

Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с высоким риском нарушений мозгового кровообращения

В.А. Сорокоумов, А.А. Тимофеева, Ю.Д. Богатенкова

Кафедра неврологии и нейрохирургии С.-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; городской ангионеврологический центр ГДЦ №1, Санкт-Петербург

Не будет преувеличением утверждение, что антигипертензивная терапия представляет собой один из главных медикаментозных методов воздействия на мозговое кровообращение. Это относится не только к гипертензивным пациентам с нарушением мозгового кровообращения (НМК), но и к лицам с повышенным артериальным давлением (АД) без клинических проявлений НМК.

Систематическое изучение влияния высокого АД на мозговое кровообращение началось, по-видимому, в конце 60-х гг. XX в. с классических работ E.Byrom [1], который в сериях экспериментов на крысах с почечной артериальной гипертензией (АГ) доказывал ведущую роль церебрального вазопазма в повреждении тканей головного мозга высоким АД. Однако впоследствии, под влиянием работ B.Johansson [2, 3], И.В.Ганнушкиной и соавт. [4, 5], L.Auer [6], E.Byrom пересмотрел свои данные и признал ведущую роль насильственной вазодилатации и гиперперфузии в системе микроциркуляции в качестве основной причины повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и развития вазогенного отека мозга при злокачественной АГ [7].

С 70-х гг. регулярно появляются сообщения, в которых АГ рассматривается как один из ведущих факторов риска не только геморрагического, но и ишемического инсульта (ИИ) [8–14]. Подсчитано, что риск инсульта удваивается при каждом повышении диастолического АД на 7,5 мм рт. ст. [15]. Объяснения этому находили в морфологической и функциональной перестройке мозговой гемодинамики при стойком повышении АД, которое вызывает гипертрофию мышечного слоя стенок мелких артерий и артериол, а затем – плазматическое пропитывание их стенок, процессы артериолонекроза и артериолосклероза, нарушение проницаемости ГЭБ именно в этих микроучастках [16–21]. Однако постепенно стали появляться сообщения и о другом важном факторе, ответственном за большую тяжесть ишемии головного мозга у гипертоников. Так, при повышении АД H.Koplos [22] и W.Rosenblum [23] выявили угнетение эндотелийзависимого фактора дилатации мозговых сосудов. В настоящее время убедительно доказана роль эндотелия сосудов, в том числе внутричерепных, в процессах регуляции сосудистого тонуса, атерогенеза и тромбообразования.

С точки зрения тактики проведения антигипертензивной терапии важно следующее: по мере развития АГ резистивные артерии мозга приобретают способность к дополнительному сужению при повышении АД, вследствие чего объемный мозговой кровоток остается относительно стабильным даже при высоких значениях АД. С другой стороны, способность тех же сосудов к вазодилатации уменьшается, и при возникновении гипотензии, в том числе медикаментозной, мозговой кровоток начинает снижаться раньше, уже при тех значениях АД, при которых он еще остается стабильным у нормотензивных лиц. Соответственно медикаментозное снижение АД, проводимое у конкретного пациента в пределах авторегуляции мозгового кровообращения (АМК), представляет собой безопасный метод лечения, и в то же время метод высокоэффективный для профилактики как геморрагического инсульта, так и ИИ, сосудистой деменции и болезни Бинсвангера, а также поражения других органов, которые вызывает АГ. В то же время избыточное для данного пациента **снижение АД** способно ухудшить условия перфузии мозга кровью и привести к острой или хронической гипоксии, особенно тех участков мозга, в которых уже снижены или исчерпаны компенсаторные возможности поступления кислорода и глюкозы к нервным клеткам [24]. Такая опасность в принципе имеется и при ле-

чении больного в остром периоде инсульта, и при проведении антигипертензивной терапии с целью первичной или вторичной профилактики инсульта. Поскольку эти клинические ситуации различны по задачам и тактике снижения АД, в дальнейшем они будут изложены последовательно.

