

Влияние комбинированного препарата периндоприла с индапамидом на суточный профиль артериального давления и параметры центральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения

Н.П. Шилкина, И.Е. Юнонин, Н.В. Пизова, Н.В. Соколова, Е. В. Волкова, Е.В. Григорьева
Ярославская государственная медицинская академия. Ярославль, Россия

Perindopril and indapamide combination effects on circadian blood pressure profile and cerebral hemodynamics in patients with arterial hypertension and stroke

N.P. Shilkina, I.E. Yunonin, N.V. Pizova, N.V. Sokolova, E.V. Volkova, E.V. Grigoryeva
Yaroslavl State Medical Academy. Yaroslavl, Russia

Цель. Изучить влияние комбинированного препарата периндоприла с индапамидом (Нолипрел® форте) на параметры суточного профиля (СП) артериального давления (АД) и показатели церебральной гемодинамики (ЦГ) в позднем восстановительном периоде у пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ).

Материал и методы. Обследованы 30 больных артериальной гипертензией (АГ), из них у 15 в анамнезе — ИИ. Исходно и в конце периода наблюдения (21 сутки) клинически оценивался неврологический статус, когнитивные функции, проводилось экспериментально-психологическое исследование, суточное мониторирование (СМ) АД до лекарственной терапии и через 21 сутки после начала лечения, реоэнцефалография, ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи. Все больные получали препарат Нолипрел® форте в дозе 1-2 таблетки в сутки однократно.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что наличие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения у больных АГ является фактором, накладывающим существенный отпечаток на параметры ЦГ и СП АД.

Заключение. Нолипрел® форте является эффективным антигипертензивным препаратом, способствующим не только снижению АД, но и улучшению параметров мозгового кровообращения и когнитивных функций у больных АГ, перенесших ИИ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемический инсульт, суточное мониторирование артериального давления, Нолипрел® форте.

Aim. To investigate the effects of perindopril and indapamide combination (Noliprel® forte) on circadian blood pressure profile (CBPP) and cerebral hemodynamics (CH) among patients in late post-ischemic stroke (IS) period.

Material and methods. In total, 30 patients with arterial hypertension (AH) were examined, including 15 with previous IS. At baseline and 21 days later, neurological status and cognitive function assessment, experimental psychological examination, 24-hour BP monitoring, rheoencephalography, brachial and cerebral Doppler ultrasound were performed. Both groups received Noliprel® forte, 1-2 tablets, once per day.

Results. Stroke in anamnesis substantially influenced CH and CBPP parameters in AH patients.

Conclusion. Noliprel® forte is an effective antihypertensive medication, not only reducing BP, but also improving CH and cognitive function in patients with AH and stroke.

Key words: Arterial hypertension, ischemic stroke, 24-hour blood pressure monitoring, Noliprel® forte.

Несмотря на успехи медицинской науки последних лет, сосудистые заболевания головного мозга (ГМ) остаются одной из самых серьезных проблем современной медицины. Ведущее место среди них занимает инсульт. Заболеваемость инсультом составляет 2,5–3 случая на 1 тыс. населения в год, смертность — 1 случай на 1 тыс. населения в год. Летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35%, увеличиваясь на 12–15% к концу первого года после перенесенного инсульта. В стране проживает > 1 млн. человек, перенесших инсульт, причем 80% из них являются инвалидами [1]. Результаты Фремингемского исследования убедительно свидетельствуют о том, что артериальная гипертензия (АГ) является наиболее значимым фактором риска (ФР) цереброваскулярных осложнений, которые сравнительно часто заканчиваются смертельным исходом. С 70-х гг. прошлого столетия в литературе регулярно появляются сообщения, в которых АГ расценивается как один из ведущих ФР не только геморрагического (ГИ), но и ишемического инсульта (ИИ) [2–5]. Подсчитано, что риск инсульта удваивается при каждом повышении диастолического артериального давления (ДАД) на 7,5 мм рт.ст. [6]. Из всех ФР АГ является самым регулируемым. В настоящий момент остается открытым вопрос об эффективности и безопасности лечения больных АГ, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Отношение к активной антигипертензивной терапии остается двояким. С одной стороны показано, что снижение АД уменьшает риск развития первого инсульта [7]. Снижение систолического (САД)/ДАД на 9/4 мм рт.ст. сопровождается уменьшением относительного риска (ОР) развития инсульта примерно на четверть независимо от исходного АД, хотя без лечения ОР развития инсульта при более высоком АД повышен [1]. Исследование PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) показало, что это относится и к вторичной профилактике ИИ и ГИ [8]. В этом исследовании изучали препарат периндоприл (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция) и его комбинацию с индапамидом (Арифон®, той же фирмы) — Нолипрел®, форте. Было установлено снижение риска развития инсульта. С другой стороны, существует теоретическая возможность развития инсульта при чрезмерном снижении АД. Особенно это относится к случаям, когда у пациентов отмечается нарушение ауторегуляции

