

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.12-008.331.1-085:616-073.756.8

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ДАННЫМ НЕЙРОВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В.Ф. Мордовин, Г.В. Семке, В.Ю. УсовФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск
E-mail: semke@cardio.tsu.ru

FEATURES OF CEREBROPROTECTIVE EFFICACY OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS ACCORDING TO NEUROIMAGING STUDIES

V.F. Mordovin, G.V. Semke, W.Yu. UssovFederal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy
of Medical Sciences, Tomsk

Цель работы: изучить влияние терапии антагонистами кальция и бета-блокаторами на динамику суточных профилей АД и изменение степени выраженности гипертензивной энцефалопатии по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и динамической перфузионной рентгеновской компьютерной томографии головного мозга (ДРКТ). Обследовано 100 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) II стадии без тяжелой сопутствующей патологии, средний возраст – $51,0 \pm 9,5$ год. Метопролол (эгилок-ретард, Egis, Венгрия) в дозе 25–100 мг получали 47 пациентов, фелодипин (фелодип, IVAX, Чехия) 2,5–15 мг – 29 больных и верапамил (изоптин SR 240, Knoll, Германия) 120–480 мг – 24 пациента. Исходно и через 6 мес. терапии всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), МРТ и СРКТ головного мозга с расчетом показателей мозгового кровотока. На фоне терапии фелодипином и верапамилем отмечалось статистически значимое уменьшение перивентрикулярного и субкортикального отека, при лечении метопрололом статистически значимо уменьшался только субкортикальный отек. При лечении фелодипином статистически значимо улучшалось мозговое кровенаполнение, терапия метопрололом и верапамилем сопровождалась тенденцией увеличением мозгового кровотока в области перивентрикулярного отека. Максимальное увеличение мозгового кровотока наблюдалось при снижении систолического АД на 16–25 мм рт. ст. от исходного уровня. Антагонист кальция фелодипин значительно улучшает мозговой кровоток и уменьшает выраженность структурных признаков гипертензивной энцефалопатии. Он наиболее показан у больных с исходно сниженными показателями мозгового кровотока и выраженным перивентрикулярным и субкортикальным отеком головного мозга. У пациентов с исходно нормальными показателями мозгового кровотока, наличием перивентрикулярного и субкортикального отека может использоваться верапамил. У больных с нормальными исходными показателями кровотока и незначительным субкортикальным отеком также оправдано назначение метопролола.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертензивная энцефалопатия, антигипертензивная терапия, компьютерная томография мозга.

Purpose of the study was to elucidate the effects of treatment with calcium antagonists and beta-blockers on the dynamics of circadian blood pressure profile and changes of the severity of hypertensive encephalopathy according to magnetic resonance imaging (MRI) and dynamic x-ray computed tomography of the brain (DRKT). The study involved 100 patients with essential hypertension stage II, the average age of 51.0 ± 9.5 years. Forty seven patients received Metoprolol (egilok retard, Egis, Hungary) at a dose of 25–100 mg; 29 patients received felodipine (felodip, IVAX, Czech Republic) 2.5–15 mg; and 24 patients were administered with verapamil (Isoptin SR 240, Knoll, Germany) 120–480 mg. At baseline and 6 months after the treatment, all patients underwent ABPM, MRI, and DRKT of the brain with the calculation of indicators of cerebral blood flow. The treatment with felodipine and verapamil led to a significant decrease in the periventricular and subcortical edema; treatment with metoprolol significantly decreased subcortical edema. The treatment with felodipine significantly improved cerebral perfusion; therapy with metoprolol and verapamil was associated with a tendency to increase cerebral blood flow in the area of periventricular edema. The maximum increase in cerebral blood flow was observed when systolic blood pressure decreased by 16–25 mm Hg compared with baseline. Felodipine exerted the best effects changing cerebral blood flow and decreasing the severity of the structural changes in hypertensive encephalopathy. The drug is indicated in patients with the initially reduced rates of cerebral blood flow and severe periventricular and subcortical cerebral edema. In patients with normal rates of cerebral blood flow and the presence of periventricular and

subcortical edema, verapamil may be used. In patients with normal baseline blood flow and small subcortical edema, administration of metoprolol is justified.