1. В тех случаях, когда АМК резко угнетена, снижение АД может вызвать существенное падение объемного мозгового кровотока, нарастание очаговой или диффузной гипоксии мозговых тканей и ухудшение исхода инсульта. Такое тяжелое угнетение способности артерий мозга к вазодилатации возникает **при острой ишемии мозга**, как очаговой (ИИ), так и тотальной (остановка сердца, гипоксические состояния). Показано, что даже транзиторные ишемические атаки (ТИА) сопровождаются временным угнетением АМК [25]. Чем больше зона ишемии мозга (тотальный инсульт в каротидном бассейне – рис. 1), тем больше вокруг зоны инфаркта область так называемой пенумбры, или полутени, в которой снижение мозгового кровотока таково, что нейроны, сохраняя структурную целостность, не могут выполнять соответствующих специальных функций. Учитывая, что АМК в этой области мозга угнетена, снижение АД может привести к дальнейшему снижению мозгового кровотока и расширению зоны инфаркта [26]. Другим параметром, влияющим на АМК, является **внутричерепное давление**. Резкое повышение его (при массивном геморрагическом инсульте, отеке мозга из-за обширной ишемии – тотальном инсульте в каротидном бассейне) сопровождается венозной внутричерепной гипертензией, замедлением скорости мозгового кровотока. При этом резко суживаются границы АМК: **повышение АД** приводит к дальнейшему нарастанию венозного и ликворного внутричерепного давления, дислокации мозга, появлению общемозговых и дислокационных симптомов; **снижение АД, даже умеренное**, – к усилению ишемии и гипоксии больших участков мозга.

Таким образом, тактика снижения АД зависит от исходного состояния мозгового кровообращения (тяжести атеросклеротического процесса, гипертонической ангиопатии, состояния АМК и возможностей коллатерального кровообращения) и от наличия инсульта, а именно его типа (ишемия, геморрагия), подтипа ИИ и времени от начала инсульта. Можно выделить следующие периоды инсульта, в которых методика антигипертензивной терапии, преследуя одну и ту же цель – поддержание оптимального кровотока в наиболее уязвимых областях мозга, может быть существенно разной: острейший и острый периоды инсульта – первые 24 ч и первые 3 сут от начала инсульта; подострый период – 3 сут – первые 3 нед; и далее – период стабилизации мозгового кровотока и вторичной профилактики инсульта. Временные параметры выделенных периодов в определенной степени учитывают изменения мозговой гемодинамики и ишемизированных тканей, но, конечно, условны и зависят от типа и подтипа инсульта (фактически для больного, который погибает через 5–7 дней из-за геморрагического инсульта или тотального инсульта в каротидном бассейне и обширного ишемического отека мозга, острейший период не заканчивается).

Тактика гипотензивной терапии в острейшем периоде инсульта

В острейшем периоде инсульта АМК угнетена в зоне ишемии, возможности коллатерального кровообращения реализуются неполностью, особенно при эмболическом механизме ИИ. В этот же период времени, как правило, АД превышает значения, привычные для больного. Этот первоначаль-

ный подъем АД ряд исследователей расценивают как компенсаторный, т.е. направленный на нормализацию мозгового кровотока в зоне ишемии. Другие данные позволяют считать это следствием "инсультного" стресса, в том числе и психологического (Адамс). В настоящее время в рекомендациях ведущих специалистов как США, так и стран Западной Европы указывается, что в острейшем периоде инсульта не следует снижать АД, если оно не достигло опасно высоких цифр [27–30].

Гипотензивная терапия в первые часы и сутки инсульта

Согласованные рекомендации ряда европейских неврологических обществ и Совета по инсульту [30], опубликованные в 2000 г., предусматривают, что в первые 24–48 ч от начала острого ИИ:

1) не требуется медикаментозного снижения АД, если однократно измеренное систолическое АД (САД) не превышает 230, а диастолическое (ДАД) – 140 мм рт. ст.;

2) снижение АД показано, если при повторных измерениях САД превышает 220, а ДАД составляет 120–140 мм рт. ст. Следующие препараты рекомендованы к применению: каптоприл 6,25–12,5 мг внутрь; лабеталол 5–20 мг внутривенно; уратидил 10–15 мг внутривенно, с последующим введением 4–8 мг внутривенно; клонидин 0,15–0,3 мг внутривенно или подкожно; дигидралазин 5 мг внутривенно и метопролол 10 мг;

3) при ДАД выше 140 мм рт. ст. желательно применить: нитроглицерин 5 мг внутривенно с последующим введением 1–4 мг внутривенно; нитропруссид натрия 1–2 мг внутривенно.

Рекомендуется также избегать применения высоких доз антагонистов кальция; дача нифедипина внутрь часто приводит к быстрому и избыточному снижению АД. У пациентов с выраженной АГ в анамнезе целевым АД является 180/100–105 мм рт. ст.; у пациентов без такого анамнеза желательна мягкая АГ – 160–180/90/100 мм рт. ст.

