

Применение рилменидина в лечении больных артериальной гипертензией, осложненной транзиторными ишемическими атаками головного мозга

А.П. Кондрахин, Г.Н. Гороховская, А.И. Мартынов

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. Москва, Россия

Rilmenidine treatment in hypertensive patients with cerebrovascular transient ischemic attacks

A.P. Kondrakhin, G.N. Gorokhovskaya, A.I. Martynov

Moscow State Medico-Stomatological University Moscow, Russia

Цель. Оценить эффективность лечения рилменидином больных артериальной гипертензией (АГ) с транзиторными ишемическими атаками головного мозга (ТИА).

Материал и методы. В исследование включены 39 больных АГ I-III степеней (ст.) в сочетании с ТИА, из них 6 мужчин и 33 женщины. Средний возраст $47 \pm 2,7$ лет. До лечения и после 4 недель монотерапии рилменидином в дозе 1 мг/сут. проводили: суточное мониторирование артериального давления (СМАД); оценивали β -адренорецепцию мембран эритроцитов (β -АРМ); определяли психологический статус и качество жизни (КЖ) больных с помощью шкалы DISS (Disability Scale – шкала недееспособности).

Результаты. По данным СМАД в результате терапии рилменидином отмечался статистически значимый ($p < 0,01$) антигипертензивный эффект у больных АГ III ст. У больных АГ I-II ст. нормализовался суточный профиль (СП) АД без статистически значимого снижения АД. До лечения у всех больных выявлено увеличение β -АРМ, что указывает на повышение активности симпатoadренальной системы (САС). Рилменидин в дозе 1 мг/сут. достоверно снижает гиперсимпатикотонию, о чем свидетельствует уменьшение β -АРМ в процессе лечения. Показатели КЖ после лечения рилменидином достоверно улучшились ($p < 0,01$).

Заключение. Рилменидин снижает АД, улучшает СП АД, снижает активность САС и улучшает КЖ больных АГ с ТИА.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, транзиторные ишемические атаки, гиперсимпатикотония, качество жизни, рилменидин.

Aim. To assess effectiveness of rilmenidine treatment in arterial hypertensive (AH) patients with cerebrovascular transient ischemic attacks (TIA).

Material and methods. The study included 39 patients with Stage I-III AH, combined with TIA: 6 males and 33 females; mean age 47 ± 2.7 years. At baseline and after 4 weeks of rilmenidine monotherapy (1 mg/d), 24-hour blood pressure monitoring (BPM) was performed; beta-adrenoreceptivity of red cell membranes (b-ARM) was measured; psychological status and quality of life (QoL) by DISS (Disability Scale) were assessed.

Results. According to 24-hour BPM results, rilmenidine therapy was associated with statistically significant ($p < 0.01$) antihypertensive effect in Stage III AH patients. In participants with Stage I-II AH, circadian BP profile (BP CP) was normalized without statistically significant BP decline. At baseline, b-ARM was increased in all patients, that could be regarded as a sign of enhanced sympatho-adrenal activity. Rilmenidine (1 mg/d) substantially reduces hypersympathicotony, manifested in b-ARM decrease during the therapy. QoL also significantly improved during rilmenidine therapy ($p < 0.01$).

Conclusion. Rilmenidine reduced BP level, benefited BP CP, decreased sympathicoadrenal system activity, and improved QoL in AH patients with TIA.

Key words: arterial hypertension, transient ischemic attacks, hypersympathicotony, quality of life, rilmenidine.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 686-32-21

Факс: (095) 686-52-16

e-mail: watson74@mail.ru

Артериальная гипертония (АГ) — одна из важнейших причин развития острой и хронической форм недостаточности кровоснабжения головного мозга, нарушений когнитивной функции, ишемического и геморрагического инсультов (первичных и повторных). Неконтролируемое высокое артериальное давление (АД) является причиной развития более чем половины инсультов. Существует взаимосвязь между риском развития инсульта и уровнем АД [1]. Всем типам ишемического инсульта (ИИ) одинаково часто предшествуют транзиторные ишемические атаки (ТИА). В 95% случаев ИИ и ТИА связаны с эмболическими или тромбоэмболическими последствиями атеросклероза артерий большого и среднего калибра, с заболеванием внутренних сосудов малого диаметра или с кардиогенной эмболией [2]. ТИА служат предиктором развития, как инсульта, так и инфаркта миокарда [3-5].

