

Коррекция нарушений церебральной гемодинамики при артериальной гипертензии с помощью современных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента

М.М. Одинак¹, Г.Г. Хубулава², А.Н. Кузнецов³, И.А. Вознюк¹, Н.А. Арсенова²

¹ Кафедра нервных болезней, Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

² Кафедра сердечно-сосудистой хирургии, Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

³ Клиника неврологии и нейрохирургии, ГУ «Национальный медико-хирургический Центр Минздрава России», Москва

Резюме

С целью изучения изменений церебральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией под влиянием длительного приема ингибитора АПФ периндоприла было обследовано 33 пациента, страдающих АГ: мужчин – 15 (45,5%); женщин – 18 (54,5%). Двадцать пациентов (60,6%) получали периндоприл в дозе 4 мг в сутки и составили опытную группу. Тринадцать пациентов контрольной группы (39,4%) получали бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и/или другие ингибиторы АПФ. У всех больных оценивались неврологический статус и показатели церебральной гемодинамики до и через 6 месяцев после начала лечения. Изучение церебральной гемодинамики проводилось с помощью транскраниальной доплерографии на аппарате «Сономед-300» («Спектрмед», Россия). Полученные результаты демонстрируют, что периндоприл улучшает церебральную гемодинамику не только вследствие нормализации АД, но и обладает прямой ангиопротективной активностью. Таким образом, коррекцию артериальной гипертензии у больных с нарушениями церебральной гемодинамики целесообразно проводить с помощью современного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Транскраниальная доплерография является адекватным методом динамического контроля за эффективностью проводимого лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, церебральная гемодинамика, периндоприл

Modern angiotensin converting enzyme inhibitors in correction of cerebral haemodynamics in hypertension

M.M. Odinak¹, G.G. Khubulava², A.N. Kuznetsov³, I.A. Vosnyuk¹, N.A. Arsenova²

¹Department of neurology of Russian Military Academy, St.Petersburg

²Department of cardiovascular surgery of Russian Military Academy, St.Petersburg

³Neurology and Neurosurgery Clinic of National Medical Surgery Center, Moscow

Resume

The study addresses changes of cerebral circulation during perindopril therapy of hypertension. 33 hypertensive patients were included (males – 15 (45,5%); females – 18 (54,5%). 20 patients (60,6%) received perindopril e 4 mg per day, 13 patients of control group were treated by alternative antihypertensive drugs. Neurology status, cerebral circulation (Sonomed, Spectodem, Russia) were evaluated at baseline and after 6 months of treatment. Results obtained demonstrated that perindopril can improve cerebral circulation independently of blood pressure reduction and has angioprotective effect. In conclusion perindopril seems to be effective treatment of hypertension in patients with impaired cerebral blood flow. Transcranial Doppler can be used as effective tool for monitoring of cerebral circulation in such cases.

Key words: hypertension, cerebral circulation, perindopril

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным и значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, о чем свидетельствуют эпидемиологические исследования, проведенные в течение последних 20 лет. Среди осложнений АГ особое место занимает церебральный инсульт, который в индустриально развитых странах стоит на 2-3 месте в структуре общей летальности и на первом – среди всех причин инвалидизации. По данным ВОЗ, в прошедшем десятилетии от мозгового инсульта погибло около 5 миллионов человек, а из 15 миллионов выживших инвалидами стали около 35%. В России заболеваемость и смертность от инсульта остаются одними из самых высоких в мире. АГ вызывает многочисленные структурные изменения в артериях головного мозга:

а) утолщение медиа-интимального слоя стенок крупных эластических и мышечных артерий;

б) ремоделирование мелких резистивных артерий, представляющее собой комплекс структурно-функциональных изменений, приводящих к увеличению отношения толщины мышечной оболочки к диаметру просвета артерии;

в) рарификация – снижение количества, появление извитости и запустевание небольших артерий и артериол, а также формирование криблор (расширенных периваскулярных пространств).