Следует отметить, что эти рекомендации нельзя считать универсальными, подходящими для каждого отдельного случая. Даже в первые часы инсульта снижение АД в одних случаях может ухудшить показатели гемодинамики в зоне ишемии, в других – практически оставить их без изменения или даже уменьшить опасность осложнений, таких как геморрагическая трансформация инфаркта. Последнее особенно важно в тех случаях, когда применяется тромболитическая терапия и, следовательно, опасность геморрагических осложнений значительно возрастает. В случаях мелких, лакунарных инфарктов, когда зона ишемии ограничена территорией одной из перфорирующих артерий и область пенумбры предположительно очень мала, снижение АД вряд ли существенно изменит размеры очага инфаркта мозга, который, по-видимому, сформировался уже в первые минуты–часы инсульта. В ситуации прямо противоположной, когда наступила острая закупорка основного ствола средней мозговой артерии вследствие эмболии и возникла обширная зона ишемии, а впоследствии начинает формироваться массивный ишемический отек соответствующего полушария мозга, снижение АД в первые часы, до включения коллатерального кровообращения и затем реканализации артерии, вполне вероятно, может способствовать увеличению размера инфаркта и соответственно исходу инсульта с более тяжелым неврологическим дефицитом. Однако спустя некоторое время (часы или сутки), по мере восстановления кровотока в зоне ишемии и в то же время нарастания ишемического отека мозга, высокое (для данного пациента) АД является и повреждающим фактором, так как усиливает вазогенный отек в зоне повышенной проницаемости ГЭБ и, по-видимому, выраженность геморрагической трансформации инфаркта мозга, особенно в случаях лечения фибринолитиками или антикоагулянтами [31].

Информация, необходимая для оценки ситуации и принятия решения, в принципе может быть получена при использовании таких современных методов обследования, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и спектроскопия, однако в практической работе наиболее доступны ультразвуковые методы исследования и компьютерная томография (КТ)

мозга. В первые часы инсульта не всегда удается предсказать размеры формирующегося инфаркта мозга, часто еще не выявляется лакунарный инфаркт. В этих случаях необходим комплексный подход с оценкой неврологического статуса, позволяющей предположить подтип ИИ (W), данных КТ/МРТ, доплерографии экстра- и интракраниальных артерий мозга. Поэтому решение о проведении антигипертензивной терапии в острейшем и остром периоде инсульта трудно сделать стандартным для каждого отдельного случая.

В тех относительно редких случаях, когда после инсульта подъем АД возникает у больного с ранее нормальным или пограничным АД и он сопровождается клиникой гипертонического криза, а также в случаях, когда у явно гипертонического больного имеются признаки страдания мозга, сердца, почек, снижение АД, безусловно, показано. Однако это снижение должно быть нерезким и управляемым, и важно оценивать динамику неврологических симптомов в зависимости от изменений уровня АД. Наш клинический опыт показывает, что проведенное по таким показаниям медикаментозное мягкое снижение АД не сопровождается нарастанием общемозговых или очаговых симптомов даже у тяжелых больных.

Гипотензивная терапия в подостром периоде инсульта

После первых 3 сут от начала ИИ наступает, как правило, стабилизация состояния больного, улучшение показателей мозговой гемодинамики. Во многих случаях эмболической окклюзии даже такого крупного сосуда, как средняя мозговая артерия (СМА), происходит реканализация ее и восстановление кровотока в ишемизированной зоне, нередко сопровождающееся возникновением диapedезных микрогеморрагий в зоне ишемии или на границе с ней, – возникновение геморрагического пропитывания тканей (геморрагического инфаркта, или геморрагической трансформации инфаркта). В этих условиях постепенное снижение АД (спонтанное или медикаментозное) представляется полезным. Если спонтанного снижения АД до привычных для больного значений не происходит в первые несколько дней ИИ, то гипотензивные препараты должны быть назначены. Общепризнано, однако, что и в этом периоде не надо стремиться к нормализации АД. Пример рекомендуемой тактики приведен ниже [29]:

а) больным с АГ в анамнезе: постепенное снижение АД до **160–170/90–100 мм рт. ст., или среднего АД 115–125 мм рт. ст.**

б) больным без АГ в анамнезе: постепенное снижение до **140–150/85–95 мм рт. ст., или среднего АД 105–115 мм рт. ст.**

Стоит отметить, что не существует общепризнанного представления о том, когда следует начинать плановое снижение АД, если не возникло необходимости в неотложных мероприятиях и не произошло естественного снижения его до привычных для больного значений. Так, например, Ch.Warlow и соавт. [24] не находят четких данных в пользу каких-либо воздействий на АД в остром периоде ИИ и советуют воздерживаться от таких воздействий в тех случаях, когда нет данных о повреждающем действии высокого АД на органы и системы. Во всех таких случаях ИИ (а их большинство) авторы предпочитают начинать плановую антигипертензивную терапию спустя 1–2 нед от начала инсульта.

