

Динамика патологических церебральных изменений под влиянием гипотензивной терапии у больных артериальной гипертонией

✍ М.В. Колодина, В.Ф. Мордовин, Г.В. Семке, П.И. Лукьяненко, И.Ю. Ефимова

*НИИ кардиологии Томского научного центра
Сибирского отделения РАМН, г. Томск*

В настоящее время широко известно, что течение артериальной гипертонии (АГ) может осложняться поражением органов-мишеней. Применительно к головному мозгу такими осложнениями являются церебральные гипертензионные кризы, острая гипертензионная энцефалопатия, транзиторные ишемические атаки, инсульт, сосудистая деменция.

Изменения мозговой гемодинамики возникают уже на ранних стадиях АГ и обусловлены адаптивной перестройкой сосудов сопротивления к повышенному уровню артериального давления (АД). Сосуды сопротивления (мелкие артерии и артериолы) сначала сужаются тонически, а затем постоянное сужение артерий ведет к их структурному ремоделированию (гипертрофии средней оболочки, гиперэластозу и склерозу стенок), что увеличивает соотношение между толщиной стенки сосуда и его просветом. Вследствие этого уменьшается поперечное сечение просвета артерий, снижается кровоток в них и повышается сосудистое сопротивление.

Гипертензионная ангиоэнцефалопатия по мере прогрессирования приводит к дистрофическим изменениям мозговой ткани, выявляющимся при использовании современных методов нейровизуализации, например магнитно-резонансной томографии (МРТ). К МРТ-признакам гипертензионной энцефалопатии в настоящее время

относят: лакунарные инфаркты, расширение желудочков мозга и субарахноидальных пространств, перивентрикулярный отек, расширение борозд, нарушение дифференциации серого и белого вещества. Эти субклинические проявления, в свою очередь, связаны с развитием клинически выраженного инсульта. Так, обнаружение при МРТ головного мозга субкортикального бессимптомного инфаркта мозга или наличие фокального интенсивного сигнала в белом веществе рассматривается как фактор риска возникновения клинического субкортикального инфаркта мозга или геморрагического инсульта.

Не вызывает сомнения, что снижение АД у больных АГ приводит к выраженному уменьшению частоты развития инсульта (причем за относительно короткий период времени), являясь мерой первичной профилактики. Выраженный положительный эффект антигипертензивной терапии достигается через 2–3 года, при этом уменьшение диастолического АД на 5–6 мм рт. ст. сопровождается снижением частоты первичного инсульта на 40%.

В рандомизированных контролируемых исследованиях в основном изучалась профилактическая эффективность тиазидных (и тиазидоподобных) диуретиков и β-адреноблокаторов. В результате проведенного метаанализа установлено, что их применение при АГ позволяет снизить заболеваемость

мость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе фатальных и нефатальных инсультов, на 30–50%.

Среди диуретиков особое место занимает индапамид, относящийся к тиазидоподобным диуретикам второго поколения. По основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилататором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие. Проведенные исследования показывают не только высокую клиническую эффективность индапамида, но и возможность его влияния на органы-мишени, в частности уменьшения гипертрофии левого желудочка.

Недавно завершенные рандомизированные исследования показали, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) не уступают диуретикам в способности предотвращать поражение органов-мишеней (в том числе инсульт). Так, по сводным данным плацебоконтролируемых исследований (наиболее крупные из которых исследования HOPE и PROGRESS), ингибиторы АПФ снижают риск инсульта в среднем на 30%.

Несмотря на то что широкомасштабными исследованиями доказана способность данных групп препаратов снижать риск развития мозговых катастроф, их способности влиять на начальные проявления гипертензивной энцефалопатии остаются недостаточно изученными.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния гипотензивной терапии на церебральную перфузию и структурные изменения головного мозга у пациентов с АГ.

Материал и методы

Исследование было рандомизированным открытым контролируемым. В исследование включались пациенты с клинически верифицированным диагнозом эссенциальной АГ I–III степени по классификации ВОЗ 1999 г. У всех пациентов отсутствовала очаговая неврологическая симптоматика.

Критериями исключения были явные органические поражения органов-мишеней (инфаркт миокарда, стенозирующий атеросклероз сонных и коронарных артерий, инсульт и т.д.), тяжелые сопутствующие заболевания, сопровождающиеся почечной или печеночной недостаточностью, а также наличие черепно-мозговых травм или нейроинфекций в анамнезе.

