

11. Tanaka Y, Tanaka O, Mizuno Y, Yoshida MA. Radiologic study of dynamic process in lacunar dementia. *Stroke* 1989; 20 (11): 1488–93.
12. Айдар Б.В., Дуднов В.Е., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Ультразвуковые методы исследования в диагностике поражений ветвей дуги аорты. Петрозаводск, 1994; 72 с.
13. Giller CA. A bedside test for cerebral autoregulation using transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir* 1991; 108 (Fasc. 1–2): 7–14.
14. Алимуров В.Л., Соколовская И.Е., Козлова Е.А. Исследование реактивности церебральных артерий при некоторых видах нейрохирургической патологии // Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине: материалы VI международной конференции "Ангиодон-99". СПб., 1999; С. 16–7.
15. Айдар Б.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Допплерографическая оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга при нейрохирургической патологии. *Вопр. нейрохир.* 1998; 3: 31–5.
16. Smielewski P, Crossin M, Iyer V et al. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21 (5): 599–611.
17. Карлов В.А., Стулин И.Д., Бочин Ю.Н. Ультразвуковая и термолюцидная диагностика сосудистых поражений нервной системы. М., 1986; 174 с.
18. Beal M. Cerebral atheromatous embolism following carotid sinus pressure. *Arch Neurol* 1981; 38: 310–2.
19. Тихомирова О.В., Маматова Н.Т., Машкова Н.Т. с соавт. Результаты исследования функционального состояния мозгового кровообращения у пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне. Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине: материалы VI международной конференции "Ангиодон-99". СПб., 1999; С. 74–5.
20. Свистов Д.В., Парфенов В.Е., Храпов К.Н. Оценка текущего тонуса резистивных сосудов бассейна средней мозговой артерии при помощи компрессионного теста. Международная конференция по транскраниальной доплерографии и интраоперационному мониторингу. СПб., 1995; 56–9.

Цереброваскулярные эффекты антигипертензивной терапии у женщин в перименопаузальном периоде

А.В.Харахашян, В.П.Терентьев, Н.И.Волкова, Б.Б.Ильясов, О.Ю.Соколов
Ростовский государственный медицинский университет; Областной кардиологический диспансер;
Областной медицинский лечебно-диагностический центр, Ростов-на-Дону

Резюме. Обследованы 56 женщин с артериальной гипертензией (АГ) в пери- и постменопаузе, не имеющих в анамнезе нарушений мозгового кровообращения. Церебральный кровоток изучали методом ультразвуковой доплерографии экстра- и интракраниальных артерий. Больные были разделены на две группы. Первая группа получала лизиноприл, вторая – метопролол. Исследования проводили исходно, в острой фазе и через 1 мес от начала терапии. Установлено, что у больных АГ степенью 1–2 повышения артериального давления (АД) возникают нарушения церебральной гемодинамики как на экстра-, так и на интракраниальном уровне, проявляющиеся изменением скоростных характеристик кровотока и индексов, характеризующих церебральное сосудистое сопротивление. Лечение АГ лизиноприлом наряду со снижением АД привело к изменениям мозгового кровотока как в экстра-, так и в интракраниальных артериях. Наиболее важными из них являются нормализация реактивности интракраниальных артерий и снижение периферического сосудистого сопротивления. Прием метопролола вызывал снижение скорости кровотока без существенного изменения реактивности и сопротивления церебральных сосудов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мозговой кровоток, антигипертензивная терапия, перименопауза.

Cerebrovascular effects of antihypertensive therapy in perimenopausal women

A.V. Kharakhashyan, V.P. Terentyev, N.I. Volkova, B.B. Ilyasov, O.Yu. Sokolov

Summary. Fifty-six peri- and postmenopausal women with arterial hypertension (AH) who had no history of cerebrovascular disorders were examined. Cerebral blood flow was studied by Doppler ultrasound study of extra- and intracranial arteries. The patients were divided into 2 groups: Group 1 received lisinopril and Group 2 had metoprolol. The studies performed before therapy, at the peak of drug tests, and 1 month after the initiation of therapy. In patients with first- and second-degree AH, cerebral hemodynamic disorders were found to occur at the extra- and intracranial level, which appeared as changes in the velocity characteristics of blood flow and in the indices characterizing cerebrovascular resistance. In addition to blood pressure lowering, lisinopril therapy for AH brought about changes in cerebral blood flow in the extra- and intracranial arteries. The most important changes appeared as a normalized intracranial arterial responsiveness and a diminished peripheral vascular resistance. Metoprolol therapy caused a reduction in the velocity of blood flow, without substantially changing the responsiveness and resistance of cerebral vessels.

Key words: arterial hypertension, cerebral blood flow, antihypertensive therapy, perimenopause.

