

Артериальная гипертензия и поражение головного мозга. Новые цели терапии

С.Н. Янишевский, Д.А. Мирная, Р.В. Андреев
ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме

Цель исследования – оценка возможностей применения блокаторов рецепторов ангиотензина 1-го типа для уменьшения гипоперфузии вещества головного мозга, развивающейся у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени.

Материалы и методы. Проведено исследование изменений ультразвуковых индексов периферического сосудистого сопротивления (резистивности и пульсативности) и структуры неврологических симптомов у пациентов с АГ 1–2-й степени (n=86) на фоне 53-недельного приема олмесартана медоксомила (Кардосал®).

Полученные результаты. У пациентов с АГ 1–2-й степени диагностировались рассеянная неврологическая симптоматика и умеренные когнитивные нарушения. Ультразвуковая доплерография выявила увеличение индексов периферического сопротивления во внутренней сонной и средней мозговой артериях по сравнению с пациентами без АГ. Через 53 нед приема олмесартана медоксомила (Кардосал®) наблюдали статистически достоверное снижение периферического сосудистого сопротивления (p<0,05), уменьшение встречаемости неврологических симптомов и регресс умеренных когнитивных нарушений.

Заключение. Использование олмесартана медоксомила (Кардосал®) в качестве антигипертензивного препарата позволяет приостановить развитие нарушения перфузии вещества головного мозга и инициировать обратное ремоделирование сосудистой русла.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нарушения перфузии вещества головного мозга, умеренные когнитивные нарушения, олмесартан, медоксомил.

Arterial hypertension and brain damage. New targets of therapy

S.N.Yanishevskiy, D.A.Mirnaya, R.V.Andreyev

Summary

Objective: to assess the feasibility of ARBs to reduce hypoperfusion of the brain that develops in patients with arterial hypertension of 1–2 degrees.

Material and methods. A study of changes in the ultrasonic Doppler index (RI resistivity index and pulsatility index PI) and the structure of neurological symptoms in patients with arterial hypertension of 1–2 degrees (n=86) due to 53-week olmesartan medoxomil reception (Cardosal®).

Results. Patients with arterial hypertension of 1–2 degrees have diagnosed diffuse neurological symptoms and mild cognitive impairment. Doppler ultrasound revealed an increase in peripheral resistance index in the internal carotid and middle cerebral arteries, compared with patients without hypertension. Through 53 weeks therapy of olmesartan medoxomil (Cardosal®) observed a statistically significant decrease in peripheral vascular resistance (p<0,05), a decrease in the occurrence of neurological symptoms and regression of mild cognitive impairment.

Conclusion. The use of olmesartan medoxomil (Cardosal®) as an antihypertensive drug can stop the development brain's perfusion disorders and initiate reverse remodeling of the vascular wall.

Key words: arterial hypertension, brain's perfusion disorders, mild cognitive impairment, olmesartan medoxomil.

Сведения об авторах

Янишевский Станислав Николаевич – д-р. мед. наук, доц, каф. нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С.М. Кирова. E-mail: stasya71@yandex.ru

Мирная Дарья Александровна – аспирант каф. нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С.М. Кирова

Андреев Руслан Валерьевич – ст. ординатор клиники нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С.М. Кирова

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга представляют собой важнейшую проблему для медицинских служб всего мира вследствие своей большой распространенности и серьезной тяжести последствий [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, от сосудистой патологии головного мозга ежегодно умирают около 5 млн человек. Среди факторов риска развития поражения головного мозга на первом месте стоит артериальная гипертензия (АГ).

Терапия АГ у пациентов неврологического профиля характеризуется рядом особенностей. В частности, представляет определенную сложность коррекция артериального давления (АД) в острой стадии ишемического инсульта. По современным представлениям, требуется поддерживать умеренную избыточную АГ в течение первых дней после инсульта для обеспечения нормальной перфузии вещества головного мозга. В этих условиях возникает вопрос о времени назначения и правильном подборе антигипертензивной терапии пациентам, переносящим ишемический инсульт. Данные исследования EXPRESS [2] четко показывают 2,5–3-кратное увеличение частоты повторных инсультов в течение первых 10 дней после первого события, если пациенту своевременно не была назначена антигипертензивная терапия. Большое число антигипертензивных препаратов (АГП) способно быстро и качественно снизить АД, что невыгодно для пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Выбор поэтому следует останавливать на средствах, имеющих в основном стратегическую цель в достижении целевых цифр АД. Основными представителями таких групп АГП являются блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа (сартаны) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента длительного действия.