Надлежащий контроль системного АД у пациентов с длительным анамнезом АГ улучшает церебральное кровоснабжение. Однако в настоящее время есть мнение, что избыточное снижение АД нежелательно у больных с сосудистой деменцией, поскольку это может ухудшить функции мозга. Согласно сообщениям [2,6] считают нецелесообразным снижение систолического АД (САД) < 160 мм рт.ст. у больных с отчетливой цереброваскулярной патологией и длительной АГ с высокими показателями АД (САД > 200 мм рт.ст.). В этих случаях достижение современного целевого САД (≤ 140 мм рт.ст.) требует комбинации высоких доз препаратов и сопровождается ухудшением мозгового кровообращения (по данным современных инструментальных методов исследования). Достижение целевого АД у этой категории больных имеет особое значение, т.к. пациенты, перенесшие инсульт или ТИА, относятся к группе повышенного риска развития повторных мозговых и/или сердечно-сосудистых осложнений. Однако информация о преимуществах строгого контроля АД у таких больных недостаточно убедительна и не оправдывает длительного повседневного использования антигипертензивной терапии у каждого больного с инсультом или ТИА. Решение о назначении антигипертензивной терапии должно основываться не на уровне АД, а на индивидуальном, абсолютном риске серьезной сосудистой патологии, как кардиальной, так и церебральной. В целом, больные с САД 150-170 мм рт.ст., или

диастолическим АД (ДАД) 90-100 мм рт.ст., или с высокими обоими показателями должны получать антигипертензивное лечение, если риск серьезной сосудистой патологии в последующие десять лет составляет >20% [7]. При этом степень риска прямо пропорциональна величине АД.

Лечение больных АГ с ТИА должно быть комплексными и включать мероприятия, направленные на коррекцию основного сосудистого заболевания, профилактику повторных ТИА, восстановление количественных и качественных показателей мозгового кровотока и нормализацию нарушенных функций головного мозга.

Рилменидин — первый препарат из нового класса антигипертензивных средств, селективно действующих на имидазолиновые рецепторы ствола мозга и проксимальных канальцев почек. Этот препарат уникален по механизму действия, обеспечивает долговременный контроль АГ и практически не имеет побочных эффектов. Эффективность распространяется на все группы больных независимо от сопутствующих заболеваний и возраста. Имеются данные о нейропротективном действии рилменидина.

Применение антигипертензивных препаратов приводит к контролируемому снижению АД, к значительному уменьшению риска развития мозговой и сердечно-сосудистой патологии [8]. Восстановление кровообращения в ишемизированной зоне имеет два пути — инвазивное вмешательство (что не всегда возможно) и неинвазивный метод применения фармакологических препаратов [9]. В специальном исследовании на животных с очаговой церебральной ишемией после перевязки средней мозговой артерии рилменидин на 33% уменьшал площадь церебрального инфаркта при неизменном уровне АД. Нейропротективное действие рилменидина обусловлено его влиянием на имидазолиновые рецепторы и не зависит от действия препарата на местный мозговой кровоток и АД [10].

Было проведено открытое, проспективное 4-недельное исследование с участием 39 больных гипертонической болезнью III стадии I-III степенями (ст.) повышения АД (ВОЗ/МОАГ 1999) с ТИА. Цель исследования — оценить эффективность рилменидина (Альбарел®, ЭГИС АО, Венгрия) в дозе 1 мг/сут. на фоне проводимой метаболической терапии в лечении больных АГ с ТИА.