Одной из самых актуальных проблем современной кардиологии и медицины в целом является артериальная гипертензия (АГ). Это обусловлено тем, что именно АГ и такие ее осложнения, как мозговой инсульт (МИ) и инфаркт миокарда (ИМ), определяют сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность взрослого населения. Распространенность эссенциальной АГ в России, по данным Р.Г.Оганова и соавт. (1999 г.), составляет 39,2% у мужчин и 41,1% у женщин старше 18 лет. Проведенные крупномасштабные рандомизированные исследования не выявили преимуществ какого-либо класса антигипертензивных препаратов в отношении степени снижения артериального давления (АД). Однако они показали, что для адекватного лечения АГ необходимо учитывать весь спектр имеющихся у больного факторов риска, так как некоторые из них требуют назначения определенных групп антигипертензивных средств. Поэтому при индивидуальном подборе терапии на первое место выходит поиск препаратов, которые не только снижают АД, но и предупреждают или замедляют развитие осложнений АГ. Учитывая, что более тесная связь обнаружена между АГ и МИ [1], становится ясным, почему изучение состояния сосудов мозга является одной из первоочередных задач.

Следует отметить, что проблема исследования мозгового кровотока (МК) интересовала ученых давно. Так, в 1945 г. Кетти и Шмидтом был предложен один из первых методов количественного определения МК, основанный на изучении клиренса азота. Усовершенствовав эту методику,

Lassen и соавт. в 1959 г. предложили способ определения МК по "скорости очищения" ткани мозга от легко в нем растворимых инертных радиоактивных газов (Xe133). Тогда же впервые была выдвинута гипотеза о постоянстве МК вне зависимости от изменений системной гемодинамики [2]. Этот феномен получил название ауторегуляции мозгового кровотока. Однако дальнейшие исследования показали, что механизмы ауторегуляции функционируют адекватно только при изменении системного АД в определенных пределах. По данным разных авторов, эти границы для систолического АД составляют: верхняя 160–180 мм рт. ст., нижняя 60–80 мм рт. ст. [3]. Именно в этом диапазоне, получившем название "гемодинамического резерва", реакция ауторегуляции обеспечивает относительное постоянство МК. Выше и ниже этих цифр происходит срыв механизмов адаптации и наступают гипер- или гипоперфузия ткани мозга. Определение, какие из сосудов вносят основной вклад в поддержание оптимального МК при изменении системного АД, посвящено большое количество публикаций. Оказалось, что все артерии, снабжающие кровью головной мозг, способны к активным реакциям, хотя величина и направленность их может быть различной [4]. Исследование внутримозговых артерий и артериол показало, что они не способны существенно изменять свой диаметр в ответ на колебания системного АД, иначе это, вероятно, привело бы к компрессии вещества мозга. Основным регуляторным фактором для них является изменение метаболической потребности микроучастков мозга [5]. Следовательно, основная роль в регуля-

ции притока крови к мозгу принадлежит магистральным артериям головы (МАГ), пияльным сосудам, внутримозговым артериям МАГ. Пияльные и, в меньшей степени, внутримозговые артерии являются дополнительным звеном в системе ауторегуляции и включаются, если реакция МАГ недостаточна для поддержания оптимальной перфузии мозга.

С наступлением перименопаузы риск развития АГ у женщин значительно увеличивается. Так, по данным Американской ассоциации кардиологов, до 50 лет менее чем у 30% женщин встречается АГ. После 55 лет эта цифра составляет 55% и продолжает расти с увеличением возраста. Одним из предполагаемых факторов, запускающих каскад патологических изменений, является дефицит эстрогенов, который ведет к нарушению синтеза вазоактивных пептидов. Происходит снижение образования простагландина, NO эндотелием сосудов и увеличение высвобождения тромбоксана из тромбоцитов, формируется дефицит дофаминергической активности [7]. В результате значительно повышается прессорная активность симпатно-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем [8]. Поэтому женщины в пери- и постменопаузе отнесены к группе с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [9, 10]. Более того, частота развития нарушений мозгового кровообращения у женщин значительно превышает частоту ИМ [11]. С другой стороны, при наличии повышенного АД климактерический синдром у женщин вносит дополнительный вклад в прогрессирование осложнений АГ [12]. Еще одной важной особенностью АГ у женщин является нарушение циркадного ритма, которое встречается у большинства больных. Это имеет важное прогностическое значение, так как нарушение суточного ритма АД сопряжено с высокой степенью поражения органов-мишеней и высоким риском развития cerebrovasкулярных осложнений [13].