мозгового кровотока. Речь идет об избыточном для данного пациента снижении АД, приводящем к уменьшению перфузии ГМ и заканчивающемся острой или хронической гипоксией [9]. Проблема лечения АГ у больных с ОНМК в анамнезе давно привлекает внимание исследователей. Предложены дифференцированные подходы к ведению данной категории больных в острой и подострой фазах ИИ [10].

В настоящей работе акцентировано внимание на более позднем периоде жизни больных, перенесших ОНМК по типу ИИ. Цель работы состояла в изучении влияния комбинированного препарата Нолипрел® форте на параметры суточного профиля (СП) АД и показатели церебральной гемодинамики (ЦГ) данного контингента больных.

Материал и методы

Обследованы 30 больных АГ, из них 15 с ОНМК в анамнезе. Диагноз АГ устанавливался на основании национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ второго пересмотра 2004. В исследование были включены больные АГ I–III степени, II и III стадий согласно классификации. Больные были разделены на 2 группы: в I группу вошли 15 больных АГ, с ОНМК (АГ + ОНМК) в анамнезе, перенесенное не менее чем за год до включения в исследование: 10 женщин, 5 мужчин, средний возраст $57,7 \pm 1,35$ лет, длительность АГ $11 \pm 1,2$ лет; II группу составили 15 больных АГ без ОНМК в анамнезе: 10 женщин, 5 мужчин, средний возраст $56 \pm 1,3$ лет, длительность АГ $14 \pm 1,2$ лет. В исследовании участвовали пациенты с мягкой и умеренной АГ, которые не получали систематической антигипертензивной терапии, или она была не эффективна и нуждалась в коррекции. В выделенных группах больных по возрасту, полу, длительности АГ отличия отсутствовали. Среди пациентов I группы 10 имели индекс времени (ИВ) САД и ДАД > 50%, у остальных 5 пациентов по исходным показателям ИВ и его средним значениям диагностирована мягкая АГ. Из II группы (сравнения) 9 пациентов имели ИВ САД и ДАД > 50%, остальные 6 по исходным показателям ИВ и его средним значениям имели мягкую АГ. Контрольную группу составили 30 фактически здоровых лиц.

У всех 30 пациентов оценивали неврологический статус, выполняли экспериментально-психологическое исследование с использованием теста Гамильтона для определения депрессии и тревоги, субъективной шкалы оценки астении (MFI-20). Когнитивные функции определялись с помощью теста Бурдона для характеристики внимания, проб на кратковременную и отсроченную память. Исходно и в конце периода наблюдения (21 сутки) проводилось суточное мониторирование (СМ) АД с помощью осциллометрического аппарата AND 2125. Интервал измерений составлял в период бодрствования 15 минут, в период сна 30. ЦГ изучали с помощью реоэнцефалографии в стандартных фронтотастоидальном (FM) и окципитотастоидальном (OM) отведениях. Допплерографию сосудов головы выполняли на ультразвуковом комплексе «DOPLEX 2500», доплерографию магистральных сосудов шеи с дуплексным сканированием — на ультразвуковом аппарате «Ультрамарк — 9» с использова-