По нашим данным, в этом периоде ИИ гипертонические кризы вызывают больше осложнений, чем эпизоды гипотензии. С другой стороны, в этом периоде еще требуется особая осторожность при снижении АД у больных с повторными ТИА, с критическим стенозом сонной артерии, с тяжелым стенозом основной артерии и у больных с выраженной дисциркуляторной энцефалопатией.

Безопасность применения в этом периоде **гипотензивных препаратов длительного действия** изучена в единичных работах. Так, Dyker и соавт. [32] сообщили, что периндоприл, применявшийся ими в остром периоде инсульта, снижал АД без сопутствующего уменьшения мозгового кровотока. Аналогичные данные получены М.Ю.Мартьяновым и соавт., применявшими эпросартана мезилат в течение 6 мес, начиная с подострого периода инсульта [33]. Наши

Таблица 1. Динамика показателей транскраниальной доплерографии у больных с ИИ

Показатели ТКДГ		Время после инсульта, сут		
		2-3	5-7	20-21
ЛСК в СМА:	на стороне поражения	45,8±2,9	46,48±2,9	48,17±2,8
	контрлатерально	57,00±3,2	56,42±2,6	57,69±2,7
PI в СМА:	на стороне поражения	0,96±0,05	0,93±0,04	0,92±0,04
	контрлатерально	1,02±0,04	1,00±0,03	1,00±0,03
КО:	на стороне поражения	1,18±0,03	1,18±0,03	1,22±0,03
	контрлатерально	1,34±0,03	1,34±0,03	1,37±0,02

Примечание. Здесь и в табл. 2: ЛСК – линейная скорость кровотока; PI – пульсационный индекс; КО – коэффициент овершута.

Таблица 2. Динамика показателей транскраниальной доплерографии в подгруппе больных с ИИ и стенозом или окклюзией внутренней сонной артерии

Показатели ТКДГ		Время после инсульта, сут		
		2-3	5-7	20-21
ЛСК в СМА:	на стороне поражения	41,89±5,59	41,56±4,88	43,33±4,73
	контрлатерально	66,13±7,06	64,75±4,66	65,5±4,61
PI в СМА:	на стороне поражения	0,55±0,08	0,54±0,06	0,55±0,06
	контрлатерально	0,97±0,07	0,98±0,06	0,99±0,06
КО:	на стороне поражения	1,03±0,02	1,04±0,03	1,03±0,02
	контрлатерально	1,32±0,05	1,32±0,04	1,37±0,05

проведено изучение эффективности и безопасности ингибиторов АПФ, в частности, престариума, у больных в подостром периоде ИИ. Под нашим наблюдением находились 36 пациентов с ИИ (19 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 49 до 72 лет (средний возраст – 60,1±2,5 года), в течение длительного времени страдавшие АГ (средняя продолжительность АГ – 16,2±1,9 года). “Рабочие” цифры АД составили 155,0±3,5/90,2±2,0 мм рт. ст. (диапазон: 140/80–180/100 мм рт. ст.) с повышением АД в среднем до 206,3±5,0/111,0±4,8 мм рт. ст. У всех 36 пациентов были выявлены гипертрофия левого желудочка и ангиопатия сетчатки.

По данным КТ и МРТ у 48% больных был диагностирован лакунарный инфаркт; у 52% – частичный корково-подкорковый инфаркт (у 38% – частичный подкорковый и у 13% – частичный корково-подкорковый). Выраженная общемозговая симптоматика, признаки отека головного мозга отсутствовали (общий балл по шкале комы Глазго составил 15).

Всем пациентам помимо обследования по общепринятой схеме трижды было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате ТМ-2425 (“AND”): на 2–3, 5–7 и 20–21-е сутки от начала инсульта с интервалами 20 мин днем и 60 мин ночью. В это же время проводили оценку мозгового кровотока и реактивности артерий мозга методом транскраниальной доплерографии (ТКДГ). Среднее по группе АД в приемном покое – 172,3±5,3/105,6±3,9 мм рт. ст. Среднесуточное АД, по данным первого СМАД, составило: систолическое – 154,5±2,3 мм рт. ст., диастолическое – 91,7±1,9 мм рт. ст., что значительно превышает норму. (Хотя точные критерии АГ по данным СМАД не разработаны, считается, что среднесуточное АД 125/80 соответствует клиническому 140/90). Суточный ритм у большинства больных характеризовался недостаточным снижением АД: суточный индекс (СИ) САД<10% выявлен в 72% случаев и СИ ДАД – в 67%; в том числе у 2 человек суточные колебания АД практически отсутствовали, у 9 человек наблюдали повышение АД в ночные часы. В среднем по группе СИ САД=4,26±1,41 мм рт. ст.; СИ ДАД=5,23±1,28 мм рт. ст. Показатели “нагрузки давлением” были повышены у всех больных: индекс измерений (% измерений выше пограничных значений: 140/90 днем и 120/80 ночью) составил 74,2±2,3% днем и 72,0±2,9% ночью. Снижение АД в ночные часы было отмечено у 5 больных. Хотя нижним пределом для анализа СМАД является 86/48 мм рт. ст. для ночного АД, мы, учитывая выраженность АГ у данных больных, считали нижним уровнем АД для ночного АД 90/60 мм рт. ст. Показатель снижения АД – индекс времени гипотонии (% измерений ниже определенного значения) составил у этих больных 10–20%. Средние же показатели времени гипотонии по группе были низкими. Следовательно, АД у больных в подостром периоде ИИ характеризуется высокими показателями “нагрузки” давлением, низким