Результаты ряда широкомасштабных исследований привели к пересмотру взглядов на многие вопросы, касающиеся АГ. Это отражено в первом докладе экспертов научного общества по изучению АГ, ВНОК и "Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям" (ДАГ1). В руководстве отмечено, что основной целью антигипертензивной терапии является снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Для этого, с одной стороны, рекомендуется снижение АД до оптимального уровня, а с другой — воздействие на факторы риска. Акцент делается на то, что необходимо максимально учитывать имеющиеся у пациента факторы риска. Это связано с тем, что не все антигипертензивные средства в равной степени влияют на метаболизм и состояние органов-мишеней. Более того, некоторые исследования показали, что при наличии даже минимальных изменений со стороны мозга, сердца, почек нерационально назначенная антигипертензивная терапия может привести к развитию и/или прогрессированию осложнений. Следовательно, наличие у больного любых нарушений МК может явиться причиной, ограничивающей применение той или иной группы антигипертензивных препаратов. Несмотря на то, что данные о действии различных групп гипотензивных средств на церебральную гемодинамику весьма противоречивы и малочисленны, не вызывает сомнения тот факт, что все они влияют на МК. Какие из препаратов приводят к дискоординации регуляторных механизмов и ухудшению перфузии мозга, а какие помимо антигипертензивного действия нормализуют ауторегуляцию и прерывают патологическое ремоделирование сосудов мозга, остается до настоящего времени неясным. Так, Troisi и соавт. (1998 г.) обнаружили, что при использовании β -блокаторов у молодых пациентов с неосложненной гипертензией отмечается нормализация реактивности церебральных сосудов, хотя скоростные параметры кровотока практически не меняются. Другие же исследователи описывают нарастание депрессии мозгового кровообращения при применении некоторых β -блокаторов [14]. В работах, посвященных изучению влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на мозговой кровоток, большинство исследователей отмечают отсутствие изменений скоростных показателей и сопротивления сосудов. Поэтому эта группа препаратов считается наиболее безопасной в плане риска развития церебральной ишемии [15–17]. В то же время в исследовании CAPPP обнаружено, что на фоне приема ИАПФ, несмотря на снижение АД, частота инсультов остается прежней. Однако в закончившемся недавно исследовании PROGRESS показано, что снижение АД на фоне приема

ИАПФ периндоприла сопровождалось как уменьшением частоты повторных инсультов, так и суммарного числа инсультов, ИМ и сердечно-сосудистых смертей. Относительные данные. Возможно, это связано с неоднородностью самой группы АК и различными механизмами их действия. Так, обнаружено, что дигидропиридиновые АК вызывают уменьшение сосудистого сопротивления и линейной скорости кровотока в интрацеребральных артериях [18]. При этом данные изменения коррелируют со степенью снижения АД [19]. Относительно дилатации большинства исследователей сходится во мнении об отсутствии существенного влияния этой группы АК на МК [20]. По данным Pack Val Guin и соавт. (1998 г.), прием препаратов группы верапамила сопровождается увеличением линейной скорости кровотока (ЛСК) как в крупных экстра-, так и в интракраниальных артериях. Кроме этого, в исследовании VHAS обнаружено, что длительное лечение верапамилом сопровождается бо-лее медленным развитием атеросклероза у больных АГ. Таким образом, на сегодняшний день еще не получено достаточно данных, позволяющих однозначно судить о влиянии основных групп антигипертензивных препаратов на МК. Поэтому проведение дальнейших исследований в этом направлении представляется весьма перспективным.

В последние годы достигнуты значительные успехи в методологических подходах к изучению МК. Появились "новые" и совершенствуются "старые" функциональные и визуализационные методы исследования. К ним относятся компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ), термоэнцефалография (ТЭГ), ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ) и транскраниальная доплерография (ТКДГ), реоэнцефалография (РЕГ), интегральная реография (ИРГ), рентгеновская компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), церебральная ангиография. Наиболее распространенным среди всех методов остается РЕГ. Это связано с его неинвазивностью, дешевизной и легкой воспроизводимостью. Принципиальная разработка реографической методики принадлежит Н. Манн (1937 г.). Усовершенствование и внедрение в клиническую практику метода реографии связано с именами австрийских ученых W.Holzer, K.Polzer и A.Marko, P.Wien (1946 г.), а также отечественного исследователя Ю.Т.Пушкаря, создавшего новую конструкцию аппарата и изменившего методику регистрации реограммы. Однако, по мнению большинства исследователей, использование этого метода в практической медицине нецелесообразно. Это связано с тем, что существенное влияние на результаты исследования оказывают внесозговой кровоток и кости черепа, и это, безусловно, приводит к получению ошибочных данных [21]. Во-вторых, РЕГ отражает суммарное перераспределение кровотока, поэтому обладает низкой чувствительностью и специфичностью к изменениям кровотока в локальных сосудистых бассейнах мозга [22]. Таким образом, несмотря на широкое распространение РЕГ в отечественной клинической практике, этот метод, по-видимому, имеет уже больше историческое, нежели практическое значение.

В последнее время все более широко в клиническую практику входят ультразвуковые методы исследования. Для оценки церебрального кровотока используются УЗДГ и ТКДГ. Впервые изучение МК с помощью доплера было предложено R.Aaslid в 1982 г. В последующих работах этого автора показано, что УЗДГ позволяет обнаружить стенозы и извитость сонных артерий с точностью до 99%, а ТКДГ регистрирует ЛСК в магистральных сосудах головного мозга [23–26]. Диагностическая достоверность метода составляет, по данным разных авторов, 94–98%, специфичность — 99%, чувствительность — 98%, что сравнимо с результатами ангиографии [27, 28]. При достаточном навыке врача проведение исследования занимает в среднем 16,4 мин. Это сопоставимо с длительностью РЕГ, поэтому может рекомендоваться в качестве метода массового обследования больных [29]. Поскольку особенностью артериального звена МК является низкое периферическое сосудистое сопротивление, основное внимание уделяется оценке пиковой систолической скорости (Vps), так как ее изменение является одним из чувствительных критериев нарушения кровотока. Некоторые авторы считают, что именно для МК важное клиническое значение должна иметь оценка объемного мозгового кровотока (Vvol). Для его расчета необходимо измерить диаметр сосуда (D) и среднюю скорость по времени (TAMX). $Vvol = D^2/4 \times \pi \times TAMX$. Однако объективные трудности в достоверном

измерении диаметра интракраниальных сосудов и отсутствие четких данных о клинических критериях значения Vvol при различной патологии ограничивают применение этого показателя в клинической практике.