Другой проблемой терапии пациентов с АГ является повышенное периферическое сопротивление сосудов (ПСС) головного мозга, особенно у пациентов с сахарным диабетом типа 2 [3]. Морфологически это подтверждается выраженной гиперплазией соединительной ткани интимы с прогрессирующим уменьшением внутреннего диаметра сосудов. Снижение АД в такой ситуации приводит к усилению гипоксии головного мозга и прогрессированию хронической церебральной ишемии. Таким образом, АГП, уменьшающие ПСС, способны преодолевать циркуляторную гипоксию и защищать головной мозг от повреждения.

Материалы и методы исследования

В основе нашей работы лежит гипотеза о сочетании положительного эффекте препаратов из группы сартанов на изменение ПСС у пациентов с АГ 1–2-й степени. Всем пациентам проводили доплерографическое исследование внутренних сонных и средних мозговых артерий, подсчитывали скоростные показатели кровотока, индекс пульсативности (PI) Госслинга, определяющий жесткость и эластичность артерий, индекс резистивности (RI) Пурселло, отражающий периферическое сопротивление, оценивали цереброваскулярную реактивность, используя пробы с задержкой дыхания. За верхние границы нормальных значений принимали RI<0,7, PI<1,0. Под наблюдение в основную группу вошли 86 пациентов. Средняя анамнестическая продолжительность АГ составила 8,2±3,6 года, средние цифры систолического АД – 156±10,5 мм рт. ст., диастолического АД – 98±7,8 мм рт. ст. Средний возраст пациентов был 54±7,8 года, 64% составляли мужчины. В качестве АГП пациенты получали олмесартана медоксомил (Кардосал®)

в дозе 20 мг/сут 1 раз в день утром, длительность приема продолжалась 1 год (среднее время – 53±4 нед). Пациенты самостоятельно измеряли себе АД и цифры сохраняли в дневниках. До включения в программу больные периодически принимали АГП разных групп, но приверженность лечению была низкой, обычная длительность приема препаратов составляла 6–8 нед. Для группы контроля в отношении индексов периферического сопротивления были выбраны пациенты в возрасте 45–60 лет без АГ. Они никакой антигипертензивной терапии не получали. Пациентов с известными диагнозами сахарного диабета, васкулита, других ревматических заболеваний в исследование не включали.

Полученные результаты

Пациенты обращались за помощью к неврологу либо по направлению от терапевта (кардиолога), либо самостоятельно при наличии специфических жалоб, среди которых основные были на общую утомляемость (n=78; 90,7%), головокружение (n=64; 74,4%), головную боль (n=73; 84,9%), нарушение памяти (n=67; 77,9%), шум в голове (n=63; 73,3%). С точки зрения осмотра неврологом головокружение не было вестибулярным, а по всей видимости, совместно с общей утомляемостью, головной болью отражало развитие астенического состояния на фоне действующих факторов риска. Нарушения памяти при оценке по шкалам Mini-Mental State Examination и Frontal Assessment Battery (MMSE и FAB) не достигли уровня деменции и у части пациентов трактовались как умеренные когнитивные нарушения – КН (n=32; 37,7%).

По данным ультразвуковой доплерографии было отмечено, что у обследуемых пациентов основной группы наблюдалось достоверное увеличение индексов периферического сопротивления по отношению к группе контроля: PI 0,94±0,9 vs 0,82±0,5 (p=0,02); RI 0,67±0,6 vs 0,52±0,4 (p=0,02). Post-hoc-анализ выявил, что статистически значимые различия между группами пациентов появились после 5 лет течения АГ или ассоциировались со 2-й степенью АГ (p<0,05). Кроме того, обнаружилась корреляционная статистически достоверная взаимосвязь между повышением RI и частотой развития умеренных КН (r=0,46; p<0,05), а также между повышением PI и частотой развития шума в голове (r=0,54; p<0,05) и головокружениями (r=0,41; p<0,05).