Материал и методы

Характеристика обследованных больных отражена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных АГ с ТИА

Показатели	Группы		Всего (n=39)
	I, II степень (n=19)	III степень (n=20)	
Мужчины / женщины	3/14	3/19	6/33
Возраст, годы	43,2±3,7	52,7±2,8	47,0±2,7
Длительность АГ, годы	3,2±0,5	1,2±0,1	1,9±0,3
Длительность ТИА мес.	29,3±7,3	50,8±23,1	41,4±13,4
Перенесенные эпизоды ТИА	2,2±0,5	1,2±0,1	1,4±1,7
САД (офисное) мм рт.ст.	152,5±7,3	176,7±5,0	165,6±4,6
ДАД (офисное), мм рт.ст.	70,5±1,8	83,8±2,2	79,0±1,8
ЧСС ударов в минуту	78,2±1,9	75,6±2,6	76,7±1,7
ОХС, ммоль/л	5,8±0,4	6,5±0,4	6,0±0,3
ТГ, ммоль/л	1,42±0,1	2,0±0,1	1,7±0,1
Глюкоза ммоль/л	5,8±0,4	6,5±0,4	6,0±0,3

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды.

Пациенты представлены двумя группами: одна группа — больные АГ с II ст. повышения АД, вторая группа — больные АГ с III ст. повышения АД.

Перед началом лечения больным отменяли антигипертензивную терапию в течение 2 недель.

Изучали суточный профиль (СП) АД; суточное мониторирование АД (СМАД) проводили всем больным с использованием неинвазивного портативного автоматического комплекса ABPS фирмы CIRCADIAN (США) с математической обработкой и распечаткой результатов в табличной и графической формах; выполняли компьютерную томографию головного мозга, оценивали β-адрено-

рецепцию мембран эритроцитов (β-АРМ). Метод β-АРМ основан на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии β-адреноблокатора. Эритроциты человека в гипоосмотической среде подвергаются гемолизу, степень которого определяют по величине оптической плотности надосадочной жидкости при 540 нм (контроль). В опытную пробу с аналогичным раствором гипоосмотического буфера добавляют раствор β-адреноблокатора, который связывается с β-рецепторами клеточной мембраны, снижая степень гемолиза. Величину оптической плотности надосадочной жидкости опытной пробы при 540 нм выражают в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы и единицы процентов принимают за условные единицы β-АРМ (у.е.); нормальные показатели для здоровых лиц находятся в пределах 2–20 у.е. Высокие индивидуальные величины β-АРМ, сочетающиеся со сниженной резистентностью эритроцитов, отражают повышенную активность симпатoadреналовой системы (САС) [11].

Психологический статус и качество жизни (КЖ) пациентов определялись с помощью шкалы DISS (Disability Scale) — шкалы недееспособности.

В шкалу DISS входили 3 отдельных подраздела: работа, социальная (общественная) и семейная (личная) жизнь. DISS — это VAS, имеющая 10-балльную систему оценки: 0 — означает «нет нарушений», 1–3 балла — «минимальные нарушения», 4–6 балла — «умеренные», 7–9 баллов — «тяжелые нарушения» и 10 баллов — «несостоятельность». Клинически значимым улучшением считалось уменьшением баллов на 50% [12,13].

Результаты исследования

Результаты СМАД на фоне лечения Альбарелом® больных АГ с ТИА представлены в таблице 2.

По данным СМАД в результате терапии Альбарелом® в дозе 1 мг/сут. наблюдался антигипертензивный эффект со статистически значимым снижением средних значений САД и ДАД у больных АГ с III ст. повышения АД.

До лечения Альбарелом® у больных АГ с I–II ст. повышения АД превалировал тип СП САД и ДАД «non-dipper». На фоне терапии СП

Таблица 2

Изменения АД в результате лечения по данным СМАД

Средние показатели СМАД	Группы			
	АГ I–II ст.		АГ III ст.	
	До лечения (n=19)	После лечения (n=19)	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)
САДсут, мм рт.ст.	114,5±2,1	112,1±1,7	143,7±3,6	132,0±2,2*
САДд, мм рт.ст.	116,4±2,1	113,6±1,7	143,1±4,36	135,1±2,3
САДн, мм рт.ст.	100±4,0	98,3±4,3	129,5±4,2	126,7±4,2
ДАДсут, мм рт.ст.	70,5±1,8	66,6±1,5	83,8±2,2	75,4±1,7*
ДАДд, мм рт.ст.	72,2±2,0	68,0±1,5	81,5±2,7	77,7±1,6
ДАДн, мм рт.ст.	60,7±2,1	57,0±1,8	73,7±2,7	70,4±2,8

Примечание: * — $p > 0,01$ по сравнению с показателями до лечения; САДд,н — САД днем, ночью; ДАДд,н — ДАД днем, ночью.