Таблица 1

Результаты СМАД в группах до лечения

	АГ + ОНМК в анамнезе			АГ без ОНМК			Контроль		
	Медиана, верхний и нижний квартили			Медиана, верхний и нижний квартили			Медиана, верхний и нижний квартили		
СИ САД, %	13,5	5,5	15,5	11,5**	1,0	14,0	12,0	10,0	14,0
СИ ДАД, %	11,5*	9,5	21,5	11,0**	2,0	19,0	17,0	13,0	18,0
УП САД, мм рт.ст.	33,0*	28,0	54,0	45,0**	29,0	50,0	24,0	20,0	35,0
СУП САД, мм рт.ст./час	16,5*	11,0	23,5	16,0**	10,0	35,0	8,0	7,0	11,0
УП ДАД, мм рт.ст.	24,0	20,0	35,0	30,0	20,0	35,0	25,0	15,0	30,0
СУП ДАД, мм рт.ст./час	10,0*	8,0	11,5	14,5**	6,0	18,0	7,0	6,0	12,0
Среднее САДд, мм рт.ст.	141,0*	135,0	151,5	143,5**	134,0	151,0	116,0	109,0	120,0
Среднее ДАДд, мм рт.ст.	92,5*	84,5	96,5	87,5**	81,0	94,0	73,0	69,0	76,0
Вар САДд, мм рт.ст.	16,0*	13,5	17,5	15,0**	13,0	16,0	9,6	8,9	11,6
Вар ДАДд, мм рт.ст.	12,0*	10,0	12,0	12,0**	11,0	13,0	8,3	7,0	9,5
ИВ САДд, %	52,0*	38,5	80,0	56,0**	35,0	74,0	0,0	0,0	4,0
ИВ ДАДд, %	58,0*	29,0	76,5	45,0**	24,0	53,0	0,0	0,0	3,0
Среднее САДн, мм рт.ст.	130,0*	114,5	137,0	126,0**	116,0	151,0	99,0	95,0	104,0
Среднее ДАДн, мм рт.ст.	75,5*	69,5	90,5	80,0**	68,0	92,0	60,0	57,0	65,0
Вар САДн, мм рт.ст.***	13,0*	11,0	13,0	10,0	8,0	12,0	8,0	6,5	9,2
Вар ДАДн, мм рт.ст.	8,0*	6,5	11,0	8,0	6,0	9,0	7,9	6,0	9,2
ИВ САДн, %***	69,0*	32,5	92,5	61,0**	30,0	87,0	0,0	0,0	0,0
ИВ ДАДн, %, ***	29,5*	10,0	90,0	27,0**	0,0	60,0	0,0	0,0	0,0

Примечание: * – достоверность различий между I группой и контролем $p < 0,01$; ** – достоверность различий между II группой и контролем $p < 0,01$; *** – достоверность различий между I и II группой $p < 0,05$; показатели, вариационный ряд которых не соответствовал закону нормального распределения признака; СИ – суточный индекс.

нием датчиков 5–10 МГц. Обе группы пациентов получали препарат Нолипрел® форте однократно в сутки. Начальная доза составляла 0,5 таблетки/сут. и титровалась с трехдневным интервалом до получения терапевтического эффекта (достижение целевого уровня АД) или достижения дозы 2 таблетки/сут. Средние дозы в обеих группах были сопоставимы. Сопутствующей антигипертензивной терапии не проводили.

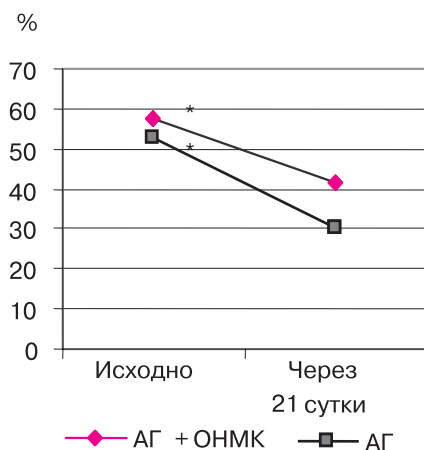
При статистическом анализе использовали программу Microsoft Excel и пакет статистических программ SPSS. Анализ соответствия вариационного ряда закону нормального распределения проводили методами Lilliefors и Shapiro-Wilk. В случае соответствия закону нормального распределения описательные данные представлялись $M \pm s$. Для сравнения групп применяли дисперсионный анализ. С целью преодоления эффекта множественных сравнений использовали поправку Тьюки. Для оценки эффективности проводимой терапии применяли парный критерий Стьюдента, для представления корреляций – коэффициент Пирсона (r). В случае несоответствия вариационного ряда закону нормального распределения результаты представлялись как Me и интерквартильный интервал; для представления корреляций использовался коэффициент Спирмана (R_s). Для оценки эффективности проводимой терапии применяли критерий Wilcoxon.