По окончании периода наблюдения и лечения в основной группе, получавшей олесартана медоксомил (Кардосал®) в дозе 20 мг/сут 1 раз в день утром, отмечалось значительное уменьшение числа пациентов, предъявлявших описанные ранее жалобы. Так, частота утомляемости уменьшилась до 65,1%, головокружений – до 39,5%, головной боли – до 30,2%, а шума в голове – до 27,9%. Число пациентов с умеренными КН также сократилось (с 37,2 до 24,4%). Причем надо отметить, что новых случаев развития КН не выявлялось, а наблюдалась динамика в подгруппе пациентов, у которых при включении в исследование отмечалось снижение баллов по шкалам оценки MMSE и FAB. Среднее АД у пациентов снизилось (систолическое АД стало составлять 134±8,3 мм рт. ст., диастолическое АД – 87±4,2 мм рт. ст.) и достигло целевых цифр менее 140 и 90 мм рт. ст. у 75% пациентов через 7 нед приема олесартана медоксомила (Кардосал®), а через 12 нед – у 83,7% пациентов.

При проведении контрольной ультразвуковой доплерографии через 53±4 нед были выявлены следующие изменения изучаемых индексов ПСС: RI в основной группе пациентов понизился и составил 0,59±0,6, а PI изменился до значений 0,86±0,8. Таким образом, через 1 год приема олесартана медоксомила (Кардосал®) обнаружилось статистически достоверное уменьшение ПСС (p<0,05), хотя показатели ультразвуковых индексов ПСС в артериях головного мозга и не достигли уровня показателей у пациентов без АГ (группа сравнения).

Кардосал®

Олесартана медоксомил

**Доказанное
снижение АД
и защита сосудов¹⁻³**



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® Международное непатентованное наименование: олесартана медоксомил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Фармакологические свойства: Фармакодинамика: Олесартана медоксомил является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT1) для приема внутрь. Предполагается, что олесартан блокирует все действия ангиотензина II, опосредованные AT1-рецепторами независимо от источника и пути синтеза ангиотензина II. При артериальной гипертензии олесартан вызывает дозозависимое продолжительное снижение артериального давления (АД). Прием олесартана медоксомила 1 раз в день обеспечивает эффективное и мягкое снижение АД в течение 24 ч. Пилотное действие олесартана развивается, как правило, уже через 2 нед., а максимальный эффект развивается приблизительно через 8 нед. после начала терапии. Фармакокинетика: Абсорбция и распределение: олесартана медоксомил является пролекарством. Он быстро превращается в фармакологически активный метаболит олесартан. Олесартана медоксомил в неизменном виде в плазме крови не обнаруживался. Биодоступность олесартана в среднем составляет 25,6%. Прием пищи не оказывает значительного влияния на биодоступность олесартана, поэтому олесартана медоксомил можно принимать независимо от приема пищи. Почечное выведение составляет приблизительно 40%, с желчью – около 60%. Период полувыведения олесартана составляет 10-15 ч. после многократного приема внутрь. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** эссенциальная гипертензия. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата (см. раздел Состав); обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин.), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); беременность, период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); дефицит лактазы, галактоземия или синдром мальабсорбции, СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Рекомендуется принимать Кардосал® внутрь каждый день в одно и то же время, независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Кардосал® для взрослых составляет 10 мг (препарат Кардосал® 10) 1 раз в сутки. В случае недостаточного снижения АД при приеме препарата в дозе 10 мг/сут, доза препарата может быть увеличена до 20 мг/сут (1 табл. препарата Кардосал® 20). При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 40 мг/сут (1 табл. препарата Кардосал® 40) или дополнительно может быть назначен диуретик (гидрохлоротиазид). Максимальная суточная доза – 40 мг. Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг и 40 мг. По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере), изготовленной из ламинированной пленки (полиамид/ алюминий / ПВХ) и фольги алюминиевой. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: По рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению.

¹Flier D. et al. Circulation 2004, 110, 1103-7. ²Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008;2: 165-172. ³Stumpe O. et al., Ther Adv Cardiovasc Dis 2007; 1: 97-106

ООО «Берлин-Хеми / А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская наб. дом 10, БЦ «Башня на набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению Кардосал® 10 мг от 07.07.2014, Кардосал® 20 мг от 30.06.2014, Кардосал® 40 мг от 01.07.2014.

