапии амлодипином, отмечено некоторое уменьшение выраженности нейровегетативных симптомов климакса. Однако эти изменения носили недостоверный характер, что, по-видимому, связано с характерным для всех дигидропиридиновых АКК влиянием на симпатическую нервную систему.

Изучение МК у больных, принимавших амлодипин, показало, что в интракраниальных артериях — СМА, ПМА с обеих сторон и ЗМА справа — имело место повышение систолической, средней скорости кровотока. При этом изменения систолической скорости носили достоверный характер. В то же время в СМА и ПМА справа был достоверно повышен индекс сопротивления RI , тогда как в левых СМА и ПМА показатели сопротивления были достоверно ниже нормальных величин, что, по-видимому, отражает большую гемодинамическую роль адекватного кровоснабжения левого полушария мозга. В задних мозговых артериях показатели сопротивления и систолический индекс были ниже

нормы. Это подтверждает наличие субклинических изменений МК и гиперперфузии в вертебробазилярном бассейне. Известно, что ведущим компенсаторным механизмом МК считается ауторегуляторный, количественными характеристиками которого являются показатели реактивности. Так, в этой группе больных со стороны реактивности церебральных артерий в исходном состоянии отмечалось снижение способности церебральных артерий к вазоконстрикции и нормальная или сниженная способность к вазодилатации.

На фоне 12 недель приема амлодипина и описанного выше снижения АД церебральная гемодинамика претерпела следующие изменения. На экстракраниальном уровне в общих сонных артериях произошло достоверное увеличение систолической и средней скорости кровотока при неизменных показателях сопротивления и диаметра сосудов. В то же время в ВСА справа увеличилась скорость кровотока, причем средняя скорость кровотока повысилась в большей степени, и это увеличение носило достоверный характер. Это сопровождалось уменьшением сопротивления при неизменном диаметре ВСА. Похожие изменения скоростных показателей кровотока обнаружены и в ВСА слева, однако сопротивление и диаметр артерий практически не изменились, то есть существенных гемодинамических изменений со стороны экстракраниальных сосудов на фоне приема амлодипина выявлено не было. Увеличение скорости в ОСА и ВСА вероятно обусловлено увеличением ударного объема сердца, однако и эти изменения также носили недостоверный характер.

Со стороны интракраниальных сосудов в исследовании получены следующие результаты. В СМА с обеих сторон существенных изменений скоростных показателей и сопротивления сосудов не обнаружено. В то же время в ПМА произошло достоверное снижение до нормы систолической скорости кровотока с $0,94 \pm 0,12$ до $0,87 \pm$

0,08 см/с справа и с $0,96 \pm 0,93$ до $0,90 \pm 0,06$ см/с слева. При этом индексы сопротивления справа достоверно увеличились, а слева уменьшились и стали несколько ниже нормальных величин. В ЗМА с обеих сторон отмечено увеличение как скоростных характеристик кровотока, так и сопротивления артерий, однако эти изменения носили недостоверный характер. Оказалось, что под влиянием антигипертензивной терапии амлодипином в интракраниальных сосудах происходят неодинаковые изменения. Так, в СМА кровоток не изменился, в ПМА несколько ухудшился, а в ЗМА отмечается тенденция к улучшению показателей церебральной перфузии. Вместе с тем не обнаружено изменений реактивности мозговых артерий. Подобные результаты свидетельствуют о том, что, с одной стороны, амлодипин не ухудшает мозговой кровоток у женщин с АГ и менопа-

узальным синдромом, но с другой — в случае уже имеющихся нарушений церебральной гемодинамики, обусловленных АГ, обратного развития этих изменений на фоне приема препарата не происходит.

Изучение антигипертензивной активности метопролола по данным СМАД представлено на рис. 9. На фоне применения метопролола произошло достоверное снижение среднеарифметического показателя САД с $162,7 \pm 8,56$ до $144,1 \pm 6,2$ мм рт. ст. и среднеарифметического показателя ДАД с $94,78 \pm 6,07$ до $86,32 \pm 5,89$ мм рт. ст., который к концу 12 недели лечения достиг нормы. За день эти показатели снизились соответственно с $167,1 \pm 8,75$ до $149,1 \pm 5,61$ мм рт. ст. и с $99,25 \pm 9,4$ до $90,55 \pm 4,26$ мм рт. ст., а за ночь — САД с $153,3 \pm 8,93$ до $138,1 \pm 9,93$ мм рт. ст., ДАД с $89,97 \pm 6,2$ до $80,82 \pm 6,98$ мм рт. ст. Следует отметить, что на фоне лечения вариабельность САД