Key words: arterial hypertension, hypertensive encephalopathy, antihypertensive therapy, computed tomography of the brain.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы “Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации”, распространенность АГ среди населения в 2009 г. составила 40,8% (у мужчин – 36,6%, у женщин – 42,9%) [1].

Известно, что АГ приводит к развитию различных органических осложнений, которым предшествует бессимптомное поражение органов-мишеней, в том числе головного мозга. Именно АГ считается ведущим фактором риска развития прогрессивных форм цереброваскулярной патологии. Субклинические поражения головного мозга у больных с АГ выявляются в 44% случаев, что почти в 2 раза превышает распространенность поражения сердца и почек как органов-мишеней АГ [2].

В настоящее время достигнут значительный прогресс в изучении различных видов сосудистой патологии головного мозга, что, прежде всего, обусловлено широким применением новейших методов исследования его структуры, функций, особенностей кровотока и метаболизма. Особое место среди этих методов занимают методы нейро- и ангиовизуализации, имеющие решающее значение в диагностике, а подчас в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний. Внедрение в последние годы в клиническую практику методов нейровизуализации дает возможность выявить на ранних стадиях АГ появление органических изменений головного мозга, которые постепенно приводят к снижению интеллекта, развитию клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии и деменции.

Информативными методами количественной оценки кровотока в головном мозге являются радионуклидные исследования, такие как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) с ^{99m}Tc -ГМПАО и позитронная эмиссионная томография. Тем не менее, для широкого практического использования эти методы остаются малодоступными вследствие их высокой себестоимости, недостаточного числа установок и довольно большой временной длительности исследования. В связи с этим использование динамической перфузионной рентгеновской компьютерной томографии (ДРКТ) приобретает особую актуальность [3]. Метод дает возможность точного количественного определения концентраций рентгенконтрастного препарата в сосудах и тканях и оценки тканевого кровотока в физиологических единицах (мл/мин/100 г ткани), не ограничиваясь контрастированием просвета артерий.

Основу мероприятий, направленных на снижение частоты возникновения острых нарушений мозгового кровообращения, составляет повышение эффективности лечения больных с признаками хронической цереброваскулярной недостаточности. Согласно международ-

ным и национальным рекомендациям, это предполагает модификацию образа жизни пациентов и коррекцию факторов риска заболевания, однако основное значение имеет эффективность проведения антигипертензивной терапии.

В настоящее время с этой целью широко используются антагонисты кальция и бета-блокаторы, тем не менее, вопросы, касающиеся объективной оценки их влияния на изменение степени выраженности признаков хронической гипертензивной энцефалопатии, до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Применение ДРКТ с комплексным определением показателей мозгового кровотока для оценки гипотензивной эффективности проводимой терапии до настоящего времени также не проводилось.

Цель работы: изучить влияние терапии бета-блокаторами и антагонистами кальция на динамику суточных профилей АД и изменение степени выраженности гипертензивной энцефалопатии по данным МРТ и ДРКТ.

Материал и методы

В исследование было включено 100 пациентов с эссенциальной АГ II стадии без тяжелой сопутствующей патологии. Средний возраст обследованных был $51,0 \pm 9,5$ лет, длительность АГ – $11,4 \pm 9,5$ лет, средние офисные цифры АД составляли $160,8 \pm 15,7 / 97,6 \pm 8,9$ мм рт. ст. Метопролол (эгилок-ретард, Egis, Венгрия) в дозе 25–100 мг был назначен 47 пациентам, фелодипин (фелодип, IVAХ, Чехия) в дозе 2,5–15 мг назначался 29 больным и верапамил (изоптин SR 240, Knoll, Германия) в дозе 120–480 мг назначался 24 пациентам. Доза препаратов подбиралась индивидуально методом титрования в течение первых 3 мес. лечения до достижения нормализации АД по данным суточного мониторинга. Пациенты сравнимых групп были сопоставимы по всем клиническим и метаболическим параметрам. Исходно и через 6 мес. терапии всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), МРТ и ДРКТ головного мозга с количественным расчетом показателей мозгового кровотока.

