

УДК 616.133.3.035.1

**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ  
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА  
РЕАКТИВНОСТЬ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ  
АРТЕРИЙ**

Чернякова Наталия Сергеевна

к.м.н.

*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),  
Краснодар, Россия*

Самородская Наталья Анатольевна

к. м. н.

*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),  
Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Иванчура Галина Сергеевна

*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),  
Краснодар, Россия*

В статье оценено влияние длительной  
антигипертензивной терапии эналаприлом,  
индапамидом и атенололом на  
цереброваскулярную реактивность

Ключевые слова: ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ  
РЕАКТИВНОСТЬ, АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ  
ТЕРАПИЯ, ЭНАЛАПРИЛ, ИНДАПАМИД,  
АТЕНОЛОЛ

UDC 616.133.3.035.1

**EFFECT OF THE LONG-TERM  
ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON  
CEREBRAL ARTERIAL REACTIVITY**

Chernyakova Natalya Sergeyevna

MD.

*City Hospital # 2 (KMMDA), Krasnodar, Russia*

Samorodskaya Natalya Anatolievna

MD.

*City Hospital # 2 (KMMDA), Kuban State Medical  
University, Krasnodar, Russia*

Ivanchura Galina Sergeyevna

MD

*City Hospital # 2 (KMMDA), Krasnodar, Russia*

Effect of the long-term antihypertensive therapy with  
enalapril, indapamide and atenolol on cerebral  
reactivity was estimated

Keywords: CEREBRAL REACTIVITY,  
ANTIHYPERTENSIVE THERAPY, ENALAPRIL,  
INDAPAMIDE, ATENOLOL

В соответствии с современной теорией сердечно-сосудистого континуума гипертоническая болезнь (ГБ) считается основной причиной ремоделирования сердца и сосудов и важнейшим фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечной и почечной недостаточности [1]. В последние годы большое внимание уделялось изучению структурно-функциональных изменений миокарда и периферических артерий у больных ГБ, исследовалась возможность обратного ремоделирования сердца и сосудов на фоне антигипертензивной терапии [2,3]. Структурно-функциональное состояние церебральных сосудов у больных ГБ изучено в меньшей степени. Вместе с тем, изучение реактивности резистивных сосудов имеет существенное значение, так как позволяет оценить степень ремоделирования мозговых сосудов, повышающего риск развития ишемических инсультов вследствие снижения гемодинамического резерва и ухудшения коллатерального кровотока [4].

В литературе имеются данные о нарушении ауто- и хеморегуляции церебрального кровотока у больных ГБ [5]. Ауторегуляция мозгового кровотока у больных ГБ методом транскраниальной доплерографии изучена недостаточно, а сведения о влиянии антигипертензивной терапии на церебральный кровоток у больных артериальной гипертензией противоречивы [6,7,8].

**Целью** работы было изучить реактивность церебральных артерий у больных ГБ и оценить влияние длительной терапии антигипертензивными препаратами на функциональное состояние мозговых сосудов

#### **Материал и методы.**

Обследовано 75 больных ГБ: 36 мужчин (48,0%) и 39 женщин (52,0%). Средний возраст больных составил  $55,2 \pm 0,9$  года, систолическое АД (САД) исходно составляло  $153,6 \pm 3,2$  мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) –  $99,6 \pm 2,7$  мм рт.ст., ЧСС –  $72,5 \pm 2,1$  ударов в минуту. В контрольную группу были включены 20 практически здоровых доб-

ровольцев: 9 мужчин (45,0%) и 11 женщин (55,0%). Средний возраст здоровых составил  $53,2 \pm 1,2$  года (от 43 до 63 лет). САД составило  $124,5 \pm 3,8$  мм рт.ст. (от 115 до 135 мм рт.ст.), ДАД –  $79,4 \pm 2,2$  мм рт.ст. (от 75 до 85 мм рт.ст.), ЧСС –  $71,3 \pm 2,5$  ударов в минуту. Все исследования выполняли до начала терапии и через 6 месяцев постоянного приема препарата в индивидуально подобранных дозах.

Критерии включения пациентов в исследование: гипертоническая болезнь I и II стадии, артериальная гипертензия 1 и 2 степени, возраст пациентов от 40 до 65 лет, индекс массы тела не более  $34 \text{ кг/м}^2$ , письменное информированное согласие больных на включение в исследование. В исследование не включали больных с: острыми формами ИБС; ХСН выше II функционального класса; диагностированными нарушениями ритма и проводимости; перенесенными или имеющимися различными нарушениями мозгового кровообращения (геморрагический или ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки); гематологическими, онкологическими заболеваниями; наличием сахарного диабета 1 и 2 типов; хроническими обструктивными болезнями легких; атеросклерозом периферических, сонных и почечных артерий.

