

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МОЗГОВОЙ КРОВОТОК И РЕОЛОГИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ РИЛМЕНИДИНОМ

Маркова Л.И., Евдокимова Е.В., Радзевич А.Э.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии № 1 факультета
постдипломного образования

Резюме

Состояние мозгового кровотока, реологические и вязкостные свойства крови и влияние на них 6-месячной терапии рилменидином (альбарел, фирма «Egis») изучали у 50 больных артериальной гипертонией (ОНК VII, 2003 г.). Рилменидин назначался в дозе 1–2 мг в сутки однократно. Общий мозговой кровоток и венозный отток, определенные методом ультразвуковой доплерографии, были исходно снижены, к концу исследования отмечено достоверное увеличение этих показателей на 16% и 12,5%, соответственно. Показатели реологических и вязкостных свойств крови достоверно изменились в благоприятную сторону.

Ключевые слова: артериальная гипертония, реологические свойства крови, мозговой кровоток.

При подборе терапии больным артериальной гипертонией (АГ) на первое место выходит поиск препаратов, которые не только снижают артериальное давление (АД), но и предупреждают или замедляют развитие осложнений АГ — таких, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, мозговые инсульты, хроническая прогрессирующая недостаточность мозгового кровообращения [7]. Крупномасштабные исследования показали, что систематическая антигипертензивная терапия снижает частоту инсультов на 20–50% [8]. Состояние кровообращения головного мозга зависит не только от уровня АД, но и состояния реологических и вязкостных свойств крови, патологические изменения которых способствуют гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, что создает основу для развития инсульта по типу гемореологической микроокклюзии [3]. Изменения реологических и вязкостных свойств крови напрямую связаны с гиперактивацией симпатической нервной системы [10], поэтому появление таких антигипертензивных препаратов, как агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР), открывает новые возможности органопroteкции. Рилменидин является первым представителем селективных АИР (выпускается фармацевтической компанией «Egis» под названием альбарел).

Результаты многочисленных исследований подтвердили его высокую антигипертензивную эффективность, не уступающую эталонным представителям основных классов АП, его кардио- и нефропротекторные свойства [4]. Малоизученным остается вопрос церебральной протекции и влияние рилменидина на реологические и вязкостные свойства крови у больных АГ, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование включены 50 пациентов от 32 до 65 лет (27 женщин и 23 мужчины, средний возраст больных составил 52 ± 3 года) с АГ 2 стадии [2] с отсутствием в анамнезе острых нарушений мозгового и коронарного кровообращения. Средняя длительность АГ составила $16,5 \pm 3,6$ года. Уровень систолического АД (САД) в день включения в исследование составил $176,5 \pm 20,8$ мм рт. ст., уровень диастолического АД (ДАД) — $110,5 \pm 10,4$ мм рт.ст.

Больным, включенным в исследование, за 1 неделю до обследования были отменены все принимаемые ранее лекарственные средства, кроме гипотиазида в суточной дозе 25 мг.

В исследование не включались пациенты с симптоматической или злокачественной АГ, а также сопутствующими заболеваниями печени, почек, эндокринной патологией.

До назначения рилменидина, в конце первого, третьего и шестого месяцев лечения, больные проходили клиничко-лабораторные обследования. Состояние мозгового кровотока (МК) оценивали методом ультразвуковой доплерографии. Определяли общий мозговой кровоток (ОМК), как суммарную скорость кровотока по внутренним сонным артериям (ВСА) и позвоночным артериям (ПА) с двух сторон. Также определяли показатели венозного оттока крови (ВОК) по внутренним яремным венам [5]. Реологические свойства крови и плазмы определяли на ротационном вискозиметре АКР-2. Оценивали вязкость крови на различных скоростях сдвига (ВК), вязкость плазмы (ВП), индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ), индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ), гематокрит крови (Ht). Фибриноген плазмы (ФБ) определяли по методике Клаусса [1].

