

Оценка влияния атенолола и нифедипина ретард на функциональное состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертонией в зависимости от факторов риска

Л.И.Гапон, Г.Н.Веселина, С.Н.Колесникова, А.А.Прилепова
Тюменский кардиологический центр – филиал НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН,
медико-санитарная часть "Геолог"

Резюме. Изучено влияние традиционных гипотензивных препаратов атенолола и нифедипина ретард на функциональное состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертонией (АГ) степени 1 и 2 в зависимости от факторов риска. Показано, что у курящих пациентов атенолол способствует увеличению индекса пульсации, что может влиять на эластичность артерий. Гипотензивный эффект нифедипина ретард у пациентов с АГ при наличии факторов риска (отягощенная наследственность, курение, гиперхолестеринемия) не сопровождается увеличением индекса цереброваскулярной реактивности, что свидетельствует о снижении компенсаторных способностей мозговых артерий.

Ключевые слова: артериальная гипертония, факторы риска, функциональное состояние мозгового кровообращения.

Evaluation of the effects of atenolol and nifedipine retard on the functional status of cerebral circulation in patients with arterial hypertension in relation to risk factors

L.I. Gapon, G.N. Veselina, S.N. Kolesnikova, A.A. Prilepova

Summary. The effects of the conventional antihypertensive agents atenolol and nifedipine retard on the functional status of cerebral circulation were studied in patients with first- and second-degree arterial hypertension (AH) in relation to its risk factors. In AH patients having risk factors (familial history, smoking, and hypercholesterolemia), the antihypertensive effect of nifedipine retard did not increase the cerebrovascular responsiveness index, which is indicative of the decreased compensatory capacities of cerebral arteries.

Key words: arterial hypertension, risk factors, the functional status of cerebral circulation.

При длительно протекающей артериальной гипертонии (АГ) возникают функциональные, а затем и структурные изменения мелких артерий и артериол головного мозга, происходит повышение верхней и нижней границы уровня артериального давления (АД), при котором осуществляется ауторегуляция мозгового кровотока, что может быть причиной разнообразных неврологических и психических расстройств и предрасполагающим фактором развития инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения [1, 2]. Все вышеизложенное позволяет рассматривать головной мозг как орган-мишень у больных АГ [3, 4].

Метод транскраниальной доплерографии позволяет произвести неинвазивную оценку тонуса и реактивности артерий мозга и на основании этого судить о функциональном состоянии мозгового кровообращения (ФСМК) [5, 6]. Состояние ФСМК хорошо изучено у больных ишемической болезнью сердца, атеросклерозом сосудов головного мозга и при патологии центральной нервной системы [1, 7–9]. Однако даже при мягкой АГ риск возникновения инсульта повышается в 2 раза по сравнению с таковым при нормальном АД.

Целью исследования явилась оценка ФСМК у больных АГ на фоне терапии атенололом и нифедипином ретард в зависимости от факторов риска.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено у 78 пациентов АГ степени 1 и 2 (26 мужчин, 52 женщины) в возрасте от 18 до 50 лет. Всем пациентам проведена верификация диагноза эссенциальной гипертонии согласно критериям ВОЗ. В исследование не были включены пациенты с перенесенными ранее острым нарушением мозгового кровообращения и транзиторными ишемическими атаками, а также пациенты, у которых при проведении доплерографии обнаружены стенозы или врожденные аномалии мозговых сосудов. Всем пациентам были проведены нагрузочные пробы (ВЭМП, ТЧПЭС) для исключения ИБС.

ФСМК определяли методом транскраниальной доплерографии на аппарате "Сономед-300" (Москва). Состояние мозгового кровообращения оценивали по качественным показателям (характер звукового доплеровского сигнала, форма доплерограммы, распределение частот в доплерограмме, направление кровотока) и количественным характеристикам, которые включают непосредственно измеряе-