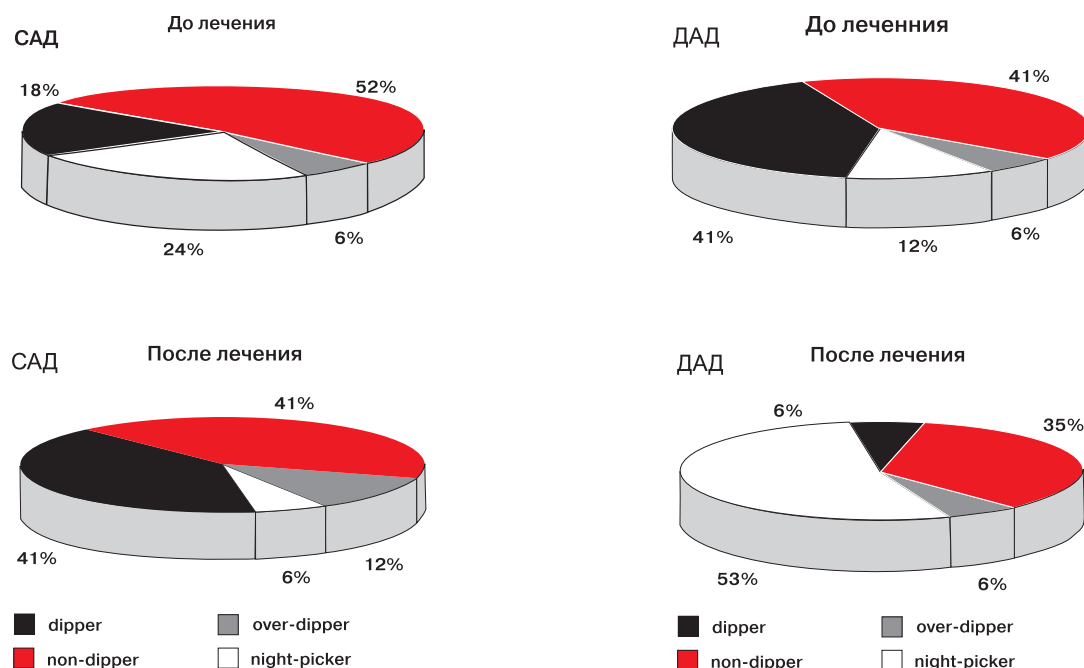


Рис. 1 Динамика СП САД и ДАД в результате лечения рилменидином у больных АГ I-II ст.

САД и ДАД у всех больных нормализовался и стал «dipper» (рисунок 1).

До лечения Альбарелом® у больных АГ с III ст. повышения АД СП САД был «non-dipper», ДАД превалировал «non-dipper». На фоне терапии, несмотря на снижение среднесуточного АД, СП сохранился прежним (рисунок 2). Назначение Альбарела® у больных АГ III ст. также обусловило положительную динамику СП АД. Показатели β -АРМ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели β -АРМ до и после лечения рилменидином ($M \pm m$)			
АГ I-II ст.		АГ III ст.	
До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
45,1 $\pm$ 4,5	25,6 $\pm$ 2,1*	50,1 $\pm$ 4,0	33,8 $\pm$ 2,2*

Примечание: * - $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

У всех больных, по сравнению с практически здоровыми лицами, выявлено снижение резистентности эритроцитов, определяемое по увеличению показателя β -АРМ, что свидетельствует о повышении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Применение Альбарела® позитивно влияет и достоверно снижает активность САС,

о чем свидетельствует уменьшение в процессе лечения показателей на 19,5 у.е. у больных АГ I-II ст. и на 35,8 у.е. у больных АГ III ст.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что лечение Альбарелом® направлено не только на снижение и стабилизацию АД, но и на активацию мозгового кровообращения, улучшение состояния сосудов, в т.ч. капиллярного русла. Полученные данные свидетельствуют, что Альбарел® снижает гиперсимпатикотонию за счет селективного воздействия на I_1 -имидазолиновые рецепторы. С терапевтической точки зрения это означает, что целью антигипертензивной терапии должно быть не только снижение АД, но и уменьшение активности симпатического звена ВНС.