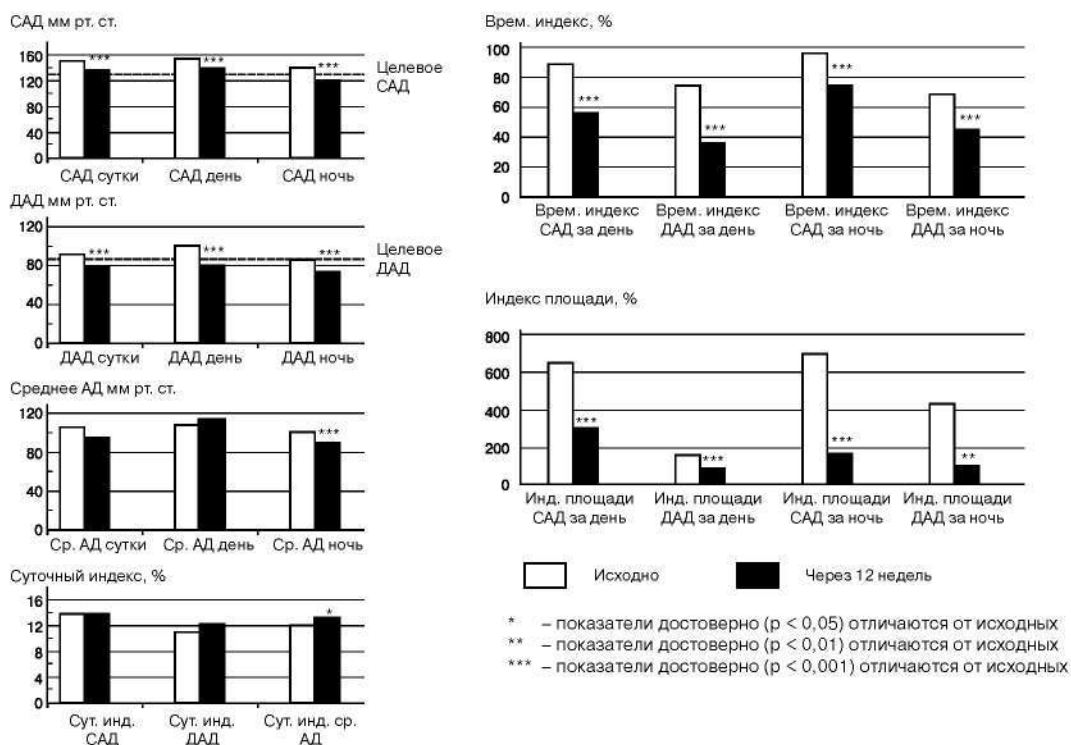


Рис. 9. Динамика показателей АД по результатам СМАД при лечении метопрололом женщин с АГ и менопаузальным синдромом

и ДАД уменьшилась, однако только в ночные часы это уменьшение носило достоверный характер. Кроме того, достоверно снизилась ЧСС и ее вариабельность в течение суток, причем в наибольшей степени в дневные часы. Из негативных эффектов необходимо отметить, что препарат в большей степени снижал минимальные, нежели максимальные показатели САД и ДАД в дневные и ночные часы. При этом по влиянию на такие характеристики СМАД, как временной индекс и индекс площади САД за день, метопролол показал наибольшую эффективность среди всех изученных препаратов. Так, в результате терапии метопрололом индекс времени САД за день уменьшился с $92,24 \pm 9,09$ до $59,8 \pm 11,29\%$, а за ночь — с $98,81 \pm 9,1$ до $79,79 \pm 8,73\%$. Для ДАД эти цифры уменьшились соответственно с $77,79 \pm 12,07$ до $37,41 \pm 15,53\%$ и с $74,19 \pm 29,03$ до $50,0 \pm 23,39\%$ измерений ночью соответственно. Одним из наиболее значимых эффектов метопролола явилось его положительное влияние и на суточную кривую АД. Оказалось, что количество больных с суточным профилем АД типа диппер увеличилось на 14,2%, нондиппер — не изменилось, с типом найтпикер уменьшилось на 9,4% и overдиппер уменьшилось на 4,8% (рис. 10). Снижение ММИ с $36,41 \pm 6,45$ до $30,01 \pm 8,43$ позволило женщи-

нам через 12 недель терапии метопрололом перейти из группы со средней тяжестью климактерических расстройств в группу легкого течения климакса.