Важную роль в развитии вышеописанных сосудистых изменений играет увеличение активности ренин-ангиотензиновой системы [5, 6, 7, 22, 23, 24]. Многочисленными экспериментальными исследованиями установлена определяющая роль мелких резистивных артерий в регуляции мозгового кровообращения. Результаты гемодинамических исследований при АГ свидетельствуют об увеличении сосудистого сопротивления и уменьшении резерва цереброваскулярной реактивности [2, 3, 7, 9, 12, 15].

При проведении антигипертензивной терапии необходимо учитывать влияние препаратов на церебральную гемодинамику, принимая во внимание наличие вышеописанных структурных и функциональных изменений в системе мозгового кровообращения. В связи с этим большой интерес вызывают современные ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), в особенности периндоприла (Престариум®). Исследование PROGRESS показало, что назначение периндоприла в дозе 4 мг в сутки привело к снижению относительного риска повторного инсульта на 28% по сравнению с группой, получавшей плацебо. Ингибиторы АПФ длительное время рассматривались в качестве вазодилататоров, вызывающих расширение мелких церебральных артерий и артериол, однако последние исследования показали, что периндоприл оказывает прямое влияние на структуру и функцию крупных и мелких церебральных артерий. В том числе он способствует обратному ремоделированию, и этот эффект проявляется независимо от изменений артериального давления (АД). Эта особенность периндоприла выгодно отличает его от других ингибиторов АПФ, так как позволяет улучшать церебральный кровоток вне зависимости от изменений центральной гемодинамики, что особенно важно у пациентов с дли-

тельным стажем АГ или субнормальными значениями АД [15, 16, 18].

Цель исследования – изучение изменений церебральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией под влиянием длительного приема ингибитора АПФ периндоприла.

Материал и методы исследования:

Всего было обследовано 33 пациента, страдающих АГ: мужчин – 15 (45,5%); женщин – 18 (54,5%). Средний возраст составил $52,8 \pm 7,3$ года. Кризовое течение гипертонической болезни имели 19 пациентов (57,6%). Шесть пациентов (18,2%) перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. У всех пациентов имелись признаки хронической недостаточности мозгового кровообращения. Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения были у 3 больных (9,1%), дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) 1 стадии – у 12 (36,4%), ДЭ 2 стадии – у 13 (39,4%), ДЭ 3 стадии – у 5 пациентов (15,1%).

Двадцать пациентов (60,6%) получали периндоприл в дозе 4 мг в сутки (утренний прием) и составили опытную группу. Тринадцать пациентов (39,4%) получали бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и/или другие ингибиторы АПФ. Опытная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, исходному уровню артериального давления, давности артериальной гипертензии, характеру неврологических нарушений. У всех больных оценивались неврологический статус и показатели церебральной гемодинамики до и через 6 месяцев после начала лечения, артериальное давление измерялось ежедневно на протяжении лечения.

Изучение церебральной гемодинамики проводилось с помощью транскраниальной доплерографии на аппарате «Сономед-300» («Спектрмед», Россия). Оценивались следующие показатели церебральной гемодинамики:

- средняя за сердечный цикл линейная скорость кровотока по средней мозговой артерии (СМА) – M (см/сек);
- индекс резистентности кровотоку по СМА – RI ($RI = (S-D)/S$, где S – максимальная систолическая скорость по СМА, D – конечная диастолическая скорость по СМА);
- систоло-диастолический коэффициент в СМА – S/D ;
- показатель цереброваскулярной реактивности – ЦБР ($ЦБР(\%) = ((M_{CO_2} - M_{O_2})/M) \times 100\%$, где M – средняя за сердечный цикл линейная скорость кровотока по СМА в покое, M_{CO_2} – средняя за сердечный цикл линейная скорость кровотока по СМА при задержке дыхания, MO_2 – средняя за сердечный цикл линейная скорость кровотока по СМА при гипервентиляции).