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

По лицензии Daiichi Sankyo Europe GmbH

Cardosal_mod 21.07.2014

Обсуждение

Контроль АД остается одной из фундаментальных возможностей профилактики развития сосудистых заболеваний головного мозга, как острых, так и хронических. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет важную роль на разных этапах развития сосудистой патологии. Получено много доказательств того, что применение блокаторов рецепторов ангиотензина I-го типа является эффективным для замедления прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Применение ольмесартана медоксомила (Кардосал®) продемонстрировало существенное снижение АД в клинических исследованиях при переносимости, по профилю сравнимой с плацебо [4]. Кроме того, ольмесартана медоксомил (Кардосал®) показал свою эффективность для замедления прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Применение ольмесартана уменьшало пролиферацию гладкомышечных клеток стенок сосудов [7]. Как дополнительный механизм защиты сосудистой стенки при терапии ольмесартана медоксомилом (Кардосал®) в литературе описано свойство уменьшать активность оксидантного стресса за счет снижения продукции супероксида анион-радикала кислорода [8].

Полученные нами данные дополняют и расширяют понимание необходимости назначения блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа у пациентов с цереброваскулярной патологией. В частности, применение ольмесартана медоксомила (Кардосал®) в течение 1 года стабилизировало цифры АД на уровне целевых значений более чем у 80% пациентов, значительно уменьшило число жалоб, ассоциированных с хроническим нарушением мозгового кровообращения на фоне АГ.

АГ является независимым фактором риска малых глубоких инфарктов головного мозга, которые, в свою очередь, определяют повышенную вероятность развития КН. Морфологические изменения в головном мозге ассоциированы с развитием хронической гипоперфузии вещества головного мозга, маркерами которой могут выступать измененные ультразвуковые доплерографические индексы ПСС PI и RI. В нашем наблюдении обнаружилось, что прием пациентами ольмесартана медоксомила (Кардосал®) в дозе 20 мг/сут в течение 1 года приводил к снижению ультразвуковых индексов PI и RI во внутренней сонной и средней

мозговой артериях, хотя у части пациентов целевых значений не достиг, что определяет необходимость назначения такой терапии на более длительный срок или комбинировать ольмесартан с блокатором кальциевых каналов.

Заключение

Таким образом, у пациентов, страдающих АГ 2-й степени, наблюдаются признаки хронического нарушения кровоснабжения головного мозга, проявляющиеся рассеянной симптоматикой, легкими или умеренными КН. Назначение ольмесартана медоксомила (Кардосал®) на срок 1 год и более, помимо достижения стойкого антигипертензивного эффекта, позволяет приостановить развитие нарушения перфузии вещества головного мозга, инициировать обратное ремоделирование сосудистого русла, что в конце концов приводит к уменьшению числа жалоб, частоты выявляемых неврологических симптомов и восстановлению умеренно нарушенных когнитивных функций.

Литература

1. Суслина ЗА, Варакин ЮЯ, Верецагин НВ. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М: МЕДпресс-информ, 2009.
2. Amarenco P, Benavente O. EXPRESS Transient Ischemic Attack Study: Speed the Process! *Stroke* 2008; 39: 2400–1.
3. Янишевский СН, Голохвастов СЮ, Цыган НВ и др. Использование ультразвуковых методик для диагностики церебральной микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2013; 4 (44): 11–4.
4. Brunner HR. Clinical efficacy and tolerability of olmesartan. *Clin Ther* 2004; 26 (Suppl. A): A28–A32.
5. Neutel JM, Kereiakes DJ. An olmesartan medoxomil-based treatment algorithm is effective in achieving 24-hour BP control in patients with type 2 diabetes mellitus, regardless of age, race, sex, or severity of hypertension: subgroup analysis of the BENEFICIARY study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10 (5): 289–303.
6. Oparil S, Pimenta E. Efficacy of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm in patients stratified by age, race, or sex. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12 (1): 3–13.
7. Kyotani Y, Zhao J, Tomita S et al. Olmesartan inhibits angiotensin II-induced migration of vascular smooth muscle cells through Src and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Pharmacol Sci* 2010; 113 (2): 161–8.
8. Shimada K, Murayama T, Yokode M et al. Olmesartan, a novel angiotensin II type 1 receptor antagonist, reduces severity of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice associated with reducing superoxide production. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21 (9): 672–8.

— * —