мые параметры и рассчитанные на их основе индексы. Проводили определение максимальной систолической скорости (VS), скорости в конце диастолического цикла (VD), а также рассчитывали специальные индексы: индекс циркуляторного сопротивления (RI), индекс пульсации (PI) и индекс цереброваскулярной реактивности (ICVR) [1, 6]. Исследование центральной и периферической гемодинамики проводили методом эхокардиографии. Оценку влияния атенолола и нифедипина ретард на ФСМК проводили в условиях рандомизированного открытого параллельного исследования. Группу 1 составили 40 пациентов (средний возраст $39,1 \pm 1,1$ года, длительность АГ $7,4 \pm 1,1$ года), которым был назначен атенолол в стартовой суточной дозе 25 мг с индивидуальным подбором, но не более 100 мг. Группа 2 включала 38 пациентов (средний возраст $40,4 \pm 1,4$ года, длительность АГ $6,4 \pm 0,9$ года), которым был назначен нифедипин ретард в стартовой дозе 10 мг с индивидуальным подбором, но не более 40 мг в сутки. Исследование проведено в амбулаторных условиях, контрольные точки составили: условия "чистого" фона, 2 и 8-я недели терапии.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических программ SPSS for Windows (10.0.0). Достоверность различий между группами оценивали по критерию Манна-Уитни (при альтернативном распределении). Сравнение показателей до и после лечения производили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин и Фридмана при сравнении 3 групп при анализе показателей, не относящихся к нормальному распределению. Результаты вне зависимости от использованного критерия представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm SE$), различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Для оценки влияния гипотензивной терапии на ФСМК были выбраны наиболее часто назначаемые препараты (атенолол и нифедипин ретард) – представители традиционных групп гипотензивной терапии – бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция, оказывающих дифференцированное воздействие на центральную и периферическую гемодинамику при сходном гипотензивном эффекте.

В табл. 1 представлены данные, подтверждающие сопоставимый гипотензивный эффект на офисное систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и среднее АД у боль-

Таблица 1. Динамика офисного АД и ЧСС у больных АГ на фоне лечения ателололом и нифедипином ретард (M±m)

Показатель	До лечения	2 нед терапии	8 нед терапии
Ателолол			
САД, мм рт. ст.	157,8±1,6	133,8±1,4	122,9±1,4***
ДАД, мм рт. ст.	93,8±1,1	82,8±0,6	74,8±0,8**
среднее АД, мм рт. ст.	126,4±1,1	108,2±0,9	99,0±1,0***
ЧСС, уд/мин	78,6±2,2	68,2±2,1	69,2±1,98***
Нифедипин ретард			
САД, мм рт. ст.	161,7±2,1	136,8±1,9	127,0±1,7***
ДАД, мм рт. ст.	96,4±1,0	81,4±0,9	76,4±0,99***
среднее АД, мм рт. ст.	129,1±1,5	109,1±1,3	101,7±1,2***
ЧСС, уд/мин	68,6±1,8	70,0±2,2	72,7±1,9

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, значение p – по критерию Фридмана.

ных АГ степени 1 и 2 как группы ателолола, так и группы нифедипина. Частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно снижалась на фоне лечения ателололом и не была изменена в процессе терапии нифедипином ретард.

Общее периферическое сосудистое сопротивление было статистически достоверно снижено у пациентов с АГ на фоне лечения нифедипином ретард ($1748,02 \pm 59,61$ и $1573,34 \pm 55,02$ дин.с.см-5 к 8-й неделе терапии, $p < 0,05$), и имело тенденцию к снижению к 8-й неделе лечения ателололом ($1776,89 \pm 59,50$ и $1682,22 \pm 59,68$ дин.с.см-5, $p > 0,05$).

Анализ влияния исследуемых препаратов на ФСМК представлен в табл. 2. Из представленных данных следует, что VS – жестко регулируемый показатель, который остается стабильным даже при значимом снижении системного АД как в группе ателолола, так и в группе нифедипина ретард, что подтверждает адекватность механизмов ауторегуляции у этой категории пациентов АГ (способность поддерживать мозговой кровоток на постоянном уровне независимо от изменений системной гемодинамики). Тем не менее назначение ателолола больным АГ приводит к статистически достоверному снижению скорости кровотока VD к 8-й неделе терапии и повышению RI, который отражает возрастание периферического сопротивления кровотоку. PI, который характеризует упруго-эластические свойства артерий, не был изменен в процессе лечения как ателололом, так и нифедипином ретард.