Результаты и обсуждение

До проведения терапии периндоприлом уровень систолического артериального давления у больных обеих групп составил $157,6 \pm 6,1$ мм рт.ст., диастолического артериального давления – $90,3 \pm 5,7$ мм рт.ст. У пациентов обеих групп снижение АД до нормальных или субнормальных значений было достигнуто к исходу первого месяца лечения (систолическое АД – $132,5 \pm 6,8$ мм рт.ст., диастолическое АД – $80,6 \pm 5,3$ мм рт.ст.), но при использовании периндоприла наблюдалось более плавное снижение АД в процессе лечения и

отсутствие гипотензии в начале терапии. У 5 пациентов контрольной группы (38,5%) потребовалась сочетанная антигипертензивная терапия (комбинация ингибиторов АПФ (не периндоприла), бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов). На протяжении лечения не было отмечено эпизодов декомпенсации мозгового кровообращения, а также отрицательной динамики в неврологическом статусе.

До начала терапии значения ряда показателей церебральной гемодинамики отличались от возрастной нормы. Снижение средней за сердечный цикл линейной скорости кровотока по СМА наблюдалось у 20% пациентов опытной и 16% пациентов контрольной группы. У подавляющего большинства пациентов опытной и контрольной групп (86,6% и 88,9%, соответственно) отмечено повышение сосудистого сопротивления, а также нарушение цереброваскулярной реактивности в виде ее снижения, главным образом, за счет нарушения реакции на задержку дыхания (таблицы 1 и 2).

Через 6 месяцев терапии в обеих группах наблюдалось увеличение средней за сердечный цикл линейной скорости кровотока по СМА, снижение исходно повышенного сосудистого сопротивления (RI, S/D), увеличение показателя цереброваскулярной реактивности по сравнению с исходными значениями, но статистической значимости различия достигли только в группе пациентов, получавших периндоприл ($p < 0,05$). При этом значения этих показателей оставались за пределами диапазона возрастной нормы (таблицы 1 и 2).

Полученные результаты демонстрируют, что периндоприл улучшает церебральную гемодинамику не только вследствие нормализации АД, но и обладает прямой

ангиопротективной активностью. По-видимому, препарат оказывает влияние на сосудистую стенку, вызывая процесс обратного ремоделирования. При этом реализация этого эффекта периндоприла осуществляется путем воздействия на ренин-ангиотензиновую систему.

Таким образом, коррекцию артериальной гипертензии у больных с нарушениями церебральной гемодинамики целесообразно проводить с помощью современного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла. Транскраниальная доплерография является адекватным методом динамического контроля за эффективностью проводимого лечения.

Литература

1. Акимов Г.А. Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга.-Л., 1988.-223 с.
2. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение: Современные методы исследования в клинической неврологии.- М, 1993.- 208 с.
3. Вознюк И. А. Церебральная гемодинамика у лиц с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- СПб., 1994.- 23 с.
4. Ганнушкина И.В. Физиология и патофизиология мозгового кровообращения // Сосудистые заболевания нервной системы.- М., 1975.- С. 66-105.
5. Гайдар Б.В., Дуданов И.О., Парфенов В.Е., Свистов Д.В., Ультразвуковые методы исследования в диагностике поражения ветвей дуги аорты.-Петрозаводск, 1994.- 76 с.
6. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия.- М., 1987.- 224 с.
7. Елисеева О.М., Ощепкова Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания и современные возможности профилактики инсульта // Терапевтический архив. -2002.- Т.72, №8.

ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ ОПЫТНОЙ ГРУППЫ

Таблица 1

	ЛСКпо правой СМА (см/сек)	ЛСКпо левой СМА (см/сек)	Шв правой СМА	Шв левой СМА	S/DB правой СМА	S/DB левой СМА	ЦБР в правой СМА (%)	ЦБР в левой СМА (%)
До начала терапии	50,5 + 8,4	52,4 + 8,3	0,62 ± 0,08	0,64 ± 0,08	2,61 + 0,36	2,65 ± 0,41	60,71 ± 9,16	59,86 ± 9,14
Через 6 мес. терапии	62,3 ± 9,9*	65,5 ± 9,8*	0,51 ± 0,06*	0,50 ± 0,06*	2,33 + 0,28*	2,36 ± 0,37	69,56 ± 8,6*	68,76 ± 8,9*

ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Таблица 2

	ЛСКпо правой СМА (см/сек)	ЛСКпо левой СМА (см/сек)	Шв правой СМА	Шв левой СМА	S/DB правой СМА	S/DB левой СМА	ЦБР в правой СМА (%)	ЦБР в левой СМА (%)
До начала терапии	51,96 ± 9,67	50,91 + 10,03	0,61 ± 0,09	0,60 ± 0,10	2,64 ± 0,91	2,62 + 0,76	60,03 ± 10,26	59,97 ± 10,16
Через 6 мес. терапии	59,82 + 9,96	59,20 ± 10,16	0,58 ± 0,08	0,58 ± 0,08	2,61 ± 0,81	2,58 ± 0,78	60,26 ± 0,21	62,24 ± 10,24

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$).

8. Кузнецов А.Н. Состояние системы мозгового кровообращения при приобретенных пороках сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- СПб., 1995.-22с.

9. Кузнецов А.Н., Вознюк И.А. Справочник по церебральной доплерографии.- СПб, 1997.- 100 с.

10. Москаленко Ю.Е. Реактивность мозговых сосудов: Физиологические основы, критерии оценки, информационная значимость // Физиологический журнал СССР.-1986.- Т.72.- С. 1115-1122.

11. Москаленко Ю.Е., Хилько В.А. Принципы исследования сосудистой системы головного мозга человека.- Л., 1984.- 70 с.

12. Одннак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Семин Г.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга.- СПб.: Гиппократ, 1997.- 160 с.

13. Стенка сосудов в атеро- и тромбогенезе (исследования в СССР)/ Под ред. Е.И.Чазова, В.Н.Смирнова.- М., 1983.- 208 с.

14. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертония и церебральный инсульт.- М.: Реафарм, 2001.- 200 с.

15. Baumbach G.L., Dobrin P.B., Hart M.N., Heistad D.D. Mechanics of cerebral arterioles in hypertensive rats // Circ. Res.- 1988.- Vol. 62.- P. 56-64.

16. Baumbach G.L., Heistad D.D. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension // Hypertension.-1989.- Vol. 13.- P. 968-972.

17. Baumbach G.L., Heistad D.D. Adaptive changes in cerebral blood vessels during chronic hypertension // J. Hypertens.-1991.- Vol. 9.- P. 987-991.

18. Chillon J.M., Baumbach G.L., Heistad D.D. Effects of endothelin receptor inhibition on cerebral arterioles in hypertensive rats. Hypertension 1996;27:794-798.

19. Geisterfer A.A.T., Peach M.J., Owens G.K. Angiotensin II induces

hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells // Circ. Res.-

1988.- Vol. 62.- P. 749-756.

20. Ghoneum S., Raap J.P., Mark A.L., Baumbach G.L. Remodeling of cerebral

arterioles in Dahl S/JR hypertensive rats // FASEB J.- 1995.- Vol. 9.- A52.

21. Heagerty A.M., Aalkjaer C., Bund S.J., et al. Small artery structure in hypertension: Dual processes or remodeling and growth // Hypertension.- 1993.-Vol. 21.- P. 391-397.

22. Herinan A., Ott A., Breteler M.M.B., et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study // Lancet.- 1997.- Vol. 349.- P. 151-154.

23. PROGRESS Management Committee. PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study): Rationale and design // J. Hypertension.- 1996.-Vol. 14, suppl. 2.- P. S41-S46.