Рис. 1. Динамика АД у пациентов в подостром периоде ИИ при проведении гипотензивной терапии

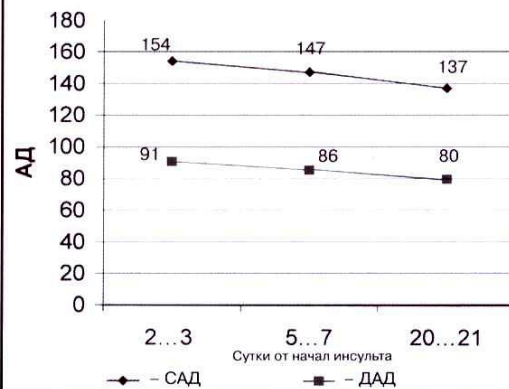


Рис. 2. Факторы, влияющие на безопасность проведения гипотензивной терапии

1. Тяжелый стеноз, субокклюзия, окклюзия экстра- или интракраниальных артерий	1. Нет данных за тромбозующее поражение сосудов мозга
Снижение ЦВР	Сохранность ЦВР
2. Недавние ТИА, особенно повторные и в КБ. Явная ДЭ II–III ст.	2. Нет данных за прогрессирующую “ишемическую болезнь мозга”
3. Плохая переносимость снижения АД	3. Хорошая переносимость низких уровней АД
↓	↓
Максимальная осторожность при снижении АД, проведении оперативных вмешательств и т.д.	Активная гипотензивная терапия для профилактики как ГИ, так и ИИ

КБ – каротидный бассейн кровоснабжения головного мозга; ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия; ГИ – геморрагический инсульт.

СИ и низким индексом времени гипотонии. Сопоставления с данными литературы позволяют предположить, что у больных в остром периоде нетяжелого ИИ суточный профиль АД не имеет принципиальных отличий от такового у больных с выраженной АГ без нарушений мозгового кровообращения [34, 35].

Всем больным была назначена антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ, при необходимости в комбинации с диуретиками. У 22 пациентов применяли престариум в дозе 4 мг в день, у 8 из них дозу препарата на второй неделе увеличили до 8 мг. При повторном СМАД было выявлено достоверное снижение АД на 5–7 и 20–21-е сутки (рис. 2). У подавляющего большинства больных (69%) удалось снизить АД ниже привычных для больного цифр. Постепенное снижение АД ни в одном случае не привело к ухудшению общей и неврологической симптоматики.

Показатели "нагрузки" давлением на фоне гипотензивной терапии уменьшились и на 21-е сутки составили $52,8 \pm 3,1$ днем и $56,0 \pm 2,4$ ночью. Суточный ритм АД у большинства больных по-прежнему характеризовался недостаточным снижением АД в ночное время, у 8 из них сохранилось ночное повышение АД. В целом по группе СИ по САД составили $4,9 \pm 1,25$, а по ДИД – $4,82 \pm 1,18$ (СИ САД у 77% пациентов и СИ ДАД у 69% был ниже 10%). Эпизоды артериальной гипотензии в ночное и дневное время, по данным СМАД, имели место у 6 больных. Количество измерений с низким АД за ночь не имело достоверных отличий по сравнению с первоначальным СМАД, в том числе у 2 больных с тяжелым тромбозом поразившим поражение БЦА. В целом антигипертензивная терапия, снижая АД и показатели "нагрузки" давлением, не влияла на суточный ритм АД и не увеличивала показатели гипотонии.