Метод транскраниальной доплерографии позволяет оценить тонус и реактивность артерий мозга. Под тонусом сосуда понимают непрерывно поддерживаемую определенную степень сократительной активности стенки сосуда, противостоящую давлению крови, растягивающему сосуда. Тонус сосуда не является постоянной величиной и зависит от многих факторов. Способность артерий к изменению тонуса в ответ на определенный стимул, т.е. способность сосуда менять свой диаметр в ответ на изменение внешней и внутренней среды, называется цереброваскулярной реактивностью. Следовательно, индекс цереброваскулярной реактивности (ICVR) позволяет судить о выраженности адаптационных реакций и степени компенсаторных возможностей гемодинамики головного мозга. Данные табл. 2 показывают, что ICVR статистически достоверно увеличивается к 8-й неделе терапии как ателололом, так и нифедипином ретард.

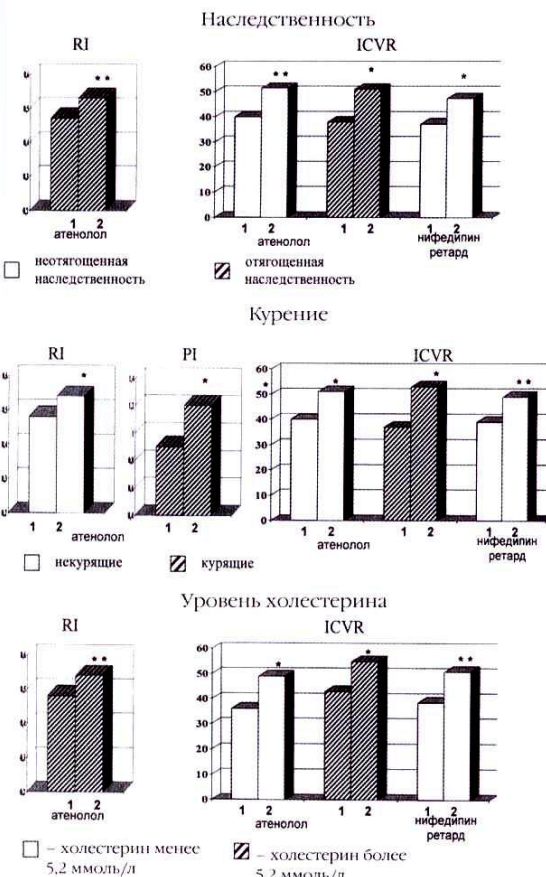
Принимая во внимание молодой возраст пациентов с АГ обеих групп и отсутствие атеросклеротических поражений сосудов, было решено исследовать влияние ателолола и нифедипина ретард на ФСМК у больных АГ степени 1 и 2 в зависимости от наличия основных факторов риска (отягощенная наследственность, курение, повышение уровня холестерина).

Влияние ателолола и нифедипина ретард на ФСМК у больных АГ в зависимости от основных факторов риска представлено на рисунке. Данные показывают, что у больных АГ с отягощенной наследственностью к 8-й неделе терапии ателололом происходит уменьшение VD и повышение RI, однако, несмотря на снижение скорости в конце диастолического цикла и увеличение периферического сопротивления мозговых сосудов, ICVR увеличивается аналогично повышению этого показателя у пациентов с неотягощенной наследственностью, что свидетельствует о сохранении компенсаторных возможностей мозговой гемодинамики. Назначение нифедипина ретард не влияет на основные

Таблица 2. Динамика показателей ФСМК у больных АГ на фоне лечения ателололом и нифедипином ретард (M±m)

Показатель	До лечения	2 нед терапии	8 нед терапии
Ателолол			
VS	90,99±3,0	91,29±2,73	89,83±3,27
VD	49,26±1,89	48,91±3,0	42,58±1,93*
RI	0,48±0,02	0,50±0,02	0,53±0,01**
PI	0,96±0,04	1,04±0,5	1,16±0,08
ICVR	39,3±2,04	45,50±2,63	51,97±2,06***
Нифедипин ретард			
VS	88,84±3,16	85,43±2,79	84,84±3,12
VD	41,72±1,77	41,52±1,50	40,58±1,90
RI	0,53±0,01	0,51±0,01	0,52±0,01
PI	1,15±0,05	1,15±0,05	1,12±0,05
ICVR	40,21±2,18	43,58±2,29	48,45±1,90***

Влияние ателолола и нифедипина ретард на показатели ФСМК у больных АГ в зависимости от факторов риска до (1) и после лечения (2)



параметры ФСМК у больных АГ с отягощенной и неотягощенной наследственностью, тем не менее ICVR увеличивается на фоне приема нифедипина ретард только у пациентов с АГ с неотягощенной наследственностью.