Изучение МК у больных, получавших метопролол, показало, что в интракраниальных артериях — СМА, ПМА с обеих сторон и ЗМА слева — имело место повышение систолической и средней скорости кровотока. При этом изменения систолической скорости в правых СМА и ЗМА носили достоверный характер. В то же время в обеих СМА и ПМА справа индекс сопротивления RI был достоверно повышен, тогда как в левых ПМА и ЗМА показатели сопротивления были ниже нормальных величин. То есть и в данной группе больных были выявлены неадекватные компенсаторно-приспособительные реакции и гиперперфузия в вертебробазилярном бассейне.

Принимая во внимание то, что ведущим компенсаторным механизмом МК является ауторегуляторный и уже на ранних стадиях развития АГ снижается функциональный цереброваскулярный резерв, оценивались показатели реактивности мозговых сосудов. Так, со стороны реактивности мозговых артерий в исходном состоянии отмечалось снижение способности церебральных артерий к вазоконстрикции и нормальная или сниженная способность к вазодилатации. Через 12 недель приема метопролола и отмеченного выше снижения АД со стороны церебральной гемодинамики выявлены следующие изменения: в ВСА справа на фоне недостоверного снижения систолической и увеличения средней скорости кровотока отмечена тенденция к снижению сопротивления, слева в ВСА обнаружены противоположные изменения — повышение систолической скорости кровотока и увеличение показателей сопротивления. Увеличение скорости кровотока в сочетании с увеличением диаметра ВСА

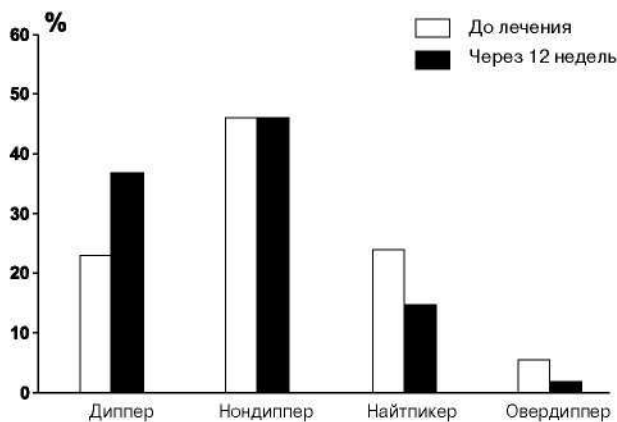


Рис. 10. Динамика суточного профиля АД под влиянием терапии метопрололом

слева привело к увеличению объемного кровотока в этом регионе, что, несомненно, является положительным результатом терапии. Отсутствие динамики МК в ОСА, по-видимому, обусловлено большей зависимостью кровотока в этих сосудах от сердечного выброса, величине, которая у женщин обсуждаемой группы практически не изменилась.

Исследованиями последних лет доказано, что развитие и прогрессирование АГ сопровождается комплексом специфических функциональных, а в последующем и структурных изменений артериального русла, и, в первую очередь, интракраниальных сосудов. Наибольший интерес представляет возможность коррекции подобных нарушений с помощью антигипертензивной терапии. В нашем исследовании обнаружено на фоне применения метопролола увеличение скорости кровотока и сопротивления СМА справа, тогда как слева эти показатели уменьшились, но не достигли нормальных величин. То есть, улучшение кровотока в левой СМА сопровождалось дальнейшим его ухудшением в правой СМА. Со стороны ПМА не выявлено существенных изменений основных характеристик МК. В ЗМА на фоне терапии отмечено снижение систолической и увеличение средней скорости кровотока в сочетании с повышением индексов *PI* и *RI*. Более того, показатели сопротивления стали даже выше нормальных значений. По-видимому, подобные изменения со стороны сосудов являются проявлением периферической вазоконстрикции, характерной для БАБ. Таким образом, при назначении метопролола только в левой СМА отмечена тенденция к улучшению МК. В ПМА кровоток не изменился, а в ЗМА произошло повышение сопротивления сосудов. Более того, не получено изменений со стороны функционального состояния церебральных сосудов. Так, даже реактивность мозговых артерий, которая наиболее чутко реагирует на колебания

АД, в ходе терапии практически не изменилась и осталась ниже нормы. Кроме того, произошло увеличение асимметрии МК, которая до лечения составляла $6,48 \pm 4,14\%$, а через 12 недель — $9,56 \pm 3,35\%$.