Мониторирование АД осуществлялось системами полностью автоматического измерения АД SpaceLabs 90207 (SpaceLabs, Inc., USA), ABPM-04 (Meditech, Hungary), CardioTens 0364 (Meditech Kft, Hungary). Определялись среднесуточные (24 САД, 24 ДАД), среднедневные (день САД, день ДАД), средненочные (ночь САД, ночь ДАД) величины систолического и диастолического АД, индексы времени, показатели вариабельности и степени ночного снижения систолического и диастолического АД (СИ для САД, СИ для ДАД).

МР-томография проводилась на низкопольном магнитно-резонансном томографе “Magnetom-OPEN” (“Siemens AG”, Германия), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Анализ томограмм заключался в определении МРТ-признаков внутричереп-

ной гипертензии (ВЧГ), нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии.

ДРКТ головного мозга выполнялась как последовательность ежесекундных томосрезов толщиной по 5 мм, на уровне тел боковых желудочков и базальных ядер, в течение 40–45 с после болюсного введения рентгенконтрастного препарата (Визипак, “Никомед-Амершам” или Ультравист-370, “Шеринг-Байер”). При этом рентгенконтрастный препарат вводился в объеме до 50 мл со скоростью 4–6 мл/с.

Результаты и обсуждение

Под влиянием лечения у всех включенных в исследование больных наблюдалось значительное достоверное снижение АД по данным его офисных измерений и показателей суточного мониторирования (табл. 1).

При оценке структурных признаков гипертензивной энцефалопатии было выявлено, что под влиянием терапии фелодипином и верапамилом отмечалась выраженная положительная динамика признаков ВЧГ: статистически значимое уменьшение перивентрикулярного и суб-

кортикального отека, тогда как при лечении метопрололом статистически значимо уменьшался только субкортикальный отек (табл. 2).

По результатам ДРКТ головного мозга, в области перивентрикулярного отека на фоне терапии метопрололом и верапамилом наблюдалась тенденция к увеличению мозгового кровотока, в то время как при лечении фелодипином отмечено статистически значимое улучшение мозгового кровенаполнения. Кровоток в области базальных ядер под влиянием верапамила и фелодипина существенно не менялся, а под влиянием метопролола статистически значимо уменьшился (табл. 3).

Для определения уровня снижения АД, при котором происходит максимальное увеличение мозгового кровотока, пациенты были поделены на группы в зависимости от выраженности динамики показателей АД. На фоне терапии метопрололом и верапамилом максимальное увеличение мозгового кровотока наблюдалось при снижении систолического АД на 16–20 мм рт. ст., а при лечении фелодипином – на 16–25 мм рт. ст. от исходного уровня. При снижении АД менее чем на 16 мм рт. ст. или, наоборот, при интенсивном снижении АД более 25 мм

Таблица 1

Динамика показателей АД по данным СМАД на фоне терапии метопрололом, верапамилом и фелодипином

Показатели АД	Метопролол		Верапамил		Фелодипин	
	Исход	6 мес.	Исход	6 мес.	Исход	6 мес.
24 САД, мм рт. ст.	141,6±11	127,5±7,5*	144,0±13,0	127,4±5,5*	144,6±8,0	128,5±6,4*
24 ДАД, мм рт. ст.	85,2±9,5	76,1±6,9*	90,2±9,6	78,8±4,0*	87,9±7,9	78,7±6,6*
День САД, мм рт. ст.	147,7±10	132,1±8,3*	149,3±12,1	131,0±6,2*	148,9±8,8	133,1±7,0*
День ДАД, мм рт. ст.	90,5±9,3	80,5±7,9*	95,4±13,6	82,1±9,3*	91,7±9,2	82,6±7,8*
Ночь САД, мм рт. ст.	131,5±15	118,9±8,0*	131,3±16,8	119,5±6,5*	135,5±11,4	119,4±8,6*
Ночь ДАД, мм рт. ст.	74,9±10,1	67,6±7,0*	78,8±9,6	70,0±5,0*	79,6±9,8	70,5±8,0*

Примечание: * – статистически значимые различия с исходными показателями ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика признаков ВЧГ на фоне терапии метопрололом, верапамилом, фелодипином