Анализ влияния ателолола и нифедипина ретард на ФСМК у больных АГ в зависимости от курения показывает, что к 8-й неделе терапии ателололом происходит повышение RI и ICVR у некурящих пациентов, что можно трактовать как адекватную адаптивную реакцию, а у курящих пациентов АГ наблюдается увеличение индекса пульсации (PI), отражающего эластические свойства сосудов, что может быть основой структурных изменений артерий и артериол головного мозга. Еще более неблагоприятные изменения отмечены у курящих пациентов с АГ на фоне приема нифедипина ретард: отсутствие прироста цереброваскулярной реактивности в ответ на снижение системного АД.

Назначение ателолола у больных АГ с нормальным уровнем холестерина способствует увеличению ICVR, а с повышенным уровнем холестерина – прирост ICVR сопровожда-

ется увеличением RI, что свидетельствует о повышении периферического сопротивления мозговых сосудов. Действие нифедипина ретард на ФСМК у пациентов с АГ с повышением уровня холестерина аналогично воздействию препарата у курящих пациентов; у этих пациентов также не наблюдается повышения ICVR в ответ на снижение системного АД.

Обсуждение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что традиционные препараты, применяемые в лечении АГ, оказывают в целом благоприятное воздействие на ФСМК, которое мы оценивали по стабильным величинам VS и PI и однонаправленному повышению ICVR на фоне терапии как ателололом, так и нифедипином ретард. Снижение VD и увеличение периферического RI к концу 8-й недели терапии ателололом совпадает с неоднозначными показателями общего периферического сопротивления у этих же пациентов и расцениваются нами скорее благоприятно, в качестве фактора, обеспечивающего сохранение адекватного ответа мозговых сосудов (фактора компенсации).

Анализ влияния ателолола и нифедипина ретард на ФСМК в зависимости от основных факторов риска позволил выявить некоторые общие особенности, которые касаются индекса цереброваскулярной реактивности. У всех пациентов с АГ с наличием факторов риска (отягощенная наследственность, курение, гиперхолестеринемия) назначение нифедипина ретард не сопровождалось увеличением ICVR к 8-й неделе терапии, что свидетельствует о нарушении тонуса и реактивности сосудов мозга и должно трактоваться как снижение адаптационно-компенсаторных возможностей мозговых артерий.

Наибольший интерес представляет группа больных АГ с фактором курения, у которых назначение ателолола способствует увеличению PI к 8-й неделе терапии, что может быть одним из факторов, влияющих на эластические свойства сосудов головного мозга, нарушения которых способны привести к структурным изменениям артерий и арте-

риол, хотя молодой возраст пациентов и отсутствие атеросклероза сосудов мозга пока еще способствуют адекватной компенсаторной реакции тонуса сосудов, что проявляется в увеличении ICVR даже у курящих пациентов.

Выводы

1. Назначение ателолола и нифедипина ретард пациентам с АГ степени I и 2 приводит к хорошему гипотензивному эффекту и в целом к благоприятному влиянию на ФСМК.
2. Влияние препаратов на ФСМК у больных АГ зависит от факторов риска, особенно у пациентов группы нифедипина ретард. У больных АГ на фоне приема нифедипина ретард при наличии факторов риска отмечена наиболее неблагоприятная реакция, которая заключается в отсутствии повышения индекса цереброваскулярной реактивности, что свидетельствует о нарушении тонуса и реактивности сосудов головного мозга.