Результаты

В ходе исследования у пациентов обеих групп была выявлена корреляционная взаимосвязь массы тела (МТ) и показателей СМАД. С увеличением МТ больных, страдающих АГ, отмечалось увеличение вариабельности (Вар) АД ($r=0,53$; $p < 0,05$), а у больных, перенесших ОНМК, в дополнение к этому,

возрастали средние значения и показатели «нагрузки давлением», преимущественно в ночные (н) часы (коэффициент корреляции между МТ и средним САДн составил $r=0,76$, а средним ДАДн – $R_s=0,87$; $p < 0,05$). Установлена взаимосвязь длительности АГ, ряда показателей СП АД и ЦГ. Показано, что с увеличением продолжительности АГ увеличивалась скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД ($R_s=0,72$; $p < 0,05$), а также повышался тонус сосудов среднего калибра ($r=0,54$; $p < 0,05$) в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА).

В ходе исследования обнаружены достоверные различия СП АД между группами. Фактически все показатели СМАД в обеих группах превышали значения контрольной группы (таблица 1). Показано, что у больных АГ + ОНМК имел место достоверно более высокий уровень Вар САДн.: 16 мм рт.ст. vs 9,6 мм рт.ст. ($p < 0,05$) и показатели ИВн. Установлены достоверные различия параметров ЦГ. У больных I группы (АГ + ОНМК) отмечен более выраженный спазм сосудов малого калибра в бассейне ВСА и увеличение толщины комплекса интима-медиа, нарушение венозного оттока: величина катакроды составила 0,71 с vs 0,59 с у больных II группы (только АГ) ($p < 0,01$). Достоверно выше был тонус сосудов мелкого калибра ($p < 0,003$). У больных I группы выше асим-



Примечание: * - $p < 0,05$

Рис. 1 Динамика ИВ САД на фоне терапии.

метрия кровотока в бассейне ВСА и позвоночных артерий (ПА): коэффициент асимметрии в бассейне ВСА составил 79%, в то время как у больных из II группы он был равен 35% ($p < 0,01$). Достоверные отличия между показателями астении, тревоги, внимания в 2 группах, до и после лечения отсутствовали.

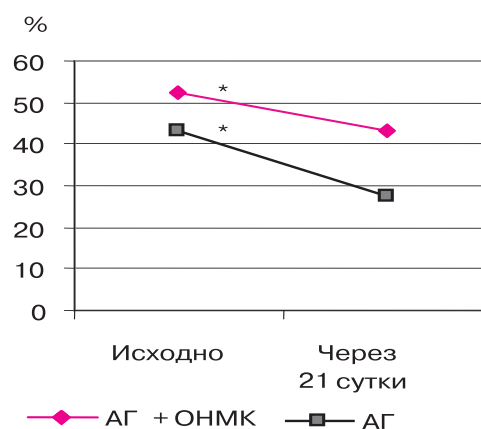
Выявлены влияния различных неврологических синдромов на показатели СМАД ЦГ. У больных АГ + ОНМК, наличие диссомнического и пирамидного синдромов ассоциировалось с увеличением СУП САД ($R_s = 0,52$) и повышением ИВ в дневные (д) и н часы ($R_s = 0,55$; $r = 0,77$; $p < 0,05$) соответственно.

У пациентов обеих групп установлена взаимосвязь уровня АД и частоты амнестических расстройств — с повышением среднего АД увеличивалась частота распространения нарушения памяти ($R_s = 0,95$; $p < 0,05$). Несмотря на то, что шейно-грудной остеохондроз встречался несколько чаще у пациентов II группы (только АГ), влияние его синдромов (корешкового и вертеброгенного) на показатели СМАД в обеих группах было одинаковым.

Обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь вертебрального, корешкового и вестибуло-мозжечкового синдромов с величиной Вар АДд ($R_s = 0,65$; $p < 0,05$).

Установлена положительная взаимосвязь распространенности псевдобульбарного синдрома с тонусом сосудов мелкого калибра и показателями венозного оттока ($R_s = 0,64$; $p < 0,05$).