Транскраниальное дуплексное сканирование используется в основном для выявления, установления природы и локализации органических поражений интракраниальных артерий. Но следует помнить, что существует большое число функциональных расстройств мозговой гемодинамики, диагностические признаки которых могут быть обнаружены с помощью этого метода. Речь идет о нарушениях мозговой гемодинамики в виде поломки регуляторных механизмов поддержания адекватного тонуса мозговых сосудов [30]. Поэтому для дифференциальной диагностики органических и функциональных нарушений МК проводят функциональные пробы. Они направлены на оценку эффективности коллатерального кровообращения, функциональной состоятельности коммуникантных артерий и оценку функционального резерва мозгового кровообращения. Для оценки функциональной активности мозгового кровообращения наиболее часто используется вдыхание пациентом газовой смеси с повышенным содержанием CO_2 либо проба с задержкой дыхания. Увеличение напряжения CO_2 в крови приводит к выраженному сосудорасширяющему эффекту, который проявляется снижением периферического сосудистого сопротивления и увеличением ЛСК кровотока в крупных внутричерепных артериях [31]. Если наблюдается прирост пиковой систолической скорости более 20%, то функциональный резерв мозгового кровообращения считают достаточным, менее 20% – сниженным. Снижение пиковой скорости в СМА в ответ на гиперкапническую нагрузку свидетельствует об извращенной реактивности мозговых сосудов. Для оценки способности артерий к вазоконстрикции проводится проба с гипервентиляцией. В норме этот показатель также составляет 20%.

Еще одним методом, который может быть использован для изучения МК, является компьютерная томография (КТ). К существенным недостаткам КТ-методов относится получение срезов только в плоскости вращения рентгеновской трубки и лучевая нагрузка на пациента. Магнитно-резонансная ангиография позволяет получить изображение сосудов шеи и головного мозга. Это исследование в основном применяется для диагностики различных аномалий сосудистой системы (аневризмы, артериовенозные мальформации и др.). Магнитно-резонансная ангиография безболезненна и безопасна: в отличие от обычной рентгеновской ангиографии она не требует введения контрастного вещества. При этой процедуре не происходит облучения больного. Однако, учитывая высокую стоимость как МРТ-аппаратов, так и самого исследования, а также относительно большую сложность и длительность процедуры, проведение этого исследования остается средством выбора при неинформативности других методов изучения МК.

Не теряют своего значения и другие методы визуализации. Особенно это относится к церебральной ангиографии, которая за последние годы сделала огромный шаг вперед (появление цифровой ангиографии, новых более безопасных контрастных средств и др.). Церебральная ангиография сопряжена с определенным риском для больного в силу своей инвазивности, возможности аллергической реакции на рентгеноконтрастное вещество, имеет высокую стоимость из-за большого расхода контрастных веществ и необходимости специальных расходных материалов (катетеры, проводники). А успех исследования во многом зависит от опыта и умения врача. Новым функциональным методом в нейрорадиологии является ПЭТ, позволяющая оценить метаболизм различных участков мозга, количественно определить дофаминовые, опиатные и другие рецепторы мозга. Однако на сегодняшний день ПЭТ является малодоступным методом.

Таким образом, не вызывает сомнения необходимость дальнейшего изучения влияния антигипертензивного лечения на состояние МК с использованием современных высокоинформативных методов диагностики. Наибольший интерес представляет изучение пациентов из групп высокого риска развития цереброваскулярных осложнений, в частности женщины с АГ в пери- и постменопаузальном периоде. Исходя из вышесказанного, нами проведено исследование по изучению состояния церебральной гемодинамики у женщин с АГ в пери- и постменопаузальном периоде во время острой пробы и на фоне лечения в течение 4 нед новыми

Таблица 1. Скорость кровотока и показатели сопротивления в экстракраниальных артериях у женщин с АГ в пери- и постменопаузе

Характеристика кровотока	ОСА справа	ОСА слева	ВСА справа	ВСА слева
Систолическая скорость, см/с	60,9±5,7*	68,9±5,3*	53,6±4,2*	50,6±4,9*
Средняя скорость, см/с	29,5±4,5*	32,1±3,0*	30,2±4,1*	30,7±5,3*
RI	0,72±0,04	0,74±0,03	0,72±0,05	0,7±0,03
PI	1,5±0,13	1,46±0,05	1,5±0,1	1,49±0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – достоверность различий $p < 0,05$.

