

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**Н. У. Махкамова**

*Республиканский специализированный центр кардиологии, Ташкент*

*Адрес для переписки: Махкамова Наргиза Уткуровна*

*Республиканский специализированный центр кардиологии*

*4, ул. Осие, М. Улугбекский район, Ташкент, Республика Узбекистан*

*E-mail: makhkamova\_n@bk.ru*

## ВВЕДЕНИЕ

Во многих странах мира наблюдается неуклонный рост смертности от сердечнососудистых заболеваний (ССЗ). В частности, в Узбекистане в 2009 г. он составил 56,7 %. По прогнозам экспертов ВОЗ к 2020 г. частота цереброваскулярных заболеваний возрастет на 75 % и эта тенденция будет сохраняться с ростом продолжительности жизни людей. Свыше одной трети случаев смертности от ССЗ составляют мозговые инсульты. Поэтому ранняя диагностика и рациональная терапия доинсультных цереброваскулярных осложнений, в частности хронической ишемии мозга (ХИМ) является надежным способом профилактики инсульта.

При сочетании тактики антигипертензивной терапии с современными мероприятиями по профилактике и лечению больных артериальной гипертензией (АГ) с хроническими цереброваскулярными осложнениями (ХЦВО) можно достичь снижения уровня летальности от инсульта и инвалидизации от деменции более чем на 20 %. Это возможно при совершенствовании существующих и создании новых методик ранней диагностики ХЦВО и разработке новых и/или оптимизации существующих схем лечения таких пациентов [3, 4].

Цель исследования — оценить динамику цереброваскулярных расстройств у пациентов с АГ на фоне антигипертензивной и нейрометаболической терапии.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 75 больных АГ с ХЦВО в возрасте 33–73 лет (средний возраст —  $55,6 \pm 9,8$  года) со средней длительностью АГ ( $10,7 \pm 6,7$  года).

У 33 (44 %) пациентов определили дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ) I ст., у 36 (48 %) — ДЭ II ст. и у 6 (8 %) — ДЭ II ст. с преходящими нарушениями мозгового кровообращения (ПНМК). Также у 58 (77,3 %) больных диагностировали когнитивные расстройства.

Критериями исключения были сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда в анамнезе, сопутствующие заболевания кровеносной системы, почечная и печеночная недостаточность, онкологическая патология и острые заболевания дыхательной системы.

Всем больным проводили оценку кардиологического, неврологического, психологического статуса и когнитивных функций по общепринятым стандартным методикам, которые дополнялись данными суточного мониторирования АД и психодиагностических тестов различной целевой направленности (клиническая шкала В. П. Зайцева, шкалы тревоги Спилбергера-Ханина и депрессии Цунга, сокращенный многопрофильный опросник для исследования личности — СМОЛ).

Нейропсихологическое обследование проводили с использованием общепринятых стандартных тестов — краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), тест рисования часов, батарея тестов лобной дисфункции (БТЛД), тест «5 слов», проба Шульте.

Психопатологические расстройства невротического уровня диагностировали у 69 (92 %) больных: тревогу — у 21 (28 %) пациентов, депрессию — у 18 (24 %), обсессивную фобию — у 15 (20 %), ипохондрию — у 9 (12 %) и анозогнозию — у 6 (8 %). Адекватное психологическое состояние было у 6 (8 %) обследованных.

Структурно-функциональное состояние головного мозга оценивали по данным биоэлектрической активности головного мозга (БЭА) методом электроэнцефалографии (ЭЭГ) на компьютерном электроэнцефалографе «Neurocom Standart» (Украина). Также определяли липидный спектр крови, проводили электрокардиографию (ЭКГ) и при необходимости — суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭКГ-мониторирование.

Все исследования проводили по разработанному протоколу в 2 этапа: этап I (стационарный) — в начале исследования (исходные данные) и этап II (амбулаторный) — через 3 мес.

В зависимости от проводимой терапии пациентов распределили на 2 сопоставимые по изучаемым клинико-параклиническим параметрам группы. Больным 1-й группы ( $n = 37$ ) с целью нейропротекции назначили антагонист кальция с селективным антиспастическим действием — нимодипин (Нитоп, Grand Medical, Великобритания). Пациенты 2-й группы ( $n = 38$ ) получали донатор оксида азота L-аргинин (Тивортин, Юрия-Фарм, Украина) в дозе 4,2 г/100 мл внутривенно капельно № 10.

Все больные в качестве базисной терапии принимали диуретик индапамид (2,5 мг/сут), вальсартан (80 мг/сут), клопидрогрель (75 мг/сут) и аторвастатин (20 мг/сут). В течение всего периода наблюдения за больными дозу вальсартана титровали с учетом исходного уровня АД — начальная доза составляла 80 мг и далее увеличивали до 160 мг в сутки. За критерий эффективности антигипертензивной терапии принимали снижение диастолического АД (ДАД) на 10 % и систолического АД (САД) — на 15 мм. рт. ст.