В период наблюдения у 3 больных при ежедневном измерении АД были зарегистрированы низкие цифры АД (ниже 100/60), связанные с острой сердечной недостаточностью в течение нескольких часов, у 5 больных (в том числе у 3 с тяжелым стенозирующим поражением БЦА) – более короткие эпизоды выраженной гипотензии. Ни в одном из этих случаев мы не наблюдали ухудшения очаговой неврологической симптоматики. В то же время у 2 больных со стенозами сонных артерий на фоне повышения АД развилось повторное ИММК, у других 2 больных – ТИА.

Снижение АД у данной группы больных с ИИ не привело к ухудшению показателей мозгового кровообращения и реактивности сосудов головного мозга (табл. 1). Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи степени снижения АД и изменений показателей гемодинамики. У 10 больных с ИИ было выявлено тяжелое стенозирующее поражение внутренней сонной артерии: в 6 случаях – стеноз более 80% просвета, в 4 – субокклюзия или окклюзия. В этой подгруппе больных также не отмечено ухудшения показателей гемодинамики не только в относительно "здоровом" полушарии мозга, но и на стороне стеноза/окклюзии сонной артерии (табл. 2). Полученные данные позволяют, хотя и с определенной осторожностью, считать, что снижение АД ингибиторами АПФ, в частности, препаратом длительного действия престариумом, в комбинации с диуретиками у больных в подостром периоде нетяжелого ИИ с 3–4 суток заболевания является безопасным, по данным клинического обследования и доплерографической оценки мозговой гемодинамики.

Гипотензивная терапия для вторичной профилактики инсульта

Клинические испытания различных гипотензивных препаратов убедительно показали, что риск первого инсульта, в том числе ишемического, значительно снижается (примерно на 38%) при медикаментозном снижении АД, и значительная часть этого снижения достигается уже к концу первого или второго года профилактики. Польза от снижения АД оказалась даже больше у пожилых лиц с систолической АГ [36]. Снижение АД для вторичной профилактики инсульта в принципе обещает быть еще более эффективным, так как риск возникновения повторных нарушений мозгового кровообращения намного выше риска первого инсульта [24]. Однако убедительные данные в пользу эффективности антигипертензивной терапии для вторичной профилактики были получены только в последнее время, и они были связаны с применением ингибитора АПФ периндоприла в испытании PROGRESS [37].

Для первичной профилактики инсульта и инфаркта миокарда эффективными оказались разные классы гипотензивных средств. Однако данные испытания PROGRESS позволили предположить, что снижение риска инсульта, инфаркта

миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний было вызвано не только снижением АД, но и другими свойствами ингибитора АПФ, предположительно его влиянием на эндотелийзависимую вазодилатацию и процессы ремоделирования в сердечно-сосудистой системе. Это предположение в определенной степени подкрепляется результатами испытаний LIFE, которое, кроме того, впервые убедительно показало, что снижение АД антагонистом рецепторов I типа к ангиотензину II лозартаном в большей мере (на 25%) снижает риск инсульта, чем применение с этой целью бета-блокатора атенолола [38].

Таким образом, в настоящее время есть основания предполагать, что гипотензивные препараты, непосредственно влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, обладают определенными преимуществами для профилактики инсульта. В то же время, хотя польза антигипертензивной терапии представляется несомненной, остаются спорные вопросы тактики ее проведения для вторичной профилактики инсульта или для подгрупп пациентов с очень высоким риском первого инсульта.

Главный вопрос, вызывающий дискуссии между кардиологами и неврологами и наиболее сложный для практического врача, – безопасность снижения АД для определенных подгрупп пациентов. С одной стороны, имеются данные об эффективности весьма значительного снижения АД (ДАД < 80 мм рт. ст., испытание HOT) именно для профилактики инсульта [39]. При вторичной профилактике инсульта [37] не сообщалось об осложнениях вследствие избыточного снижения АД. С другой стороны, хорошо известны факты снижения цереброваскулярной реактивности (ЦВР) у лиц с АГ [40, 41], с гипертонической ангиоэнцефалопатией (ДЭ II–III стадии), при тяжелом тромбозом поразившем поражение БЦА. Одним из механизмов развития ИИ (правда, далеко не самым частым) является гемодинамический, когда именно снижение системного АД приводит к развитию ишемии мозга в зонах смежного кровоснабжения у больных с тяжелым церебральным атеросклерозом и функциональной недостаточностью артерий виллизиева круга. Развитие и прогрессирование сосудистой деменции у гипертонических лиц, проявления радиологической картины лейкоареоза связывается с эпизодами снижения АД, особенно в ночное время, выявляемого с помощью СМАД [42, 43]. Эти факты и предположения заставляют с осторожностью подходить к "агрессивному" снижению АД у определенных категорий больных, определяют необходимость специальных исследований в этом направлении.