антигипертензивными препаратами: ИАПФ лизиноприлом (Диротон, "Гедеон Рихтер") и селективным β -блокатором метопрололом (Эгилок, "Эгис").

Материалы и методы

В исследование включены 56 женщин в возрасте от 40 до 63 лет (средний возраст $51 \pm 8,2$ года), страдающих АГ 1–2-й степени повышения АД по классификации ВОЗ/МОАГ (1999 г.). Длительность АГ составила $8 \pm 1,7$ года. В исследование не включали больных, имеющих в анамнезе острые нарушения мозгового кровообращения. Все пациенты были случайно разделены на две группы: 28 из них получали лизиноприл и 28 – метопролол. Исходно и через 1 мес терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД) и стандартные биохимические исследования (липидограмма, концентрация креатинина, мочевины, мочевой кислоты, электролиты в плазме крови). Критерием включения являлось среднесуточное систолическое АД выше 140 мм рт. ст. и (или) среднесуточное диастолическое АД выше 90 мм рт. ст. После 10-дневного "отмывочного" периода лизиноприл назначали в дозе 10–20 мг/сут, метопролол – 50–100 мг/сут. Спустя 1 нед проводили первоначальную оценку эффективности терапии и коррекцию дозы препарата. Состояние церебрального кровотока оценивали с помощью ультразвуковой доплерографии экстра- и интракраниальных сосудов, проводимых на УЗ-сканере ASPEN ("Acuson", США). При исследовании общей сонной артерии (ОСА) и внутренней сонной артерии (ВСА) определяли пиковую систолическую скорость (V_s), среднюю скорость по времени (TAMX), индексы сопротивления – пульсаторный (PI) и резистивный (RI), диаметр сосуда и толщину комплекса интима-медиа. Эти же параметры исследовали при локализации интрацеребральных сосудов – средней мозговой артерии (СМА), передней мозговой (ПМА), задней мозговой артерии (ЗМА) за исключением диаметра сосудов и толщины комплекса интима-медиа. Для оценки состояния ауторегуляции церебральной гемодинамики проводили функциональные пробы – гипер- и гипокapническую. Помимо скоростных характеристик анализировали коэффициенты реактивности сосудов на гипер- и гипокapническую нагрузку, индекс вазомоторной реактивности (ИБМР), коэффициент асимметрии. Острую пробу проводили с целью оценки степени снижения АД и динамики изменения МК на фоне этого снижения. Статистическую обработку результатов осуществляли с применением программы Biostat с использованием критериев Стьюдента и Ньюмена-Кейлса для множественных сравнений. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

По данным СМАД, исходные цифры АД в первой группе составили среднесуточное систолическое $160,4 \pm 7,4$ мм рт. ст., среднесуточное диастолическое $91,3 \pm 4,9$ мм рт. ст., среднесуточное среднее $114,7 \pm 5,7$ мм рт. ст. и $164,4 \pm 6,8$ мм рт. ст., $94,2 \pm 8,2$ мм рт. ст., $117,6$ мм рт. ст. во второй группе соответственно.

При УЗДГ экстракраниальных сосудов у 62% женщин обнаружена S-образная деформация сонных артерий. Степень повышения АД у них была сопоставима с таковой у пациентов без извитости этих сосудов. Кроме этого, в исходном состоянии у всех больных выявлено снижение ЛСК в экстракраниальных сосудах (ОСА, ВСА) по сравнению с возрастными нормами. Следует отметить, что более выраженное изменение скорости кровотока было получено во внутренних сонных артериях. При этом сосудистое сопротивление соответствовало верхней границе возрастной нормы. Измене-

Таблица 2. Динамика изменений скорости кровотока и индексов сопротивления в интракраниальных сосудах на фоне терапии лизиноприлом женщин с АГ в пери- и постменопаузе

Исследуемая артерия	Систолическая скорость (см/с)		Средняя скорость (см/с)		PI		RI	
	до лечения	через 1 мес	до лечения	через 1 мес	до лечения	через 1 мес	до лечения	через 1 мес
СМА правая	1,2±0,11	1,11±0,01	0,75±0,06	0,74±0,04	0,82±0,07	0,92±0,07	0,56±0,02	0,51±0,04
СМА левая	1,15±0,09	1,1±0,01	0,82±0,09	0,79±0,07	0,75±0,06	0,85±0,1*	0,55±0,04	0,51±0,04
ПМА правая	0,98±0,08	0,94±0,12	0,61±0,05	0,68±0,06	0,83±0,05	0,84±0,1*	0,53±0,03	0,53±0,03
ПМА левая	1,02±0,1	0,94±0,1	0,66±0,09	0,68±0,08	0,74±0,08	0,82±0,01*	0,53±0,04	0,52±0,03
ЗМА правая	0,74±0,06	0,72±0,08	0,47±0,05	0,52±0,06	0,73±0,07	0,79±0,1*	0,53±0,03	0,52±0,03
ЗМА левая	0,77±0,11	0,73±0,04	0,49±0,08	0,5±0,05	0,74±0,06	0,86±0,08*	0,52±0,03	0,5±0,02

Таблица 3. Церебральная гемодинамика у женщин с АГ в пери- и постменопаузе на фоне лечения лизиноприлом и метопрололом