Показатели КЖ до и на фоне лечения Альбарелом® приведены в таблице 4.

В процессе лечения Альбарелом® показатели КЖ у больных АГ I-II ст. по шкале DISS «работа» повысились на 60,8%, «социальная жизнь» — на 68%, «личная жизнь» — на 69,3%, а у больных АГ III ст. на 55%, 61,5% и 78,2% соответственно. Среднее количество баллов всех трех показателей по шкале DISS до лечения было достоверно выше, а после лечения среднее количество баллов достоверно ниже, значит, соответственно, и КЖ у этих больных улучшилось. На первой неделе назначения Альбарела® 40% больных жаловались на су-

Таблица 4

Показатели КЖ у больных АГ с ТИА в результате лечения рилменидином ($M \pm m$)

Шкалы	АГ I-II ст.		АГ III ст.	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Работа	5,6 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,2*	6,0 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,2*
Социальная жизнь	5,3 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,3*	5,7 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,3*
Личная жизнь	5,2 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,2*	5,5 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,2*

Примечание: * - $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

хость во рту, сонливость. Эти симптомы самостоятельно купировались и не требовали отмены препарата.

Обсуждение

Цель антигипертензивной терапии – оптимальное снижение АД, предупреждение поражения органов-мишеней, улучшение КЖ пациентов. С точки зрения влияния на СП АД антигипертензивный препарат должен отвечать таким требованиям, как отсутствие влияния на нормальный двухфазный ритм АД и улучшение измененного СП, обеспечение контроля АД в ранние утренние часы.

У больных АГ с ТИА использовали селективный агонист имидазолиновых рецепторов Альбарел[®], и по результатам СМАД наблюдали благоприятную динамику перечисленных выше показателей.

Внимание кардиологов зачастую сфокусировано лишь на соматическом состоянии больного. Между тем известно, что сердечно-

сосудистая патология тесно связана с аффективными расстройствами, особенно при АГ с ТИА.

Особый интерес представляет психоэмоциональные характеристики в сопоставлении с клинической оценкой соматического статуса пациента в процессе лечения.

В настоящем исследовании на фоне улучшения соматического состояния выявлено достоверное повышение КЖ больных, улучшение их самочувствия. Отмечена тенденция к снижению уровня личностной тревоги, депрессии, повышению ответственности за свое здоровье. Возможно, это связано не только со снижением АД и улучшением его СП, но и с прямым уменьшением гиперактивности симпатического отдела ВНС под влиянием Альбарела[®]. Роль гиперсимпатикотонии в развитии тревоги и эмоциональных расстройств обсуждается в литературе [14]. За счет симпатолитического действия Альбарел[®] повышает стресс-устойчивость больных АГ, что также субъективно повышает КЖ [15].