Литература

1. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение. М., 1993.
2. Денисова Г.А., Ощепкова Е.В., Балахоннова Т.В. и др. Состояние кровотока в патологически измененных магистральных артериях головы у больных гипертонической болезнью. Тер. арх. 2000; 2: 49–52.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Носенко Е.М., Прелатов Ю.В. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия. Кардиология. 2000; 1: 83–88.
4. Сидоренко Г.И. Концепция органов-мишеней с позиций ауторегуляции. Кардиология. 2001; 5: 82–86.
5. Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA et al. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow regulation. Stroke. 1994; 25: 1985–88.
6. Transcranial doppler sonography. Edby Raaslid. Wien-New York: Springer-Verlag. 1986; 177 p.
7. Казаков Я.Е., Андреев А.Н., Мякотных В.С. Функциональное состояние мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца в старших возрастных группах. Уральский кардиологический журн. 1999; 3: 18–22.
8. Lagi A, Baccalis S, Concetti S et al. Cerebral autoregulation in ortostatic hypotension. A transcranial Doppler study. Stroke. 1994; 24: 1771–5.
9. Ringelstein EB. A practical guide to transcranial doppler sonography. Noninvasive imaging of cerebrovascular disease. New York: Alan RLiss. 1989; p. 75–121.

Допплерографическая диагностика функционального состояния мозгового кровообращения при лакунарных инфарктах и артериальной гипертензии

О.В.Тихомирова, Н.П.Машкова, Н.Т.Маматова, Е.В.Котлярова, В.А.Сорокоумов
Елизаветинская городская больница, Санкт-Петербург; Кафедра неврологии и нейрохирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Резюме. С целью изучения функционального состояния мозгового кровообращения при лакунарных инфарктах (ЛИ) и артериальной гипертензии (АГ) обследованы 75 пациентов с ЛИ на фоне АГ, 40 пациентов с АГ без признаков лакунарного поражения и 25 практически здоровых лиц. Локализацию и размеры очагов ишемии уточняли по результатам компьютерной томографии головного мозга. Функциональное состояние мозгового кровообращения оценивали по результатам транскраниальной доплерографии с использованием компрессионного теста. Выявлено снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) в средних мозговых артериях (СМА) и повышение пульсационного индекса в группе пациентов с ЛИ по сравнению с контролем. Резерв ауторегуляции, оцениваемый по коэффициенту overshoot, был сохранен у всех обследованных. Наиболее значимые различия между группами выявлены при оценке резервов коллатерального кровообращения (КК). Признаками декомпенсированного КК считали снижение ЛСК в СМА во время компрессии общей сонной артерии (V_2) ниже 23,4 см/с, увеличение времени восстановления исходной ЛСК после компрессии (T) больше 10,8 с, значения дискриминантного уравнения больше 0,728 при $D=0,186 \times T - 0,102 \times V_2 + 1,116$. Декомпенсированный тип КК выявлен у 67,5% пациентов с ЛИ по сравнению с 17,5% среди пациентов с АГ и 8% в контрольной группе. Предполагается, что выявляемый с помощью компрессионного теста декомпенсированный тип КК служит маркером параллельного развития ангиопатии соединительных и перфорирующих артерий и фоном для развития ЛИ.

Ключевые слова: лакунарный инфаркт, артериальная гипертензия, транскраниальная доплерография, компрессионный тест.

Doppler diagnostic study of the functional status of cerebral circulation in lacunar infarcts and arterial hypertension

O.V. Tikhomirova, N.P. Mashkova, N.T. Mamatova, Ye.V. Kotlyarova, V.A. Sorokoumov

Summary. Seventy five patients with lacunar infarcts (LI) in the presence of arterial hypertension (AH), 40 patients with AH without signs of lacunar syndromes, and 25 apparently healthy individuals were examined to study the functional status of cerebral circulation in LI and AH. The site and sizes of ischemic foci were specified by the results of brain computed tomography. The functional status of cerebral circulation was evaluated by Doppler transcranial evidence, by using the compression test. There was a reduction in the linear blood flow velocity (LBFV) in the middle cerebral arteries (MCA) and an increase in the pulsation index in the group of patients with LI as compared with the controls. The autoregulation reserve estimated by the overshoot coefficient was preserved in all the examinees. The greatest differences between groups were found in estimating the reserves of collateral circulation (CC). The signs of decompensated CC were considered to be a less than 23.4 cm/sec decrease in LBFV in the MCA