Нами проведено изучение безопасности и эффективности антигипертензивной терапии у больных с атеросклеротическими окклюзиями и/или гемодинамически значимыми стенозами брахиоцефальных артерий, большинство из которых в прошлом перенесли ИИ, а в 50% случаев – инфаркт миокарда на фоне стенокардии, диабета или атеросклероза периферических артерий. Мягкую антигипертензивную терапию проводили в подгруппах пациентов (25–30 человек) ингибиторами АПФ эналаприлом (эдинитом) или лизиноприлом (диротеном), бета-блокатором небивололом (небилетом) или антагонистом рецепторов к ангиотензину II эпросартаном (теветеном). Было показано, что умеренное снижение АД любым из этих препаратов в течение 3 мес (< САД на 10–11%, ДАД на 9–10%, среднего АД на 8,5–10% от исходных значений) не сопровождалось появлением ТИА или ИИ. Несмотря на снижение АД, показатели мозгового кровотока (линейная скорость кровотока – ЛСК и ЦВР средней мозговой артерии на стороне "здоровой" и пораженной ВСА) оставались стабильными. Клинические наблюдения не давали оснований предполагать нарастания хронической ИММК при снижении АД. Явного преимущества какого-либо из препаратов не было отмечено (достоверное увеличение резерва вазодилатации на стороне поражения обнаружено у пациентов, лечившихся небилетом). Таким образом, мягкое снижение АД у пациентов с очень высоким риском ИИ и низкой ЦВР представляется достаточно безопасным с применением любого из изученных препаратов, выбор которого должен определяться общими принципами подбора гипотензивных средств [44].

Остается неясным, в какой степени дальнейшее снижение АД будет полезным для данной группы пациентов, может ли

существенно увеличилась переносимость к более низкому АД через 6–12 мес и более после первого этапа мягкого снижения АД. Решение этого и других вопросов требует проведения специальных исследований с количественной оценкой регионарного объемного мозгового кровотока и метаболизма мозга у двух групп гипертензивных пациентов с предполагаемым повышенным риском снижения АД: с тяжелым церебральным атеросклерозом и с выраженной дисциркуляторной энцефалопатией. До получения новых данных нам представляется полезной в клинической практике приведенная ниже схема (см. рис. 2) планирования антигипертензивной терапии у больных с высоким риском инсульта или прогрессирования хронической НМК.