Исследование состояло из двух периодов: элиминационного и лечебного. В течение первого, элиминационного, периода (14 дней) пациентам проводилось общеклиническое обследование, при этом пациенты не получали гипотензивной, сосудистой и ноотропной терапии, после чего осуществлялась их рандомизация в группы методом случайных чисел.

Лечебный период продолжался 24 нед. Пациентам первой группы (16 человек — 8 мужчин и 8 женщин, средний возраст $50,1 \pm 7,4$ лет) назначался индапамид ретард (**Арифон ретард**) в дозе 1,5 мг в сутки. Второй группе пациентов (19 человек — 14 мужчин и 5 женщин, средний возраст $50,2 \pm 6,8$ лет) назначался эналаприл в дозе 5–20 мг в сутки. Промежуточный контроль гипотензивного эффекта осуществлялся через 12 нед по данным суточного мониторирования АД (СМАД). Всем пациентам исходно и через 6 мес от начала терапии проводились СМАД, МРТ и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) головного мозга.

МРТ головного мозга проводилась на томографе “Магнетом” по неизменному протоколу с получением изображений в аксиальных, фронтальных и сагиттальных плоскостях и толщиной срезов 6,5 мм. Определялись размеры наружных и внутренних ликворопроводящих путей. За нормальные размеры структур головного мозга принимались данные группы здоровых лиц (Н.Н. Абрамова, 1994).

ОЭКТ головного мозга проводилась на гамма-камере “Омега 500” с использовани-

Динамика показателей МРТ за время терапии

Показатель	Индапамид		Эналаприл	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Субарахноидальные пространства (средние размеры, мм)				
фронтальная область	3,93 ± 1,25	3,29 ± 1,41**	3,2 ± 0,86	2,83 ± 0,74
парietальная область	3,14 ± 0,91	2,75 ± 0,96*	2,68 ± 0,58	2,43 ± 0,78
затылочная область	1,92 ± 0,49	1,58 ± 0,49*	1,46 ± 0,66	1,33 ± 0,49
Большая цистерна мозга (длинник, мм)	12,5 ± 3,7	10,2 ± 4,2*	14,2 ± 3,9	13,3 ± 8,2

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

ем ^{99m}Tc -гексаметилпропиламиноокси- (церебек), анализ изображений производился на компьютерной системе “Сцинти”. Для оценки мозгового кровотока (МК) выбирали три супратенториальных среза, на каждом из которых выделяли шесть симметричных зон интереса. За относительно гипоперфузируемые сектора принимали зоны со снижением накопления индикатора более чем на 5% по сравнению с контрлатеральным участком.

Результаты исследования

Под влиянием 6-месячной терапии как индапамидом ретард, так и эналаприлом отмечалось достоверное снижение средних показателей систолического и диастолического АД по результатам его суточного мониторинга, значительное уменьшение нагрузки давлением на протяжении суток. Обращало на себя внимание также достоверное улучшение суточных профилей АД у пациентов с недостаточным ночным снижением АД. Следует отметить отсутствие отрицательного влияния обоих препаратов на вариабельность АД, которая в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска поражения органов-мишеней.

По данным МРТ структурные признаки гипертензивной энцефалопатии были выявлены у всех пациентов, в том числе расширение желудочков — у 32 (91,4%), расширение субарахноидальных пространств — у 32 (91,4%). Признаки перивентрикулярного отека выявлялись у 26 пациентов (74,2%),

расширение борозд — у 30 (85,7%), нарушение дифференциации серого и белого вещества — у 16 (45,7%). В 5 случаях были обнаружены лакунарные инфаркты, в 34 (97,1%) — фокальные повреждения белого вещества головного мозга.

На фоне лечения как индапамидом ретард, так и эналаприлом наблюдалось уменьшение выраженности исходно имевшихся МРТ-признаков нарушений ликвородинамики (таблица). После лечения индапамидом ретард было выявлено достоверное уменьшение линейных размеров субарахноидальных пространств во фронтальных, парietальных и затылочных областях головного мозга, а также большой цистерны мозга. Под влиянием терапии эналаприлом тенденция к уменьшению линейных размеров структур ликворопроводящей системы не достигала статистически значимых величин (вероятнее всего, из-за небольшого количества наблюдений).

