

14. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E. J. Lewis [et al.] // *N Engl J Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.
15. Gillis, J. C. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension / J. C. Gillis, A. Markham // *Drugs.* — 1997. — Vol. 54. — P. 885–902.
16. Brunner, H. R. Clinical efficacy of olmesartan medoxomil / H. R. Brunner, P. Laers // *J Hypertens.* — 2003. — Vol. 21 (Suppl 2). — P. 543–546.
17. Unger, T. The role of olmesartan medoxomil in the management of hypertension / T. Unger [et al.] // *Drugs.* — 2004. — Vol. 64. — P. 2731–2739.
18. Angiotensin receptor blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy / A. H. Barnett [et al.] // *N Engl J Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 1952–1961.
19. Angiotensin type I receptor include peroxisome proliferator activated receptor activity / M. Schupp [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 2054–2057.
20. Current status of angiotensin receptor blockers for the treatment of cardiovascular diseases: focus on telmisartan / S. G. Chrysants [et al.] // *J Hum Hypertens.* — 2005. — Vol. 19. — P. 173–183.
21. VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimes based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial S. Julius [et al.] // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 2022–2031.
22. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M. A. Pfeffer [et al.] // *N Engl J Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1893–1906.
23. Viberti, G.C. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect / G. C. Viberti, M. N. Wheeldon // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 672–678.

Поступила 25.05.2009

УДК 616.831 – 005:616.12]-08

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ЛИЦ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Е. А. Юршевич

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как наиболее важный курательный фактор риска цереброваскулярной патологии. АГ приводит к развитию функциональных и структурных изменений в сосудах, что обуславливает ремоделирование сосудистой стенки и развитие эндотелиальной дисфункции. Нарушение функционирования ренин-ангиотензиновой системы вызывает аналогичные изменения в сосудистой стенке даже при отсутствии явной АГ. Антигипертензивные препараты, которые воздействуют на различные звенья ренин-ангиотензиновой системы, являются наиболее перспективными средствами у пациентов с сосудистыми факторами риска.

Ключевые слова: АГ, артериальное давление, антигипертензивная терапия, ингибиторы АПФ, ремоделирование, атеросклероз, дисфункция эндотелия.

RATIONAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASES

E. A. Yurshevich

Byelorussian Medical Academy of Post-graduate Study, Minsk

Arterial hypertension (AH) has been obtained the most significant curable cerebrovascular disease risk factor. AH has led to the functional and structural changing progress in the vessels that has caused vessel wall remodeling and endothelial dysfunction development. Renin-angiotensin system disturbances has resulted in the analogical vessel changing in spite of the obvious AH persistence. Antihypertensive remedies has influenced over different points of the renin-angiotensin system, that has been sure the most perspective agents for the patients with vascular risk factors.

Key words: AH, arterial pressure, antihypertensive therapy, ACE-inhibitors, remodeling, atherosclerosis, endothelial dysfunction.

Цереброваскулярная патология является одним из приоритетных направлений современной неврологии. Ежегодно в мире переносят инсульт около 10 млн. человек. Каждые 1,5 мин кто-то из россиян впервые переносит инсульт [1]. Согласно международным эпидемиологическим исследованиям, в большинстве стран инсульт занимает второе-третье место в структуре общей смертности населения [1, 2]. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения. Прямые и непрямые расходы на одного больного с инсультом, по данным ВОЗ,

составляют в среднем 55–73 тыс. американских долларов в год. Общая стоимость затрат на проблему инсульта в странах Западной Европы и США составляет 2–3 % от бюджета, выделенного на социальное обеспечение [3]. В связи с этим особое внимание уделяется профилактике инсульта, а именно коррекции одного из ведущих сосудистых факторов риска — артериальной гипертензии (АГ).