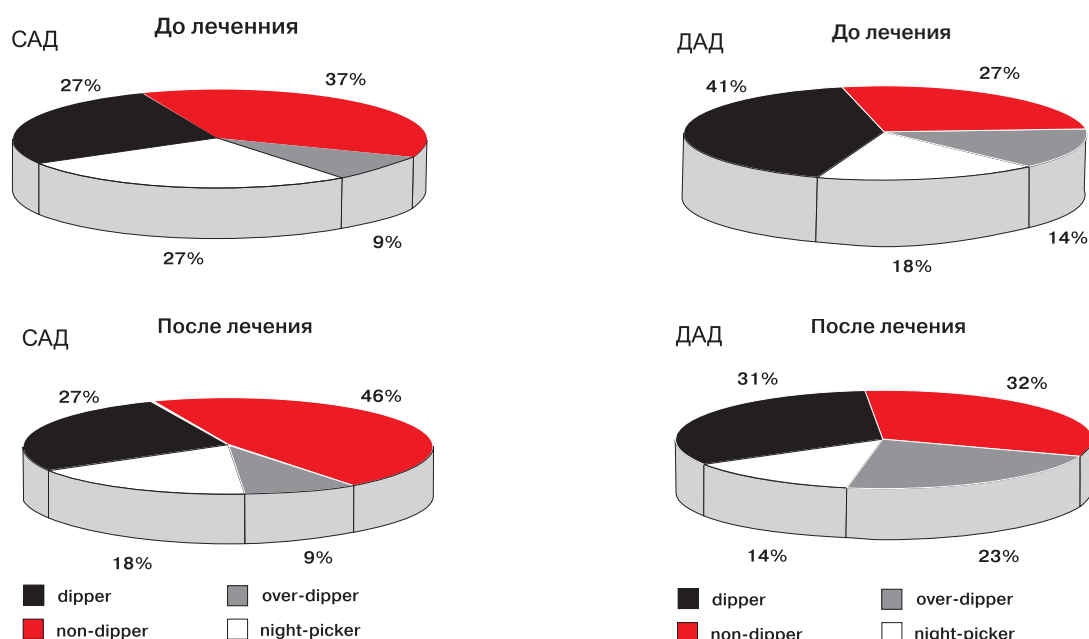


Рис. 2 Динамика СП САД и ДАД в результате лечения рилменидином у больных АГ III ст.

Выводы

- АГ с ТИА головного мозга характеризуется измененным СП АД у большинства обследованных больных с повышением и недостаточным его снижением в ночное время.
- Для лечения больных АГ с ТИА головного мозга может быть использован Альбарел® у больных АГ с I-II ст. повышения АД, у больных АГ III ст. — в составе комбинированной терапии.
- Альбарел® в качестве антигипертензивного препарата у пациентов с АГ и ТИА головного мозга положительно влияет на СП АД.
- β-АРМ свидетельствует о повышении активности симпатического отдела ВНС; она снижается в результате лечения Альбарелом®.
- Комплексное лечение антигипертензивными, метаболическими средствами обеспечивает улучшение психосоматического статуса больных АГ с ТИА головного мозга.

Литература

1. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертонии. Выпуск 6; 48 с.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. Москва 1997; 228.
3. Парфёнов В.А. Транзиторные ишемические атаки. www.medlinks.ru/article.php/sid-2573.
4. Arnal JF, Michel JB, Harrison DG. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4 (2): 182-8.
5. Mark J, Alberts MD. Forming stroke centers. Update on Guidelines: United States. Fifth annual advances in stroke management symposium. Bermuda 2000; 18.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М «Медицина» 2001; 328 с.
7. Jackson R, Barham P, Bills J, et al. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. *Br Med J* 1993; 307: 107-10.
8. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишеский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференциальный подход. Санкт-Петербург: ВМА 2002; 77 с.
9. Asaka N, Muranaka Y, Hayashi Y, et al. Cardioprotective profile of MET-88 in isolated perfused rat heart. *Eur Heart J* 1994; 15(Suppl. 595): 93.
10. Maiese K, Pek L, Berger SB, Reis DJ. Reduction in focal cerebral ischemia by agents acting at imidazole receptors. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 53-63.
11. Длусская И.Г., Стрюк Р.И., Бобровницкий И.П. Показатель адренорецепции клеточных мембран: референтные величины и информативность в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы. *Авиакосмич экол мед* 1996; 30(4): 46-51.
12. Эпидемиологические и биостатистические термины, используемые для представления результатов исследований. МЖМП 1997; 1: 6.
13. Tanum L, Malt UF. A new pharmacologic treatment at functional gastrointestinal disorder *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 318-25.
14. Zigmond MJ. Neurochemical studies of central noradrenergic responses to acute and chronic stress: Implications for normal and abnormal behavior. *Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to PTSD*. Philadelphia 1995: 45-60.
15. Esler M. Rilmenidine sympatholytic activity preserves mental stress, orthostatic sympathetic responses and adrenaline secretion. *J Hypertens* 2004; 22: 1529-34.

Поступила 29/09-2005