Исследуемая артерия	Процент изменений							
	лизиноприл				метопролол			
	систолическая скорость	средняя скорость	PI индекс	RI индекс	систолическая скорость	средняя скорость	PI индекс	RI индекс
СМА правая	-7	-1	+12	-9	-18	-7	+1	-1
СМА левая	-4	-4	+13	-5	-13	-5	0	-3
ПМА правая	+4	-11	+15	-4	-10	-20	0	0
ПМА левая	+8	-3	+11	-2	-5	-8	-1	-2
ЗМА правая	+3	-11	+8	-2	0	1	+5	+1
ЗМА левая	+5	-2	+16	-4	+1	-2	+3	0

ния изучаемых показателей кровотока в экстракраниальных сосудах представлены в табл. 1.

При исследовании интракраниальных сосудов выявлено достоверное повышение в СМА систолической и снижение средней скорости по сравнению с нормой ($p<0,05$) [справа $V_{\text{сис}} 114,0\pm 10,1$ см/с, $V_{\text{ср}} 76,2\pm 6,4$ см/с; слева – $V_{\text{сис}} 112,4\pm 9,0$ см/с, $V_{\text{ср}} 84,0\pm 4,2$ см/с]. В ПМА и ЗМА нами также отмечены значительные изменения скоростных показателей, которые, однако, не были статистически значимы. Так, в ПМА систолическая скорость кровотока составила справа $V_{\text{сис}} 96,1\pm 5,2$ см/с, слева – $V_{\text{сис}} 98,5\pm 10,4$ см/с, средняя скорость справа – $V_{\text{ср}} 65,0\pm 5,1$ см/с; слева – $V_{\text{ср}} 67,5\pm 9,4$ см/с; в ЗМА справа – $V_{\text{сис}} 72,9\pm 6,6$ см/с, слева – $V_{\text{сис}} 77,6\pm 10,2$ см/с; средняя скорость справа – $V_{\text{ср}} 47,5\pm 5,3$ см/с, слева – $V_{\text{ср}} 49,1\pm 8,4$ см/с. Во всех лоцируемых сосудах зарегистрировано существенное повышение сосудистого сопротивления. Так, PI был достоверно ниже ($p<0,05$), а RI выше ($p<0,05$) возрастных норм в ПМА и ЗМА.

В первой группе больных при проведении гиперкапнической пробы в исходном состоянии повышенная способность к дилатации выявляется в 50% случаев справа и в 69% случаев слева, а во второй группе – в 54% справа и в 76% случаев слева. Во время гипоксической пробы у 50% испытуемых первой группы справа и 63% слева вазоконстрикторная реакция была меньше 20%. Во второй группе эти показатели составили 55 и 34% соответственно. Согласно данным R.Nau и соавт. (1992 г.), это свидетельствует о вазоконстрикции СМА.

В острой пробе с лизиноприлом произошло снижение систолического АД на 13,4% и диастолического на 8,5%. В пробе с метопрололом систолическое АД снизилось на 13,8%, а диастолическое – на 7,6%. Снижение АД в обеих группах не сопровождалось достоверным изменением скоростных параметров кровотока и индексов периферического сопротивления. Также в ходе острой фармакопробы в обеих группах изменения реактивности сосудов нами получено не было.

Стойкое снижение АД на фоне приема лизиноприла отмечено к 5–7-м суткам, а к 1 мес терапии среднесуточное систолическое составило $142,4\pm 7,38$ мм рт. ст., среднесуточное диастолическое – $83,7\pm 4,9$ мм рт. ст., среднесуточное среднее – $102,94\pm 5,704$ мм рт. ст. ($p<0,05$). Следует отметить, что нормализация давления сопровождалась улучшением суточного профиля АД. Так, исходно среди пациентов было 23% “найтиктеров”, а к концу исследования их число составило только 9%. У пациентов, получающих метопролол, клинически значимое снижение АД было выявлено к 3–5-м суткам приема препарата. К концу месяца среднесуточное систолическое АД было равно $144,2\pm 8,45$ мм рт. ст., среднесуточное диастолическое – $87,2\pm 5,6$ мм рт. ст., среднесуточное среднее – $106,7\pm 7,0$ мм рт. ст. ($p<0,05$). Кроме этого, отмече-

но увеличение на 10% числа “нондипперов” и на 6% “овердипперов”. У 1 больной, принимавшей лизиноприл, потребовалась отмена препарата из-за появления сухого кашля, который не прекратился после уменьшения дозы. Достоверных изменений со стороны биохимических показателей крови в течение 4 нед наблюдения обнаружено не было.

Нормализация АД сопровождалась существенными изменениями церебральной гемодинамики. Так, у больных первой группы скоростные показатели МК в экстракраниальных сосудах под влиянием терапии не изменились. При этом отмечена тенденция к увеличению PI и снижению RI, что свидетельствует об уменьшении сосудистого сопротивления в экстракраниальных артериях. В интракраниальных сосудах нами зарегистрирована нормализация исходно повышенных показателей систолической скорости кровотока. Помимо этого произошло достоверное уменьшение периферического сопротивления интракраниальных сосудов, что проявилось повышением PI и снижением RI (табл. 2).