Таблица 1

**Динамика показателей реологических и вязкостных свойств крови у больных АГ 2 стадии
на фоне шестимесячной терапии рилменидином**

№	Показатель	Норма***	Исходные данные (n=50)	Через 1 месяц лечения (n=50)	Через 6 месяцев лечения (n=50)	Δ 1%	Δ 2%
1	200 сек сП	4,0-4,9	5,63±0,53	5,53±0,52	5,10±0,4*	-1,8	-9,4*
2	100 сек сП	4,0-4,9	5,87±0,66	5,75±0,65	5,35±0,6*	-3,4	-8,8*
3	20 сек сП	5,2-6,0	9,58±1,4	8,69±0,09	7,2±1,2*	-6,2	-26**
4	ВП 100 сек сП	1,6-2,2	2,44±0,27	2,37±0,28	2,14±0,36*	-4,6	-16*
5	ИАЭ	1,4-1,5	1,67±0,14	1,59±0,14	1,52±0,11*	-3,7	-9*
6	ИДЭ	1,2	1,03±0,23	1,08±0,22	1,13±0,05*	+5,8	+9,8*
7	ФБ, мг %	200-400	420,5±12,51	406,2±10,82	385,20±9,9*	-4,9	-9,5*
8	Ht, %	38-45	49,38±3,60	45,28±2,45	42,72±2,1*	-8,2	-13,6*

Примечание: p<0,05* Δ 1%-изменение показателя через месяц; p<0,01* Δ 2%-через 6 месяцев относительно исходного уровня; *** Schmidt R.F., Thews G [13].

Рилменидин назначался в начальной дозе 1 мг в сутки. Удовлетворительным гипотензивным эффектом считали снижение САД на 20-25 мм рт. ст., ДАД на 10-15 мм рт. ст. через 2 недели приема препарата. Все больные вели дневник оценки самочувствия. При недостаточном гипотензивном эффекте дозу препарата увеличивали до 2 мг в сутки. Увеличение дозы потребовалось к концу второй недели лечения 60% больных.

Полученные данные обрабатывали методами параметрического и непараметрического анализа, используя пакет Statistika. Для определения достоверности различий попарно сравниваемых величин применяли критерий t Стьюдента. Достоверными считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение

На фоне терапии рилменидином уже на второй неделе приема у больных отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшилась головная боль, головокружения, улучшилось общее самочувствие, исчезла шаткость походки, что коррелировало с хорошим гипотензивным эффектом препарата. К концу первого месяца приема препарата отмечалось достоверное снижение САД на 19,5% (p<0,001), ДАД – на 16% (p<0,001).

Целевой уровень АД у больных, принимавших 1 мг препарата в сутки, был достигнут к третьей неделе лечения. У 60% больных, которым потребовалось увеличение дозы до 2 мг в сутки, целевой уровень отмечен к концу пятой недели от начала приема препарата.

В целом у всех больных, АД, достигнув целевого уровня, оставалось стабильным до конца исследования. Хороший гипотензивный эффект рилменидина обусловлен уменьшением симпатической импульсации в результате воздействия на имидазолиновые рецепторы головного мозга с последующим снижением периферического сопротивления. Кроме того, воздействуя на почечные имидазолиновые рецепторы,

препарат препятствует задержке соли и воды, что способствует долгосрочной регуляции АД [6].

При доплерографии ВСА и ПА исходно в группе больных отмечалось снижение ОМК на 29% по сравнению с нормальными показателями, по данным Н. Muller [5], так как хроническое повышение АД приводит к спазму мозговых сосудов и снижению перфузии головного мозга на фоне несостоятельности механизмов ауторегуляции МК, утраты способности церебральных сосудов к компенсаторной дилатации [9].

Через 1 месяц от начала приема рилменидина отмечалось увеличение ОМК на 11,5%, не достигшее степени достоверности, а к концу шестого месяца лечения на фоне стойкого снижения АД на 22% (p<0,05) от исходного уровня отмечалось стабильное увеличение притока крови по магистральным артериям к головному мозгу на 16% (p<0,05), что, вероятно, обусловлено ослаблением центральной симпатической активности и последующей вазодилатацией резистивных сосудов головного мозга.

ВОК, в целом по группе обследуемых больных, исходно составил 379,3±16,4, что в среднем на 40% ниже нормальных показателей [5]. Затруднение венозного оттока связано, по-видимому, с компенсаторной реакцией, возникающей на фоне сниженной перфузии головного мозга, именуемой в литературе как феномен «венозного подпора», который способствует поддержанию кровенаполнения на должном уровне [12].

К концу исследования показатель оттока крови по внутренним яремным венам достоверно увеличился на 12,5% от исходного уровня, что свидетельствует о восстановлении нарушенных процессов ауторегуляции МК.

Нарушения в гемореологии у больных АГ 2 стадии перед назначением рилменидина были закономерными, отмечалось снижение показателей ИДЭ, увеличение ВК, ИАЭ, Ht, ФБ. Данные представлены в табл. 1.