Литература

1. Byrom FB. The hypertensive vascular crisis. — *NJ*, 1969; 131 p.
2. Johansson B. Increased cerebrovascular permeability in acute arterial hypertension. *Acta Physiol Scand* 1973; 89 (suppl. 396): 14 p.
3. Johansson B, Strandgaard S, Lassen NA. On the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Circul Res* 1974; 34 (5, suppl. 1): 1–167, 1–174.
4. Ганнушкина ИВ, Шафранова ВЛ. О возможных механизмах повышенной уязвимости ткани мозга в зонах смежного кровообращения при циркуляторной гипоксии. *Всеросс. съезд невропатол. и психиатров*, 3: Тез. докл. М., 1974; С. 166–7.
5. Ганнушкина ИВ, Лебедева ИВ. Гипертензивная энцефалопатия. М.: Медицина, 1987; 223 с.
6. Auer L. The sausage-string phenomenon in acutely induced hypertension — argument against the vasospasm theory in the pathogenesis of acute hypertensive encephalopathy. *Europ Neurol* 1978; 17 (3): 166–73.
7. Byrom FB. Spasm, constriction, and hypertensive vascular arteries. *Amer Heart J* 1975; 90 (5): 76–77.
8. Шмидт ЕВ, Смирнов ВЕ, Прохорова ЕС. и др. Опыт изучения эпидемиологии цереброваскулярных и кардиоваскулярных заболеваний у мужчин старшего возраста. *Вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга: Сб. научн. трудов*, М., 1972; С. 7–26.
9. Whisnant JP, Anderson RN, Aronson SM et al. Clinical prevention of stroke. *Stroke* 1972; 3: 804–25.
10. Гусев ВА, Кузнецова РЛ, Маркова ЗА. и др. К вопросу об изучении эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга в г. Рязани. *Эпидемиологические исследования в неврологии и психиатрии: Сб. научн. трудов*, М., 1982; С. 50–1.
11. Mustacchi P. Risk factors in stroke. *West J Med* 1985; 143 (2): 186–92.
12. Tuomilehto J, Nissinen A, Wolf E et al. Effectiveness of treatment with anti-hypertensive drugs and trends in mortality from stroke in the community. *Brit Med J* 1985; 292 (6499): P. 857–61.
13. Boysen G, Soelberg P, Boas J. Incidence of stroke over a five-year period in Copenhagen city. *Acta neurol Scand* 1986; 73 (5): 514–51.
14. Смирнов ВЕ, Варакин ЮА, Горюстаева ВЕ. и др. Эффективность программы предупреждения инсульта в группе повышенного риска. *Журн. невропатол. и психиатр.* 1988; 1: 49–51.
15. MacMahon S, Rogers A. The epidemiological association between blood pressure and stroke: implications for primary and secondary prevention. *Hypertension Research* 1994; 17 (suppl. 1): S23–S32.
16. Yamori Y, Hori R, Sato M et al. Experimental study on the pathogenesis and prophylaxis of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Japan Circ J* 1975; 39 (5): 611–5.
17. Nag S. Cerebral changes in chronic hypertension. *Acta Neuropathol* 1984; 62 (3): 178–84.
18. Frederiksson K, Nordberg C, Kalimo H et al. Cerebral microangiopathy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Acta neuropathol* 1988; 5: 241–52.
19. Верещагин ИВ, Калайникова ЛА. Ишемические поражения мозга при артериальной гипертензии. *Нарушение мозгового кровообращения*. Вильнюс, 1982; С. 48–50.
20. Верещагин ИВ, Моргунов ВА, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 1997.
21. Колтовер АН, Моргунов ВА, Людокская ИГ. и др. Гипертензивная ангиопатия головного мозга. *Архив патол.* 1986; 11: 34–9.
22. Kontos HA. Oxygen radicals in cerebral vascular injury. *Circul Res* 1985; 57 (4): 508–16.
23. Rosenblum WL. Aspects of endothelium malfunction and function in cerebral microvessels. *Lab Invest* 1986; 55 (3): 252–68.
24. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J et al. *Stroke. A practical guide for management*, 2nd ed. Blackwell Science, 2001; 664 p.
25. Frackowiak RSJ. The pathophysiology of human cerebral ischaemia: a new perspective obtained with positron emission tomography. *Quarterly J Med* 1985; 57: 713–27.
26. Bath FJ, Bath PMW. What is the correct management of blood pressure in acute stroke? The blood pressure in acute stroke collaboration. *Cerebrovascular Diseases* 1997; 7: 205–13.
27. Terry JB, Hanley DF. Evaluation of Stroke Patients in Intensive Care Settings. In: *Primer on Cerebrovascular Diseases*, ed. by K Welch et al. Academic Press, 1997; P. 684–6.
28. Adams HP, del Zoppo GJ, von Kummer R. Management of Stroke: A Practical Guide for the Prevention, Evaluation and Treatment of Acute Stroke, 1998; P. 100–5.
29. Виберс ДО, Фейтун В, Браун РД. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. М.: Бином, 1999; С. 237–9.
30. Hacke W, Kaste M, Olsen S et al. Acute Treatment of Ischemic Stroke. In: *Recommendations for Stroke Management*. Cerebrovascular Dis 2000; 10 (suppl. 3): 22–33.
31. Fagan SC. Management of Hypertension in Stroke. In: *Primer on Cerebrovascular Diseases*, ed. by K Welch et al. Academic Press, 1997; P. 687–9.
32. Dyker AG, Grosser DG, Lees K. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 580–3.
33. Мартынов МЮ, Бойко АН, Петухов ЕБ. и др. Применение эпросартана мезилата для контроля уровня артериального давления у больных с ишемическим инсультом. *Журн. невропатол. и психиатр.* 2002; 4: 26–30.
34. Шляхто ЕВ, Конради АО, Усачев НЛ. и др. К вопросу о роли суточного мониторирования артериального давления в обследовании больных гипертензивной болезнью. *Артериальная гипертензия*, 1998; 4: 56–62.
35. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999.
36. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
37. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033–41.
38. Dahlöf B, Devereux RS, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
39. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351 (9118): 1755–62.
40. Четчикян АО, Варакин ЮА, Горюстаева ГВ, Реброва ОЮ. Особенности кровоснабжения мозга у больных артериальной гипертензией. *Инсульт*, 2002; 5: 32–6.
41. Шмырев ВЛ, Остроумова ВД, Гажонова ВЕ. и др. Исследование цереброваскулярной реактивности у больных пожилого возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Инсульт*, 2002; 7: 48–51.
42. Шмырев ВЛ, Мартынов АИ, Гулевская ТС. и др. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость. *Неврологич. журн.* 2000; 3: 47–54.
43. Калайникова ЛА, Кулов ББ. Факторы риска субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии. *Инсульт*, 2002; 7: 3–8.
44. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*, 2001; 7 (1): 4–16.