По результатам ОЭКТ головного мозга участки гипоперфузии в покое были выявлены у всех пациентов. Участки со сниженным накоплением индикатора определялись во всех регионах головного мозга, причем наибольшее количество зон гипоперфузии было в височных областях — 70 (у 89,7% больных), несколько меньшее количество — в теменных — 40 (у 82,8%), лобных — 45 (у 82,8%) и затылочных — 32 (у 72,4%) областях.

Поскольку у больных АГ имелись структурные изменения головного мозга, выяв-

ляемые с помощью МРТ, а также нарушение перфузии по результатам ОЭКТ головного мозга, мы попытались определить их взаимозависимость. Была обнаружена взаимосвязь между количеством гипоперфузируемых секторов и линейными размерами ликворосодержащих пространств. Наиболее значимым оказалось обеднение МК в теменных областях, поскольку число зон гипоперфузии именно в данном регионе положительно коррелировало с размерами передних, задних рогов и тел боковых желудочков, а также цистерн мозга (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = 0,43-0,49$, $p < 0,05$). Наряду с этим выявлена взаимосвязь между количеством секторов гипоперфузии в теменной области и линейными размерами субарахноидальных пространств той же локализации ($r = 0,44$, $p < 0,05$). В прямой зависимости от нарушения гемодинамики в теменных областях также находились оцениваемые в баллах степень перивентрикулярной гиперинтенсивности ($r = 0,58$, $p < 0,01$), степень внутричерепной гипертензии ($r = 0,53$, $p < 0,01$) и степень гипертензивной энцефалопатии ($r = 0,52$, $p < 0,01$).

На фоне лечения отмечалось уменьшение количества гипоперфузируемых секторов в целом на 17,4%. Наиболее отчетливо этот эффект проявлялся в затылочных областях, где число гипоперфузируемых зон уменьшилось на 34,4%, менее выражено — в височных (17,8%), теменных (17,5%) и лобной (4,4%) областях. Сопоставляя эффект индапамида и эналаприла, необходимо отметить некоторые различия в их влиянии на МК. Лечение индапамидом ретард приводило к улучшению кровоснабжения во всех регионах головного мозга, однако статистически значимое уменьшение количества участков гипоперфузии было обнаружено только в затылочной области. Терапия эналаприлом способствовала уменьшению суммарного количества зон асимметрии МК с 30,9 до 20,6%, тогда как по отдельным регионам головного мозга ди-

намика была также положительной, но недостоверной.

Благоприятным фактором, способным уменьшать нарушения перфузии в затылочной области, явилось уменьшение нагрузки диастолическим АД в дневные часы ($r = 0,48$, $p < 0,01$).

Уменьшение количества гипоперфузируемых секторов в теменной области сопровождалось достоверным уменьшением линейных размеров передних рогов боковых желудочков мозга ($r = 0,37$), а также субарахноидальных пространств во фронтальной области ($r = 0,42$). В свою очередь, улучшение перфузии затылочной области достоверно коррелировало с уменьшением размеров субарахноидальных пространств во фронтальной области ($r = 0,37$) и с уменьшением интенсивности сигнала в перивентрикулярной области ($r = 0,42$).

Обсуждение

В последние годы традиционные представления об относительной стабильности мозгового кровотока независимо от центральной гемодинамики претерпели некоторые изменения. При повышении АД отмечается сужение церебральных сосудов мышечного типа, при снижении — их расширение. Эта реакция сохраняется только в определенных пределах АД, выше и ниже которых происходит “срыв” адаптации МК и возникает гипер- или гипоперфузия ткани мозга. При длительно существующей АГ происходит структурно-функциональная адаптация сосудистого русла, на фоне которой даже незначительные колебания АД могут привести к нарушению механизмов ауторегуляции, а МК начинает изменяться пассивно вслед за изменением АД. Кроме того, оказалось, что снижение АД при приеме гипотензивных препаратов может сопровождаться изменением церебральной перфузии и приводить к нарушениям мозгового кровообращения. Таким образом, при выборе терапии у больных АГ необходимо учитывать как исходное состо-

яние МК, так и влияние на него гипотензивного препарата.

В ходе данного исследования было показано, что длительная медикаментозная терапия, снижающая показатели системного АД, не оказывает отрицательного влияния на МК и даже в некоторой степени улучшает его показатели. Возможность реадaptации мозгового сосудистого русла может быть обусловлена как мягким и физиологичным действием препаратов на центральную гемодинамику, исключая резкие перепады АД в течение суток, так и прямым воздействием обоих препаратов на сосудистую стенку. В основе специфического избирательного действия индапамида на резистивное сосудистое русло лежат: снижение чувствительности сосудистой стенки к катехоламинам и ангиотензину II, стимуляция синтеза эндогенных вазодилатирующих простагландин, снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция в миоцитах сосудистой стенки. Ингибиторы АПФ, в частности периндоприл и цилазаприл, также способны уменьшать ремоделирование церебральных артерий и их пассивную растяжимость, которая сопровождает развитие гипертрофии сосудистой стенки, что подтверждено в ряде экспериментальных исследований.