Необходимо отметить, что на фоне терапии основные изменения произошли со стороны функционального резерва МК. Так, нормальная способность к дилатации (более 20%) исходно была выявлена только у 50% больных справа и 31% слева, а к концу 1 мес у 92% исследуемых отмечалась нормальная реакция дилатации СМА с обеих сторон. Также было зарегистрировано увеличение числа пациентов с нормальной способностью сосудов к вазоконстрикции, которая в начале исследования отмечена у 50% больных справа и 37% слева, а к концу 1 мес лечения уже у 79% пациентов справа и 86% слева. Необходимо отметить, что наиболее важным, с нашей точки зрения, результатом является то, что гемодинамический резерв через месяц непрерывного лечения восстановился у всех исследуемых (индекс вазомоторной реактивности в 100% случаев нормализовался с обеих сторон, $p<0,05$), что говорит о восстановлении нарушенных процессов ауторегуляции МК.

Достоверное снижение АД у больных второй группы также сопровождалось изменением церебральной гемодинамики. При этом в экстракраниальных сосудах под влиянием терапии динамики исследуемых показателей не выявлено. В интракраниальных сосудах нами зарегистрировано достоверное ($p<0,05$) снижение исходно повышенных показателей систолической, диастолической, средней скорости кровотока в СМА и ПМА и отсутствие изменений в ЗМА. Однако уменьшения периферического сопротивления интракраниальных сосудов выявлено не было (табл. 3).

Кроме этого, на фоне терапии метопрололом произошло изменение функционального резерва МК. Так, реакция дилатации в гиперкапнической пробе практически не изменилась. Нормальная способность к вазоконстрикции, которая в начале исследования отмечена у 45% больных справа и 72% больных слева, увеличилась к концу месяца у 87% паци-

ентов справа и 94% слева достигла нормальных величин.

Обсуждение

Как показали результаты исследования, в обеих группах больных произошло достоверное снижение систолического и диастолического АД. Выраженность антигипертензивного действия препаратов оказалась сопоставимой. При этом клинически значимое снижение АД при приеме метопролола наступает в среднем на 2–3 дня раньше. Эти данные совпадают с современными представлениями об антигипертензивной активности и особенностях фармакодинамики лизиноприла и метопролола. Все пациенты хорошо переносят лечение, однако у 1 больной потребовалась отмена лизиноприла из-за появления сухого кашля. Повышение АД у женщин в пери- и постменопаузе сопровождается увеличением систолической скорости МК в магистральных артериях мозга. На фоне антигипертензивной терапии различными препаратами происходят значительные изменения церебральной гемодинамики. Терапия лизиноприлом сопровождается восстановлением реактивности церебральных сосудов. Это проявляется нормализацией реакции дилатации и увеличением способности СМА к вазоконстрикции. Кроме этого при приеме лизиноприла происходит достоверное уменьшение сопротивления интракраниальных сосудов. На фоне лечения метопрололом происходит снижение скорости кровотока в магистральных артериях мозга, но сопротивление сосудов остается на прежнем уровне. Улучшение реактивности сосудов при приеме метопролола проявляется лишь увеличением способности СМА к вазоконстрикции. Как было отмечено выше, изменение суточного профиля на фоне терапии является крайне важным, так как известно, что не только уровень АД определяет развитие осложнений АГ, но и нарушение циркадного ритма. В первую очередь это относится к изменению суточного ритма с повышением АД в ночные часы. Лизиноприл оказывает благоприятное воздействие на суточный ритм, уменьшая число больных с повышением АД в ночные часы, в то время как терапия метопрололом ведет к увеличению числа пациентов с недостаточным и избыточным снижением АД в ночные часы.

Таким образом, у женщин с АГ в пери- и постменопаузе более предпочтительным антигипертензивным препаратом является лизиноприл, так как он не только снижает АД, но и улучшает реактивность церебральных сосудов. Полученные данные подтверждают точку зрения, согласно которой ИАПФ обладают органопротекторными свойствами, в том числе и по отношению к сосудам головного мозга. Наряду с клиническими признаками исследование состояния МК может применяться для отбора больных с наиболее высокой вероятностью развития нарушений мозгового кровообращения и назначения им препаратов, которые помимо антигипертензивного действия нормализуют церебральную гемодинамику. Необходимо отметить, что, по данным нашего исследования, оказалось, что острая фармакологическая проба не может служить методом, определяющим выбор препарата. До назначения гипотензивной терапии наиболее целесообразно проводить изучение МК и в зависимости от полученных результатов выбирать патогенетически обоснованное лекарственное средство. Так, например, у пациентов со сниженным функциональным резервом и повышенной ЛСК в интракраниальных артериях препаратом выбора должен быть лизиноприл.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании существенных изменений скоростных характеристик кровотока получено не было. Скорее всего, это связано с небольшим сроком наблюдения (1 мес), за который маловероятно зарегистрировать динамику показателей, отражающих органические изменения в церебральных сосудах.