Полученные данные обработаны методами вариационной (t-критерий Стьюдента) и непараметрической статистики ( $\chi^2$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Использованные адекватные и современные методы диагностики для оценки соматического и неврологического статуса позволяли выделять нозологические формы ХЦВО у больных АГ: ДЭ I ст. — у 44 % пациентов, ДЭ II ст. — у 48 % и ДЭ III ст. с эпизодами ПНМК — у 8 %. Выраженные формы ХЦВО ассоциировались с такими модифицируемыми факторами риска, как низкая толерантность к стрессу, гиперхолестеринемия, ожирение и коморбидность АГ с ИБС, что усиливает возможность прогрессирования ХЦВО у больных АГ.

При ЭЭГ патологические изменения выявили у всех больных: у большинства — в виде различной степени выраженности общемозговых нарушений и у 10,7 % — в виде очаговых (в основном для лиц, перенесших ПНМК или транзиторно-ишемические атаки).

На выборочно проведенных томограммах (КТ или ЯМР) головного мозга определяли картину «сосудистой энцефалопатии», расширение желудочковой системы с перивентрикулярным расположением различной величины очажков ишемии.

По результатам нейропсихологического исследования (4 теста из 5) выявили почти у 70 % обследованных умеренные и легкие когнитивные расстройства (признаки нарушения памяти, внимания и процессов мышления) при наличии субъективных жалоб у 38 %. Это свидетельствует, что симптомы деменции у больных АГ с ХЦВО могут длительно протекать скрыто. Поэтому каждый больной с АГ, особенно со стажем гипертензии более 5 лет, должен проходить не только неврологическое и нейрофизиологическое обследование, но и нейропсихологическое.

По результатам 3-кратного измерения АД по методу Н.С. Короткова установлено, что САД составляло  $(163,1 \pm 18,5)$  мм. рт. ст. и ДАД —  $(92,0 \pm 6,9)$  мм. рт. ст. Согласно классификации ВНОК (2010 г.), у 40 % больных определили АГ I ст., у 36 % — II ст. и у 24 % — III ст., риск у всех пациентов был высоким (III–IV).

Данные суточного мониторинга АД (СМАД) были переменными — преобладали больные с повышением как систолического, так и диастолического АД в ночное время (нон-дипперы), у которых чаще встречались выраженные формы ХЦВО (ДЭ II ст.

и ДЭ с ПНМК). Наши данные о большей частоте встречаемости ХЦВО у больных с отсутствием снижения АД в ночное время соответствуют таковым других исследователей (Д. В. Преображенский, 2000).

При исследовании липидного спектра крови у 66 (88 %) больных выявили различной степени выраженности гиперлипидемию. Установлено, что у больных с выраженными формами ХЦВО определялся повышенный уровень атерогенных фракций. Так, у больных ДЭ II ст. и ДЭ III ст. с ПНМК уровень ОХ составил соответственно  $(217,8 \pm 19,1)$  и  $(226,0 \pm 11,5)$  мг.дл.; ТГ — соответственно  $(208,0 \pm 9,7)$  и  $(221,0 \pm 14,3)$  мг.дл.; ХС ЛПОНП — соответственно  $(41,6 \pm 3,9)$  и  $(44,2 \pm 2,5)$  мг.дл.; ХС ЛПНП — соответственно  $(136,3 \pm 5,8)$  и  $(146,0 \pm 5,2)$  мг.дл.; ХС ЛПВП — соответственно  $(38,0 \pm 2,8)$  и  $(35,6 \pm 1,0)$  мг.дл.; КаХС — соответственно  $(4,6 \pm 0,7)$  и  $(5,3 \pm 0,3)$  ЕД.

Из приведенных данных можно сделать заключение, что гиперлипидемия являясь высоким риском, способствовала формированию ХЦВО у больных АГ, особенно тяжелых форм, что было учтено при определении тактики лечения.

У пациентов 1-й группы после 3 мес терапии целевого уровня АД удалось достичь у 73,5 % наблюдаемых ( $p < 0,05$ ) — суточный уровень ДАД и САД снизились соответственно на 18,7 и 11,2 % ( $p < 0,05$ ). По данным СМАД выравнились такие показатели, как ночной уровень АД, вариабельность ДАД и САД, индекс нагрузки.

В неврологическом статусе субъективные симптомы имели более быструю положительную динамику. Так, уменьшение интенсивности и полное прекращение головных болей произошло в 60 % пациентов (при исходных 85 %), головокружения — в 51 % (при исходных 75,1%), шума в ушах — в 40 % (против исходных 50 %). Улучшение качества сна отметили 40 % пациентов (исходно жаловались 60 %) все больные перестали жаловаться на фотопсии.

Улучшение объективной неврологической симптоматики наиболее выражено проявилось в регрессе или снижении центрального пареза VII пары ЧМН, уменьшении степени выраженности повышения сухожильных рефлексов более чем у 70 % больных. Следующими по частоте положительной динамики были патологические симптомы Якобсона-Ласка, Маринеску-Радовичи, которые уменьшились или регрессировали у 60 % пациентов. Менее податливыми были дискоординаторные расстройства, положительную динамику которых отметили у 48 % больных.