Признаки ВЧГ	Метопролол		Верапамил		Фелодипин	
	Исход	6 мес.	Исход	6 мес.	Исход	6 мес.
Перивентрикулярный отек, (ПВО), мм	2,69±0,7	2,51±0,9	2,2±0,7	1,5±0,9*	2,5±0,9	2,0±0,8*
Субкортикальный отек, мм	2,1±0,5	1,4±0,6*	2,0±0,6	1,0±0,6*	2,0±1,0	1,1±0,7*

Примечание: * – статистически значимые различия с исходными показателями ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика мозгового кровотока в области перивентрикулярного отека и базальных ядер под влиянием терапии метопрололом, верапамилом и фелодипином

Кровоток, мл/мин/100 г	Метопролол		Верапамил		Фелодипин	
	Исход	6 мес.	Исход	6 мес.	Исход	6 мес.
Обл. ПВО	24,5±9,0	27,8±14,4	29,9±8,2	36,2±8,4	23,6±7,5	31,3±5,7*
Обл. баз. ядер	61,0±17,0	54,9±15,8*	53,2±17,0	51,2±14,7	51,2±17,3	54,5±8,4

Примечание: * – статистически значимые различия с исходными показателями ($p < 0,05$).

рт. ст. на фоне терапии препаратами определялось статистически значимое уменьшение показателей мозгового кровотока.

Обсуждение

Артериальная гипертензия является наиболее распространенным и значимым модифицируемым фактором риска развития цереброваскулярной патологии независимо от географического региона и этнической принадлежности населения [4].

Одной из основных задач для больных АГ является выбор наиболее адекватного антигипертензивного препарата, который бы не только привел к нормализации АД, но и позволил скорректировать основные структурные и функциональные изменения в церебральных артериях и головном мозге, являющихся основой для развития хронических прогрессирующих и острых форм нарушений мозгового кровообращения. Крупные международные исследования, в которые включены десятки тысяч больных, показали, что систематическая антигипертензивная терапия снижает частоту инсультов на 20–40% [5].

В настоящее время большое значение придается латентным структурным изменениям мозга, выявляемым при МРТ, поскольку доказано, что некоторые из них являются прогностически неблагоприятными в плане возникновения мозговых инсультов. Особенно большое предикторное значение придается наличию очагов в белом веществе головного мозга и признаков перивентрикулярного отека [6, 7].

В связи с этим большой интерес представляет оценка влияния различных антигипертензивных препаратов на патологические процессы в головном мозге у больных АГ и возможность их регресса под влиянием антигипертензивной терапии. Весьма примечательны в этом отношении результаты исследования F. Leeuw и соавт., в котором 177 пациентов наблюдались в течение 15 лет. Авторами показано, что у пациентов с успешно проводимой антигипертензивной терапией в меньшей степени прогрессировали ишемические повреждения головного мозга и выраженность перивентрикулярного лейкоареоза [8]. Аналогичные результаты получены С. Dufouil в 4-летнем исследовании, включившем 845 человек [9]. Тем не менее, при выборе препарата для начальной терапии, и особенно для вторичной профилактики гипертонической энцефалопатии, следует принимать во внимание определенные различия в органопротективных эффектах антигипертензивных препаратов разных классов.

Одним из наиболее изученных классов гипотензивных препаратов, которые потенциально могли бы оказывать дополнительное благотворное влияние на головной мозг как основной орган-мишень при АГ, являются блокаторы кальциевых каналов, дигидропиридиновые производные третьего поколения, прежде всего амлодипин. В таких крупных проспективных клинических исследованиях, как ALLHAT и VALUE, удалось доказать не только высокую гипотензивную эффективность амлодипина, но и его благоприятное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с АГ. В связи с этим было сделано предположение о наличии

дополнительных протективных свойств у данного препарата.

Результаты мета-анализа, проведенного итальянскими учеными по данным 13 крупных исследований у 103793 больных с гипертензией, рандомизированно получавших антагонисты кальция либо другие антигипертензивные препараты, показали (с поправкой на основные вмешивающиеся факторы), что риск инсульта в группе производных дигидропиридина был достоверно ниже, чем при приеме других препаратов, независимо от степени снижения АД. Поэтому, по мнению авторов, антагонисты кальция должны рассматриваться в качестве препаратов первого ряда для профилактики инсульта у больных гипертензией [10]. Были отмечены также церебропротективные свойства карведилола, при использовании которого у больных с сочетанием АГ и сахарного диабета 2-го типа отмечалось улучшение показателей мозговой перфузии [11].