Выводы

1. Особенности состояния мозгового кровотока у пациенток с АГ и менопаузальным синдромом определяются нарушениями механизмов ауторегуляции МК, возникающими на ранних этапах развития заболевания. Основными проявлениями повреждения системы нейропротекции являются нарушения реактивности артерий на интракраниальном уровне, а также повышение скоростных показателей кровотока и сопротивления в магистральных артериях головного мозга.
2. Профилактическое влияние антигипертензивных препаратов на развитие нарушений мозгового кровообращения у пациенток с АГ и менопаузальным синдромом четко коррелирует с их влиянием на вариабельность САД, так как именно с этим показателем связано повышение сопротивления интракраниальных сосудов.
3. При среднесрочной антигипертензивной терапии у больных с АГ и менопаузальным синдромом с нарушениями ауторегуляции МК нейропротективные эффекты лекарственных препаратов связаны как с корригирующим влиянием на системную гемодинамику, так и с их воздействием на нарушенный церебральный кровоток. При этом наибольшие различия в действии препаратов обнаружены в отношении реактивности артерий мозга.
4. Терапия ИАПФ (лизиноприл) и БАБ с вазодилатирующими свойствами (небиволол) у пациентов с АГ и нарушениями ауторегуляции мозгового кровообращения сопровождается снижением церебрального сосудистого сопротивления и восстановлением реактивности церебральных сосудов.
5. Назначение АКК дигидропиридинового ряда (амлодипин) приводит к сниже-

нию сосудистого сопротивления, но не устраняет нарушения ауторегуляции мозгового кровотока.

6. Использование кардиоселективного БАБ (метопролол) не оказывает влияния на нарушения мозгового кровотока, несмотря на гемодинамически значимое антигипертензивное действие.

Результаты исследования являются подтверждением того, что одно лишь снижение показателей САД/ДАД не является гарантией нейропротективного действия АГС. С одной стороны, представители различных классов гипотензивных препаратов, в одинаковой степени снижающие АД, не идентичны в плане влияния на параметры ауторегуляции МК. С другой стороны, изучение механизмов регуляции гемодинамических систем и влияния на них АГС позволяет повысить эффективность гипотензивной терапии.

В этой связи дальнейшее изучение фармакологической регуляции гемодинамических систем у пациентов с АГ остается важнейшей задачей в оптимизации выбора антигипертензивных средств в плане предотвращения развития фатальных и нефатальных осложнений заболевания.

Литература

1. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Информационно-изд. дом «Филин», 1998. – 608 с.
2. Вережагин Н.В., Пирадов М.А. Инсульт: Состояние проблемы. М., 2002.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999. – 365 с.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова, 2003; 8: 4–9.
5. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.И., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М. 1997. – 32 с.
6. Москаленко Ю.Е. Кровоснабжение головного мозга. В кн.: Руководство по физиологии: Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. Л. Наука. 1984, с. 352–381.
7. Толпыгина С.Н., Ощепкова Е.В., Варакин Ю.Я. Мозговой кровоток при артериальной гипертензии. (Методы оценки и влияние антигипертензивной терапии). Кардиология. 2001; 4: 71–77.
8. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360 (9349): 1903–13.
9. Mackay J., Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke. WHO. 2004.
10. Staessen J., Bieniaszewski L., O'Brien E. et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. Hypertension. 1997. Vol. 29. P. 30–39.

THE EVALUATION OF ANTIHYPERTENSIVE DRUG EFFECTS ON INDEXES OF CEREBRAL BLOODSTREAM AUTOREGULATION AND OPTIMAL COMBINATION OF DRUGS IN THE CONTEXT OF NEUROPROTECTION

O.Yu. Sokolov, N.I. Volkova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Comparison study of antihypertensive drugs impacting parameters of cerebral bloodstream (CB) autoregulation in patients with arterial hypertension and menopausal syndrome with high risk of development of cerebral insult is presented. DMAP (daily monitoring of arterial pressure) indexes were used for assessment of antihypertensive drugs activity. The state of CB was studied by method of transcranial Doppler ultrasonography. The state of CB autoregulation was determined from reactivity indexes obtained in hypo- and hypercapnia tests. The results of investigation demonstrated that various antihypertensive drugs were identical in reducing arterial pressure, yet varied in correction of CB indexes. Lisinopril and nebivolol restored the deteriorated reactivity of cerebral blood vessels, while amlodipine and metoprolol did not have any effect on deterioration of CB autoregulation in patients with arterial hypertension.