У пациентов 1-й группы выявленные в нейропсихологическом статусе скрыто протекающие когнитивные нарушения (расстройства памяти, внимания и др.) легкой степени подверглись полной редукции, а умеренные перешли в категорию легких.

По данным ЭЭГ частота выраженных признаков нарушения БЭА головного мозга снизилась с 44 до 12 %, а очаговые изменения регрессировали полностью.

Динамике ( $p < 0,05$ ) подверглись и липидные фракции у этих больных: ОХ снизился на 40 %,

ТГ — на 41 %, ХС ЛПВП підвищився на 15 %, ХС ЛПНП знизився на 16 %, а ХС ЛПОНП — на 15 %, КаХС — на 15 %. В цілому рівні показателів ліпидного спектра крові після лікування наблизилися до нормативним.

У пацієнтів обох груп гіпотензивний ефект після проведеної комплексної терапії в течение 3 мес достовірно не відрізнявся, цільовий рівень АД був досягнутий.

По закінченню дослідження регрес (або зменшення) суб'єктивної та об'єктивної симптоматики неврологічного статусу визначили у 84 % хворих 2-ї групи ( $p < 0,05$ ). Однак, в порівнянні з 1-ї групи, позитивна динаміка нейропсихологічних (когнітивних) розладів була більш вираженою — збільшилися результати тесту MMSE (на 14 балів проти 5) та БТЛД (на 12 балів проти 4,3), покращилася динаміка TPZ (в 4 рази проти 1,5). Ці дані ще раз вказують на те, що донатор оксиду азоту L-аргінин виконує ефективну медіаторну функцію. Найкращою також була динаміка та ЕЕГ-паттернів: нормалізація відбулася у 16 % хворих (що більше на 4 %), а регрес помірного патологічного — у 22 % ( $p < 0,05$ ). Очагові порушення регресували повністю.

Зміни біохімічних показувачів, в порівнянні з динамікою психологічного статусу та нейрофізіологічних даних, були менш демонстративними у хворих 2-ї групи. На наш погляд це пояснюється тим, що пацієнти 1-ї групи в комплексі лікування отримали антагоніст кальцію німотоп, який, як і інші АК дигідропіридинового ряду, має властивість потенціювання дії гіполіпідемічних препаратів, що підтверджується літературними даними. Так, в багатокентровому, плацебо-контрольованому дослідженні ASCOT було показано, що при поєднанні статинів з амлодипіном на 40 % зменшується ризик виникнення ішемічного інсульту. Тоді як в дослідженнях, де статини не поєднали з АК, результати були значно нижчі: в CARE — на 31 %, в HPS — на 27 %, в LIPID — на 19%.

Динаміка показувачів ліпидного спектра крові у хворих 2-ї групи, мабуть, не мала статистично достовірних відмінностей від такої у пацієнтів 1-ї групи.

Застосування L-аргінину на фоні базисної терапії у хворих 2-ї групи сприятливо впливало на неврологічну, психологічну сфери та особливо на функціональну активність головного мозку. Це пояснюється не тільки ендотеліопротективними властивостями препарату, а й, будучи донатором оксиду азоту, L-аргінин заповнює дефіцит ЦНС, як одного з нейромедіаторів.

У пацієнтів обох груп не спостерігали побічних ефектів, що вимагають скасування препаратів.

Таким чином, на основі даних нашого дослідження та аналізу літератури [1, 4, 5], можна зробити висновок, що наявність антигіпертензивних, антиагрегантних та гіполіпідемічних препаратів в складі базисної терапії визначає її ефективність у хворих АГ.

При виборі лікування хворим АГ з ХЦВО потрібно надавати перевагу препаратам, що мають церебропротективну активність. Це передусім сартани (вальсартан) та тiazидні діуретики (індапамід). Комбінація їх з німотопом або L-аргініном посилює нейропротективний ефект.

Включення в комплекс лікування хворим АГ з ХЦВО нейротропних препаратів необхідно проводити диференційовано: при наявності неврологічних симптомів та когнітивних розладів бажаним представляється донатор оксиду азоту L-аргінин, що заповнює дефіцит ЦНС (як один з нейромедіаторів).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зверева З. Ф. Клинические и нейрофизиологические показатели у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2010. — № 2. — С. 15–18.
2. Мищенко Т. С., Дмитриева Е. В. Сосудистая деменция: диагностика, лечение и профилактика // Межд. неврол. журнал. — 2006. — № 2 (6). — С. 16–20.
3. Трещинская М. А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология // Новости медицины и фармации. — 2009. — Спецвыпуск. — С. 30–35.
4. de Simone G., Wachtell K., Palmieri V. Body Build and Risk of Cardiovascular Events in Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy // Circulation. — 2005. — 111. — P. 1924–931.
5. Correia S., Brennan-Krohn T., Schlicting E. et al. Diffusion-tensor imaging in vascular cognitive impairment and mild cognitive impairment: relationship with executive functioning // 2-nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas-Cog). Abstract book. — Florence, 2005. — P. 88.