Повышение вязкостных свойств цельной крови на разных скоростях сдвига при АГ обусловлено, скорее

всего, повышением показателей $\Phi\text{Б}$ и Ht . Снижение ИДЭ связано с потерей способности эритроцитов принимать эллипсоидную форму при прохождении в микрососудистом русле, приобретением диск-сферической формы в результате ухудшения вязкостно-эластических свойств мембраны [11].

На фоне лечения рилменидином выявлены благоприятные сдвиги реологических свойств крови: к концу первого месяца лечения наметилась тенденция к улучшению показателей, на фоне шестимесячной терапии достоверно уменьшилась вязкость крови на высоких, средних и низких скоростях сдвига на 9,4% ($p < 0,05$), 8,8% ($p < 0,05$), 26% ($p < 0,01$), соответственно, а вязкость плазмы — на 16% ($p < 0,05$). Также произошло достоверное снижение ИАЭ на 9% и увеличение ИДЭ на 10% ($p < 0,05$).

Все эти изменения происходили на фоне достоверного снижения $\Phi\text{Б}$ и Ht . Положительный гемореологический эффект рилменидина можно объяснить уменьшением симпатической импульсации на сосуды, в ре-

зультате чего уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов, что ведет к уменьшению гидростатического давления и усилению реабсорбции жидкости в венозном отделе капилляров и в венах. Это приводит к снижению концентрации эритроцитов и фибриногена в крови, с чем, возможно, и связано снижение вязкости плазмы и крови. Отсутствие атерогенного влияния препарата на липидный спектр [7] и улучшение микрореологических характеристик эритроцитов, связанное со снижением $\Phi\text{Б}$, способствует улучшению упруго-вязкостных свойств мембраны эритроцитов [11], чем, вероятно, и обусловлено увеличение ИДЭ.

Выводы

1. Длительный прием рилменидина способствует повышению эффективности церебральной ауторегуляции и восстановлению компенсаторных механизмов мозгового кровотока у больных АГ II стадии.

2. Рилменидин у больных АГ II стадии корректирует нарушенные реологические свойства крови.

Литература

1. Баркаган З.С., Мамот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. - Москва. Ньюдиамед, 2001, с.296.
2. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Новые рекомендации национального комитета по предупреждению, диагностике и лечению артериальной гипертензии (США); от JNC VI к JNC VII // Кардиология. - 2003. - №5 - с.93-97.
3. Инсульт. Принцип диагностики, лечения, профилактики. Под редакцией Верещагина Н.В., Пирадова М.А., Суслиной З.А. - Москва, 2002, - с.207.
4. Кулешова Э.В. Агонисты имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии. - Санкт-Петербург, 2003, с.21-24.
5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. - Москва, 1998, - с.70-73.
6. Небиеридзе Д.В. Рилменидин — один из первых представителей агонистов имидазолиновых рецепторов: новые возможности лечения артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. - 2002. - №4. - с.147-150.
7. Праскурничий С.А. Эпидемиологические и патогенетические аспекты артериальной гипертензии. В книге: Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. - Москва, 2001, с.3-18.
8. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская А.В. Вторичная профилактика инсульта. - Москва, 2002. - с.118.
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В. и др. Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертензией: первичная и вторичная профилактика. // Consilium medicum. - 2003. - №2. - с.61-64.
10. Чазова И.Е. Агонисты имидазолиновых рецепторов — препараты первого ряда в лечении артериальной гипертензии. // Артериальная гипертензия. - 2002. - №4. - с.144-146.
11. Шабанов В.А., Терехина Е.В., Костров В.А. Изменения реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью // Тер. архив. - 2001. - №10. - с.70-73.
12. Collins R., Peto R. Antihypertensive therapy: effect on stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension // Jama. - 1991. - 265, - 3255-3264 p.
13. Schmidt R.F., Thews G. Физиология человека. - Москва. - 1996, с.500-503.

Abstract

Cerebral blood flow, blood rheology and viscosity during 6-month rilmenidin therapy (Albarel, Egis) were measured in 50 patients with arterial hypertension (JNC VII, 2003). Rilmenidin was administered once a day, in the dose of 1-2 mg/d. Total cerebral blood flow and venous drainage, assessed with Doppler ultrasonography, were initially reduced. By the end of the study, they increased significantly, by 16% and 12,5%, respectively. Rheology and viscosity parameters improved substantially, too.

Keywords: arterial hypertension, blood rheology, cere blood flow.

Поступила 26/04-2003