У пациентов с АГ + ОНМК отмечена отрицательная корреляционная зависимость между величиной ночного снижения (НС) САД ($R_s = -0,51$; $p < 0,05$), ДАД ($R_s = -0,57$; $p = 0,019$) и тонусом сосудов малого калибра. С увеличением



Примечание: * - $p < 0,05$

Рис. 2 Динамика ИВ ДАД на фоне терапии

среднего ДАД уменьшалось пульсовое кровенаполнение в бассейне ВСА.

В ходе исследования наблюдали хорошую переносимость Нолипрела® форте, побочных эффектов зарегистрировано не было. При повторном СМАД через 21 сутки от назначения лечения наблюдали снижение показателей ИВ. В I группе (АГ + ОНМК) ИВ САД снизился на 28% (рисунок 1), ДАД на 18% (рисунок 2) от исходных величин. Во II группе (только АГ) присутствовало снижение аналогичных показателей на 43% и 36% соответственно ($p < 0,05$). Динамика показателей ночью характеризовалась несколько более выраженным снижением «нагрузки» САДн у пациентов I группы: ИВ САДн уменьшился на 30% (рисунок 1), в то время как во II — на 21% ($p < 0,05$) (рисунок 2). Снижение ИВ ДАД было достоверно лишь у пациентов II группы, и составило 23%д и 30%н. Случаев снижения средних значений АД $> 20\%$ от исходных в группах не зарегистрировано. Целевого уровня АД достигли 9 (60%) пациентов из I группы, и 13 (86,6%) из II от общего числа больных в группе.

Известно, что большое прогностическое значение имеют не только показатели нагрузки давлением, но и величина Вар, СУП АД [11,12]. В ходе исследования достоверной динамики Вар АД получено не было. СУП САД у пациентов I группы снизилась с 23 до 20 мм рт.ст./час, в то время как у пациентов II динамика была более значима: с 21 до 11 мм рт.ст./час ($p < 0,05$).

ОНМК, перенесенное пациентом, служит фактором, препятствующим реализации антигипертензивного эффекта проводимой терапии, что, несомненно, должно приниматься во внимание при подборе доз препаратов. Несмот-

ря на сравнительно более слабый антигипертензивный эффект у больных группы АГ + ОНМК отмечались положительные изменения показателей ЦГ в виде снижения тонуса мелких сосудов в бассейне ВСА на 18% ($p < 0,01$), коэффициента асимметрии в бассейне ПА на 36%. У пациентов только с АГ статистически достоверных изменений не получено. На фоне проводимой терапии у больных, перенесших ОНМК, отмечалось достоверное снижение показателей общей астении. Во II группе наблюдали уменьшение величины общей и психической астении, рост показателя общей активности.

Обсуждение

В настоящее время принято, что главным следствием структурных и функциональных изменений в центральной нервной системе (ЦНС) является нейрогуморальная дисрегуляция, которая рассматривается как важнейший фактор развития АГ. Основными мишенями действия нейрогормонов являются ЦНС и сосудистый эндотелий. Накоплено большое количество данных о том, что нарушение вазорегуляторной функции ЦНС и эндотелия реализуется посредством уменьшения диаметра резистивных сосудов, что в свою очередь приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления и росту АД [13].

На основании результатов исследования выявлено четкое влияние неврологического статуса пациентов на СП АД и ЦГ. Показано, что наличие ОНМК в анамнезе оказывает отрицательное влияние на параметры СМАД и ЦГ.

Очевидно, ОНМК в анамнезе у больных АГ ассоциируется с более выраженным разбалансированием регуляции сосудистого тонуса и циркадной динамики АД. Сохранение сравнительно высокого АД в остром периоде ИИ можно рассматривать как реакцию адаптации и не следует спешить с достижением общего целевого уровня АД. Данные проведенных исследований убедительно свидетельствуют, что, снижая АД у лиц с цереброваскулярной патологией, следует принимать во внимание более узкий диапазон ауторегуляции мозгового кровотока [12]. Снижение САД у больных АГ III степени с исходных 200-220 мм рт.ст. на 30% приводит к появлению клинических симптомов дисфункции стволовых структур почти у трети больных. А у больных с патологией магистральных артерий головы, редукция мозгового кровотока наступала уже при

снижении АД на 20%. Таким образом, лицам с цереброваскулярной патологией нецелесообразно снижать АД $> 20\%$ от исходных цифр [14,15].