Пациентам помимо общеклинического обследования, выполнены: транскраниальная доплерография средней мозговой артерии с функциональными пробами (компрессионная проба, респираторные пробы), которая проводилась с помощью двухканального отечественного прибора "Биосс-2" производства фирмы "Биомед". Компрессионный тест выполнялся путем бережного пережатия общей сонной артерии с одновременным мониторингом кровотока в ипсилатеральной средней мозговой артерии. Для оценки результатов компрессионного теста проводили запись фоновой линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии в покое, при компрессии ипсилатеральной общей сонной артерии и после завершения компрессии. После завершения компрессии

общей сонной артерии отмечали подъем линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии – овершут. Рассчитывались показатели, характеризующие состояние ауторегуляции мозговых сосудов и резерв коллатерального кровотока [9]: коэффициент овершута (КО) =  $V_3 / V_1$ , где  $V_3$  – средняя линейная скорость овершута (см/сек),  $V_1$  – исходная средняя линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии (см/сек); скорость ауторегуляции мозгового кровотока (САР) =  $(КО-1)/T \times 100\%$  ( $\%c^{-1}$ ), где T – время восстановления исходной средней линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии (сек). Резерв коллатерального кровотока оценивали по абсолютному значению остаточной скорости кровотока в средней мозговой артерии во время компрессии ( $V_2$ ) и проценту снижения линейной скорости кровотока во время компрессии – коэффициенту коллатерального резерва (ККР) =  $(V_2 / V_1) \times 100\%$ .

Выполнялись респираторные пробы на фоне произвольной тридцатисекундной задержки дыхания на выдохе и на фоне двухминутной спонтанной гипервентиляции [10]. Рассчитывались: коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку (КР+) =  $V_+ / V_1$ , где  $V_+$  – средняя линейная скорость кровотока на фоне гиперкапнической нагрузки (см/сек); коэффициент реактивности на гипокапническую нагрузку (КР-) =  $1 - V_- / V_1$ , где  $V_-$  – средняя линейная скорость кровотока на фоне гипокапнической нагрузки (см/сек); индекс вазомоторной реактивности (ИВМР) =  $(V_+ - V_-) / V_1 \times 100\%$ ; суточное мониторирование артериального давления осуществлялось с помощью системы «АВРМ-04» («Meditech», Венгерская республика) осциллометрическим методом. Анализировали средние показатели систолического и диастолического АД за сутки, в дневные и ночные часы; рассчитывали нагрузку АД и суточный ритм АД [11].

После проведения первичного обследования больные были рандомизированы (методом простой рандомизации) для получения

терапии одним из трех антигипертензивных препаратов в три группы, сопоставимые по полу, возрасту и уровню АД. Пациенты получали индапамид ретард (арифон ретард, “Servier”, Франция) в суточной дозе 1,5 мг, либо эналаприл (эднит, “Gedeon Richter”, Венгерская республика) в суточной дозе  $34,0 \pm 2,1$  мг (от 20 до 40 мг в сутки), либо атенолол (атенолол, “Nuscomed”, Норвегия) в суточной дозе  $155,0 \pm 11,4$  мг (от 100 до 200 мг в сутки).

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с помощью программы Excel версии 5,0 для Windows с применением алгоритма непрямых разностей по Монцевичюте-Эрингене с расчетом средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия являлись достоверными при  $p < 0,01$ .

#### **Результаты исследования.**

Исследование завершило 66 человек, 9 человек выбыло из исследования вследствие недостаточного эффекта антигипертензивной монотерапии. На фоне терапии индапамидом ретард удалось добиться нормализации АД у 15 больных (60,0%), при лечении эналаприлом – у 17 пациентов (68,0%), на фоне терапии атенололом – у 16 больных (64,0%). Частичный гипотензивный эффект наблюдался у 7 больных на фоне терапии индапамидом ретард, у 6 больных при лечении эналаприлом, у 5 больных на фоне терапии атенололом. Гипотензивный эффект отсутствовал у 3 больных при лечении индапамидом ретард, у 2 больных на фоне терапии эналаприлом и у 4 больных при лечении атенололом. Побочные эффекты были отмечены у 12,0% больных, получавших атенолол, у 4,0% больных, получавших эналаприл; ни у одного пациента на фоне терапии индапамидом побочных явлений не было. По результатам суточного мониторирования АД целевых значений АД удалось добиться только у 11 больных (44,0%), получавших в течение 6 месяцев индапамид,

у 13 пациентов (52,0%) на фоне лечения эналаприлом и у 12 больных (48,0%), получавших атенолол.

Линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии у больных АГ составляла  $56,0 \pm 3,4$  см/сек и не отличалась от этого показателя у здоровых добровольцев ( $53,2 \pm 4,4$  см/сек).

Тест с компрессией общей сонной артерии показал, что коэффициент овершута и сопряженная с ним скорость ауторегуляции мозгового кровотока у больных ГБ ( $1,16 \pm 0,01$  усл.ед. и  $1,91 \pm 0,08$  %с<sup>-1</sup> соответственно) были ниже, чем у здоровых ( $1,32 \pm 0,03$  усл.ед. и  $3,88 \pm 0,16$  %с<sup>-1</sup> соответственно,  $p < 0,001$ ).

Проведение респираторных тестов позволило выявить нарушение хеморегуляции мозгового кровотока у больных ГБ. Коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку у больных ГБ был ниже, чем у здоровых ( $1,14 \pm 0,01$  и  $1,20 \pm 0,02$  усл. ед. соответственно,  $p < 0,01$ ). Коэффициент реактивности на гипокапническую нагрузку у больных ГБ и у здоровых лиц не различался ( $0,41 \pm 0,02$  и  $0,41 \pm 0,04$  усл. ед. соответственно). Индекс вазомоторной реактивности у больных ГБ был ниже, чем у здоровых ( $48,5 \pm 1,8$  и  $64,7 \pm 3,1$ % соответственно,  $p < 0,01$ ).

Проведение компрессионного теста позволило установить, что резерв коллатерального кровотока у больных АГ был снижен по сравнению с аналогичным показателем у здоровых. Остаточная скорость кровотока в средней мозговой артерии во время компрессии общей сонной артерии и коэффициент коллатерального резерва у больных ГБ ( $24,8 \pm 1,6$  см/сек и  $42,8 \pm 2,7$ % соответственно) были ниже, чем у здоровых ( $31,4 \pm 2,8$  см/сек,  $p < 0,05$  и  $59,4 \pm 3,4$ %,  $p < 0,01$  соответственно).

Анализ показателей, характеризующих цереброваскулярную реактивность, был проведен у 33 больных ГБ с нормальным суточным ритмом АД – “dippers” (суточный индекс АД от 10 до 20%) и у 39 больных

АГ с суточной кривой АД типа “non-dippers” и “night-peakers” (суточный индекс АД менее 10%). Коэффициент овершута и скорость ауторегуляции мозгового кровотока у больных с нормальным суточным ритмом АД были выше, чем у больных с недостаточным снижением АД ночью ( $1,18 \pm 0,02$  и  $1,12 \pm 0,02$  усл. ед.;  $2,31 \pm 0,32$  и  $1,12 \pm 0,02$  %с<sup>-1</sup> соответственно,  $p < 0,05$ ). Коллатеральный кровоток в группе больных с нормальным суточным ритмом АД нарушен не был, остаточная скорость кровотока в средней мозговой артерии при компрессионной пробе и коэффициент коллатерального резерва не отличались от аналогичных показателей у здоровых и были больше, чем у больных ГБ с суточной кривой АД типа “non-dipper” и “night-peaker” ( $28,8 \pm 3,5$  и  $19,8 \pm 2,6$  см/сек,  $p < 0,05$ ;  $56,8 \pm 4,8$  и  $37,5 \pm 4,7\%$ ,  $p < 0,01$  соответственно,). Вместе с тем, показатели состояния коллатерального кровотока у части больных с суточной кривой АД типа “non-dipper” и “night-peaker” были меньше критических значений. Остаточная скорость кровотока в средней мозговой артерии при компрессионной пробе была меньше 20 см/сек у 16 больных (41,1%) с нарушением суточного ритма АД. У всех больных с суточной кривой АД типа “non-dipper” и “night-peaker” коэффициент коллатерального резерва был меньше 50%, при этом у 13 больных (33,3%) этот показатель был менее 35%.

На фоне длительного лечения индапамидом, эналаприлом и атенололом линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии существенно не изменилась, однако на фоне эффективной антигипертензивной терапии произошло улучшение показателей, характеризующих состояние ауторегуляции и хеморегуляции мозгового кровообращения.