Выводы

1. У женщин с АГ в пери- и постменопаузе происходят изменения церебрального кровообращения преимущественно на интракраниальном уровне.
2. Изменение реактивности церебральных сосудов явля-

ется наиболее ранним показателем, отражающим изменение мозгового кровотока у женщин с АГ в пери- и постменопаузе.

3. При наличии начальных изменений интракраниальной гемодинамики в виде повышения скорости кровотока и снижения цереброваскулярной реактивности более предпочтительным является назначение лизиноприла, так как он не только эффективно снижает АД, но и нормализует реактивность церебральных сосудов и снижает периферическое сосудистое сопротивление.

Литература

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1: prolonged differences in blood pressure. Prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–74.
2. Lassen NA. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circulation Res* 1964; 15 (suppl. 1): 201–4.
3. Talmaci WT, Dragon DN, Ohta H. Baroreflexes influence autoregulation of cerebral blood flow during hypertension. *Am J Physiol* 1994; 267 (3): 1183–9.
4. Мведлишвили ГИ. Патогенез ангиоспазма. *Пат. физ.* 1974; 2: 6–15.
5. Мведлишвили ГИ, Барамидзе ДГ. Физиологические механизмы регуляции микроциркуляции в коре головного мозга. *Физиол. журн. СССР*. 1984; 70 (11): 1473–84.
6. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circ Res* 1990; 66 (suppl. 1): 8–17.
7. Устинова СЕ, Ярных ЕВ, Масенко ВЛ, Арабидзе ГГ. Особенности функционального состояния дофаминергической системы у женщин с артериальной гипертензией климактерического периода. *Тер. арх.* 2000; 3: 35–9.
8. Cacciabaudou JM, Sealy JE. Hormone replacement therapy and hypertension. Relationship to the renin-angiotensin system. In book: *Hypertension in postmenopausal women*. 1994; P. 53–64.
9. World Health Organization-International Society of Hypertension. 1999 WHO-ISH guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–83.
10. Stokes J et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study: 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (suppl. 10): 113–8.
11. Скоромец АА. Изменения сердечно-сосудистой системы и мозговые инсульты. Скоромец АА, Сорокоумов ВА. СПб: врачебные ведомости 1997; 16: 45–8.
12. Сметчик ВЛ, Тумилович ИГ. Посткастрационный синдром и климактерические расстройства. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. СПб: Комис, 1995; 194 с.
13. Pickering TG. The clinical significance of duration blood pressure variation in dipper and nondipper. *Circulation* 1990; 81: 700–2.
14. James IM et al. Blood pressure lowering and cerebral blood flow: a comparison of the effects of carvedilol and propranolol on the cerebral circulation in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (suppl. 1): 40–3.
15. Cutler NR et al. Effect of the ACE inhibitor ceronapril on cerebral blood flow in hypertensive patients. *Ann Pharmacother* 1996; 30 (suppl. 6): 578–82.
16. Saavedra JM, Nishimura Y. Angiotensin and cerebral blood flow. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19 (suppl. 5): 553–73.
17. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow in untreated and treated hypertension. *Neth J Med* 1995; 47 (suppl. 4): 180–4.
18. Patel RV et al. Effects of ramipril and enalapril on cerebral blood flow in elderly patients with asymptomatic carotid artery occlusive disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28 (suppl. 1): 48–52.
19. Akopov SE, Simonian NA, Kazarian AV. Effects of nifedipine and nicardipine on regional cerebral blood flow: distribution in patients with arterial hypertension. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1996; 18 (suppl. 10): 685–92.
20. Генфельбетин МС, Крылов ВВ. Современные подходы к диагностике и лечению геморрагических инсультов. *Неврол. журн.* 1998; 4: 49–56.
21. Кедров АА. О методике реоэнцефалографии. *Кардиология*. 1988; 2: 121–3.
22. Ронкин МА, Иванова ЛБ. Реография в клинической практике. М: Медицина, 1997; 403 с.
23. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769–74.
24. Aaslid R. *Transcranial doppler sonography*. New York: Springer-Verlag, 1986; 350 p.
25. Aaslid R. Visually Evoked Dynamic Blood Flow Response of the Human Cerebral Circulation. *Stroke* 1987; 18: 771–5.
26. Aaslid R. *Cerebral hemodynamics. Transcranial Doppler*. Eds. DW Newell, RAaslid. NY: Raven, 1992; 500 p.
27. Bode H. *Pediatric applications of transcranial doppler sonography*. New York: Springer, 1988; 280 p.
28. Митков ВВ и др. Ультразвуковая диагностика. М: Будар, 1999; (СД-диск).
29. Манвелов ЛС. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга. *Леч. врач.* 1999; 5: 44–5.
30. Кузнецов ИИ. Церебральная ангиодистония в практике невропатолога и терапевта. М: Медицина, 1994; 160 с.
31. Верещагин НВ и др. Мозговое кровообращение. Современные методы исследования в клинической неврологии. Верещагин НВ, Борисенко ВВ, Власенко АГ. М: Интер-Вест, 1993; 208 с.