Полученные в ходе настоящего исследования результаты, в общем, соответствуют данным литературы [14,15]. Вероятно, полученная в ходе исследования выраженная динамика показателей мозгового кровотока обусловлена наличием более выраженных исходных отклонений параметров ЦГ у больных I группы. Снижение среднего уровня САД у больных I группы в пределах 10-15% сопровождалось улучшением показателей перфузии ГМ. Дальнейшее уменьшение АД, особенно у лиц со сниженной цереброваскулярной реактивностью, может иметь негативные последствия.

Антигипертензивная терапия у больных АГ + ОНМК является неотъемлемым фактором вторичной профилактики повторного инсульта. Об этом со всей очевидностью свидетельствуют результаты исследования PROGRESS. Снижение риска повторного инсульта на 43%, достигнутое у больных, лечившихся комбинацией индапамида и периндоприла, является достаточным обоснованием широкого применения такой комбинации. Особенно следует отметить тот факт, что определенный целевой уровень АД в данном исследовании не планировался [8]. Принимая во внимание вышеизложенные факты, относительно более слабый антигипертензивный эффект проводимой терапии у больных АГ + ОНМК, полученный в ходе исследования, следует расценивать как вполне адекватный, способствующий улучшению показателей церебральной перфузии и когнитивных функций. Основной целью проводимого лечения пациентов является воздействие на конечные точки, сохранение здоровья и продление жизни больных. Понятие целевого уровня АД в данном контексте приобретает большую персонализированность и индивидуальность, учитывающую конкретные особенности каждого пациента.

Выводы

Наличие в анамнезе перенесенного ОНМК является фактором, накладывающим существенный отпечаток на параметры ЦГ и СП АД.

Нолипрел® форте является эффективным антигипертензивным препаратом, способствующим не только снижению АД, но и улучшению параметров мозгового кровообращения у больных АГ + ОНМК.

Литература

1. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Белоусов Ю.Б. Инсульт с точки зрения доказательной медицины. *Качест клин прак* 2003; 4: 100-18.
2. Mustacchi P. Risk factors in stroke. *West J Med* 1985; 143(2): 186-92.
3. Tuomilehto J, Nissinen A, Wolf E, et al. Effectiveness of treatment with antihypertensive drugs and trends in mortality from stroke in the community. *Br Med J* 1985; 292(6499): 857-61.
4. Boysen G, Soelberg P, Boas J. Incidence of stroke over a five-year period in Copenhagen city. *Acta neurol Scand* 1986; 73(5): 514-51.
5. Смирнов В.Е., Варакин Ю.А., Горностаев В.Е. и др. Эффективность программы предупреждения инсульта в группе повышенного риска. *Ж невропатол психиатр* 1988; 1: 49-51.
6. MacMahon S, Rogers A. The epidemiological association between blood pressure and stroke: implications for primary and secondary prevention. *Hypertens Res* 1994; 17(Suppl. I): 23-32.
7. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment, and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-98.
8. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
9. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, et al. *Stroke. A practical guide for management*. 2nd ed. Blackwell Science 2001; 664.
10. Сорокоумов В.А., Тимофеева А.А., Богатенкова Ю.Д. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с высоким риском нарушений мозгового кровообращения. *Артер гипер* 2003; 9(5): 25-9.
11. Мазур Е.С., Калязина В.В. О клиническом значении вариабельности артериального давления при гипертонической болезни. *Тер архив* 1999; 1: 22-5.
12. Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В., Зелвеян П.А. и др. Методические подходы к оценке утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью. *Тер архив* 2004; 4: 65-9.
13. Бойцов С.А. Изучение патогенеза артериальной гипертензии продолжается. *Тер архив* 2006; 9: 5-12.
14. Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Суслина З.А. Церебральная гемодинамика у больных с сосудистой патологией мозга при управляемом снижении артериального давления. *Российский национальный конгресс кардиологов. Тез докл.* Москва 2001; 92.
15. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. Москва 2006; 200 с.

Поступила 28/12-2006