У больных ГБ с нормализовавшимся суточным профилем АД на фоне лечения увеличился коэффициент овершута и скорость ауторегуляции церебрального кровотока. Коэффициент овершута на фоне

терапии индапамидом возрос с  $1,15 \pm 0,02$  до  $1,27 \pm 0,03$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ), на фоне лечения эналаприлом с  $1,16 \pm 0,02$  до  $1,25 \pm 0,02$  усл. ед. ( $p < 0,01$ ), а на фоне терапии атенололомом с  $1,16 \pm 0,02$  до  $1,28 \pm 0,02$  усл. ед. ( $p < 0,01$ ). Скорость ауторегуляции мозгового кровотока на фоне эффективной терапии индапамидом увеличилась с  $1,88 \pm 0,15$  до  $3,52 \pm 0,36$   $\% \text{с}^{-1}$  ( $p < 0,01$ ), на фоне эффективного лечения эналаприлом – с  $1,94 \pm 0,13$  до  $3,48 \pm 0,54$   $\% \text{с}^{-1}$  ( $p < 0,01$ ) и на фоне эффективной терапии атенололомом – с  $1,92 \pm 0,12$  до  $3,43 \pm 0,52$   $\% \text{с}^{-1}$  ( $p < 0,01$ ).

У больных ГБ с достигнутыми целевыми значениями АД (по данным суточного мониторинга) на фоне лечения произошло увеличение индекса вазомоторной реактивности при респираторных пробах за счет существенного возрастания коэффициента реактивности при гиперкапнической нагрузке. При этом индекс вазомоторной реактивности увеличился на фоне терапии индапамидом с  $48,8 \pm 3,4$  до  $62,2 \pm 4,9\%$  ( $p < 0,05$ ), на фоне лечения эналаприлом возрос с  $50,4 \pm 2,7$  до  $62,4 \pm 3,7\%$  ( $p < 0,05$ ), а при терапии атенололомом – с  $49,7 \pm 2,9$  до  $60,9 \pm 4,1\%$  ( $p < 0,05$ ).

При исследовании состояния коллатерального кровотока было обнаружено, что остаточная скорость кровотока в средней мозговой артерии (при проведении компрессионной пробы) на фоне терапии индапамидом у больных ГБ с достигнутыми целевыми цифрами АД увеличилась с  $24,1 \pm 2,9$  до  $33,4 \pm 2,4$  см/сек ( $p < 0,05$ ), а коэффициент коллатерального резерва возрос с  $42,7 \pm 3,8$  до  $58,2 \pm 3,6\%$  ( $p < 0,01$ ). При лечении эналаприлом у больных с полным гипотензивным эффектом терапии коэффициент церебрального коллатерального резерва увеличился с  $43,1 \pm 3,4$  до  $55,2 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Значение коэффициента коллатерального резерва превысило 50% у всех больных с достигнутым целевым уровнем АД на фоне терапии эналаприломом и индапамидом. У больных, получавших



атенолол, показатели, характеризующие состояние коллатерального кровотока, не изменились.

### **Заключение.**

Реактивность церебральных артерий у больных ГБ нарушена, особенно при недостаточном снижении артериального давления ночью. На фоне эффективной антигипертензивной терапии, в большей степени при лечении индапамидом и эналаприлом, происходит улучшение реактивности церебральных артерий. Длительная терапия индапамидом и эналаприлом, сопровождающаяся нормализацией суточного профиля артериального давления, вызывает увеличение коэффициента коллатерального резерва церебральных сосудов, лечение атенололом не оказывает положительного влияния на этот показатель.

### Литература

1. *Оганов Р.Г.* Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики // *Терапевтический архив.* 2007. Т.69, №8. С.66-69.
2. *Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Соколов А.А.* и др. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией // *Кардиология.* 2001. Т. 41, № 6. С. 31-33.
3. *Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K.* et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study // *J Am Coll Cardiol.* 2000. V.35, №2. P.284-291.
4. *Симоненко В.Б., Широков Е.А.* Основы кардионеврологии: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 240 с.
5. *Strandgaard S., Paulson O.B.* Cerebral blood flow in untreated and treated hypertension // *Neth. J. Med.* 1995. V.47, №7. P.180-184.
6. *Мартынов А.И., Верткин А.Л., Николаева Н.В.* Влияние гипотензивной терапии на церебральную гемодинамику // Конгресс Ассоциации кардиологов стран СНГ, 1-й: тезисы. М., 1997. С.213.
7. *Гераскина Л.А., Суслина З.Ф., Фонякин А.В.* Реактивность сосудов головного мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и риск развития гипоперфузии мозга // *Терапевтический архив.* 2001. №2. С. 4348.
8. *Toyoda K., Fujii K., Ibayashi S.* Attenuation and recovery of brain stem autoregulation in spontaneously hypertensive rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 1998. V.18, №3. P.305-310.
9. *Тихомирова О.В.* Допплерографическая диагностика в остром периоде ишемического инсульта. С.-Пб., 2000. 90 с.
10. *Markus H., Harrison S.* Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as vasodilatory stimulus // *Stroke.* – 1992. – Vol. 23. – P. 668-673.
11. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В.* Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. - Москва, 1999. – 234 с.