Нормализация мозгового кровотока способствовала улучшению внутримозговой ликвородинамики с уменьшением структурных изменений мозговой ткани, о чем свидетельствует полученная нами корреляционная взаимосвязь между этими показателями. Вместе с тем улучшение мозговой перфузии сопровождалось уменьшением степени лейкоареоза, относящегося к признакам внутричерепной гипертензии и являющегося самостоятельным фактором риска клинического субкортикального инфаркта мозга или геморрагического инсульта.

Таким образом, контролируемая гипотензивная терапия основными классами гипотензивных препаратов (диуретики и

ингибиторы АПФ) способствует улучшению церебральной гемодинамики, что сопровождается уменьшением выраженности структурных изменений головного мозга.

Выводы

1. Терапия как индапамидом ретард, так и эналаприлом приводит к достоверному снижению АД в течение суток, улучшению показателей суточного профиля по результатам СМАД.

2. Снижение системного АД не приводит к нарушению мозгового кровоснабжения, а даже сопровождается некоторым улучшением церебральной перфузии по результатам ОЭКТ головного мозга.

3. Улучшение церебральной перфузии способствует уменьшению выраженности МРТ-признаков гипертензивной энцефалопатии, прежде всего нарушений ликвородинамики.

Рекомендуемая литература

- Абрамова Н.Н. Клиническое применение магнитно-резонансной ангиографии в диагностике поражений экстра- и интракраниальных артерий у больных с артериальными гипертониями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
- Дмитриев В.В., Беленков Ю.Н., Арабидзе Г.Г. и др. Магнитно-резонансная томография при гипертонической энцефалопатии // Визуализация в клинике. 1993. Т. 1. № 3. С. 1–4.
- Зонис Б.Я., Харахашян А.В., Волкова Н.И. и др. Влияние терапии лизиноприлом на состояние церебрального кровотока у женщин с артериальной гипертензией в пери- и постменопаузе // Кардиология. 2002. № 4. С. 29–32.
- Campbell D., Moore R. The pharmacology and clinical pharmacology of indapamide // I. Postgrad. Med. J. 1981. V. 57. P. 7–17.
- Chillon J.M., Baumbach G.L. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker on cerebral arterioles in rats // Hypertension. 1999. V. 33. P. 856–861.
- Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke

- and of coronary heart disease // Br. Med. Bull. 1994. V. 50. P. 272–298.
- Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease // Lancet. 1990. V. 335. P. 827–839.
- Ficzere A., Valikovics A., Fulesdi B. et al. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study // J. Clin. Ultrasound. 1997. V. 25. № 7. P. 383–389.
- Hajdu M.A., Heistad D.D., Baumbach G.L. Effects of antihypertensive therapy on mechanics of cerebral arterioles in rats // Hypertension. 1991. V. 17. P. 308–316.
- Kobayashi S., Okada K., Koide H. et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke // Stroke. 1997. V. 10. № 28. P. 1932–1939.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke and transient ischaemic attack // Lancet. 2001. V. 358. P. 1033–1041.
- Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13,000 in 450,000 people in 45 prospective studies // Lancet. 1995. V. 346. P. 1647–1653.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Кардиология”

Подписку можно оформить
в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 44 руб.,
на один номер – 22 руб.
Подписной индекс 81609.

Научно-популярный журнал “Легкое СЕРДЦЕ” –

это журнал для тех, кто болеет, и не только.



Издание предназначено для людей, болеющих сердечно-сосудистыми заболеваниями и желающих больше узнать о своем недуге. В журнале в популярной форме для больных, а также их родственников и близких рассказывается об особенностях течения различных сердечно-сосудистых заболеваний, современных методах лечения и лекарствах, мерах профилактики, методах самоведения и самонаблюдения на фоне постоянного контроля со стороны доктора. Журнал также будет интересен здоровым людям, заботящимся о своем здоровье и интересующимся достижениями современной медицины.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 30 руб., на один номер – 15 руб.

Подписной индекс 81611.