Вместе с тем влияние антагонистов кальция и бета-блокаторов на динамику мозгового кровотока и структурных признаков гипертензивной энцефалопатии изучено недостаточно.

В результате выполненного исследования нами были обнаружены существенные различия в особенностях влияния бета-блокаторов и антагонистов кальция на изменение степени выраженности гипертензивной энцефалопатии, динамику мозгового кровотока. Обнаружено, что на фоне лечения антагонистом кальция фелодипином наиболее значительно улучшается мозговой кровоток и уменьшается степень выраженности структурных признаков гипертензивной энцефалопатии. Известно, что локальное снижение церебральной перфузии приводит к гипоксии ткани мозга, которая становится причиной структурных и функциональных изменений, в том числе при мозговом инсульте [12]. Нами ранее также была выявлена связь между улучшением перфузии мозга и снижением степени выраженности его структурных изменений [13]. Вероятно, именно улучшение мозговой перфузии на фоне лечения фелодипином способствовало достоверному снижению выраженности обратимых структурных изменений мозга. Этому препарату следует отдавать предпочтение у больных с исходно сниженными показателями мозгового кровотока по данным ДРКТ и выраженным перивентрикулярным и субкортикальным отеком головного мозга по данным МРТ. У пациентов с исходно нормальными показателями мозгового кровотока и наличием перивентрикулярного и субкортикального отека возможно назначение верапамила. Отсутствие значимой положительной динамики мозгового кровотока при лечении метопрололом обусловило значительно меньшее влияние препарата на динамику перивентрикулярного лейкоареоза. В связи с этим можно предположить, что назначение метопролола будет оправдано у больных с нормальными исходными показателями кровотока и незначительным субкортикальным отеком. Представляет интерес тот факт, что как недостаточное, так и избыточное снижение АД сопровождается ухудшением показателей мозгового кровотока. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются обоснованными и перспективными.

Литература

1. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е. и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии // *Врач.* – 2009. – № 12. – С. 39–42.
2. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 1229–1236.
3. Никитин Ю.М., Кротенкова М.В., Давыденко И.С. Современные методы диагностики поражений сосудистой системы головного мозга // *Неврологический журнал.* – 2008. – Т. 13, № 1. – С. 4–8.
4. Скворцова В.И., Соколов К.В., Шамалов Н.А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения // *Журн. неврологии и психиатрии.* – 2006. – № 11. – С. 57–65.
5. Blood pressure lowering treatment trialists collaboration // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1955–1964.
6. Kuller L.H., Longstreth W.T., Arnold A.M. et al. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging. A predictor of stroke // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 1821–1825.
7. Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Афанасьева Н.Л. и др. Церебральная патология у больных с артериальной гипертензией. Диагностика и лечение. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2007. – 125 с.
8. Leeuw F.E., Groot J.C., Oudkerk M. et al. Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions // *Neurology.* – 2000. – Vol. 50. – P. 1795–1800.
9. Dufouil C., de Kersaint A., Gilly V., Besancon C. et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities. The EVA MRI Cohort // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56. – P. 921–926.
10. Angeli F. et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17(9). – P. 817–822.
11. Мордовин В.Ф., Белокопытова Н.В., Фальковская А.Ю. и др. Антигипертензивная эффективность и церебропротективные свойства карведилола у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // *Кардиология* – 2007. – № 10. – С. 31–36.
12. Сергеев Д.В. Перфузионная компьютерная томография в диагностике острого ишемического инсульта // *РМЖ.* – 2008. – № 26. – С. 1758–1764.
13. Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Колодина М.В. Ранние стадии формирования гипертензивной энцефалопатии и современные возможности церебропротективной терапии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2008. – № 1. – С. 87–91.

Поступила 20.06.2014

Сведения об авторах

Мордовин Виктор Федорович, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Семке Галина Владимировна, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: semke@cardio.tsu.ru

Усов Владимир Юрьевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.