АГ является наиболее распространенным и значимым модифицируемым фактором риска развития цереброваскулярной патологии неза-

висимо от географического региона и этнической принадлежности населения [1]. Считается, что АГ страдает от 60 до 71 % людей старше 75 лет [4]. Среди лиц с АГ вероятность развития инсульта повышена в 2–4 раза [5]. От 40 до 90 % пациентов, перенесших инсульт, перед сосудистой катастрофой имели повышенное АД [6, 7].

Установлено, что риск развития инсульта имеет линейную логарифмическую зависимость от уровня диастолического и систолического артериального давления (АД) [8, 9]. Возможности суточного мониторинга показали существенное значение нарушенной суточной вариабельности АД, в частности, выраженного предутреннего подъема, высоких суточных градиентов АД и отсутствия ночного снижения АД, что во многом связывалось с колебаниями сосудистого тонуса [10, 11]. Существует и другая точка зрения, согласно которой опасность развития цереброваскулярных нарушений зависит в большей степени от продолжительности АГ, чем от «уровневого эффекта» АД. Большинство случаев инсульта были зарегистрированы среди лиц с «пограничной» или «мягкой» АГ [12]. При этом польза от снижения АД отмечена как у лиц с повышенным АД, так и у «нормотензивных» пациентов. Поэтому, несмотря на то, что более высокий уровень АД предполагает более высокий относительный риск развития инсульта, современные данные склоняют в пользу концепции о том, что длительное течение АГ имеет большее значение для развития инсульта, чем одномоментное повышение АД [13, 14].

АГ и ее медиаторы оказывают значительное негативное влияние на молекулярные и клеточные процессы в ткани головного мозга, что приводит к развитию хронической церебральной ишемии [1, 15]. В настоящее время АГ рассматривается как сложнейший комплекс нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимоотношение которых трансформируется во времени, что определяет не только возможность перехода одного варианта течения АГ в другой у одного и того же больного, но и заведомую упрощенность представлений о монотерапевтическом подходе к лечению больных с АГ [12]. Серьезное внимание во взглядах на АГ уделяется метаболическим факторам, число которых увеличивается по мере накопления знаний и возможностей лабораторной диагностики (глюкоза, липопротеиды, С-реактивный белок, тканевой активатор плазминогена, инсулин, гомоцистеин и другие) [13, 16]. К началу XXI века отчетливо выделилось направление, которое включило в себя накопленный опыт фундаментальных разработок и сосредоточило внимание клиници-

стов на новом объекте — эндотелии. Эндотелий рассматривается как орган-мишень АГ, первым подвергающийся контакту с биологически активными веществами и наиболее рано повреждающийся при АГ. С другой стороны, эндотелий реализует многие звенья патогенеза АГ, непосредственно участвуя в повышении АД [13]. Основой нового клинического направления стал тезис о необходимости коррекции дисфункции эндотелия как показателе адекватности антигипертензивной терапии. Данный вывод является принципиальным еще и потому, что главные факторы риска инсульта, такие как гиперхолестеринемия, АГ, сахарный диабет, курение, гипергомоцистеинемия сопровождаются нарушением эндотелийзависимой вазодилатации. Длительное существование АГ включает основные механизмы развития хронического патологического (нейродегенеративного) процесса в ткани мозга: хроническое воспаление, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и аутоиммунизацию организма к собственным нейроспецифичным белкам с последующим вторичным аутоиммунным повреждением головного мозга, митохондриальную дисфункцию и оксидантный стресс, апоптоз и дефицит трофических факторов [1].

Важная роль в патогенезе цереброваскулярных расстройств у больных с АГ принадлежит нарушению ауторегуляции мозгового кровотока: сосуды головного мозга адаптируются к более высоким уровням системного АД. Этот феномен получил название адаптации ауторегуляции мозгового кровотока. Смещение нижнего предела ауторегуляции вправо означает, что у лиц с АГ острая ишемия головного мозга возникает при более высоких значениях среднего системного АД. Клинически это проявляется тем, что у больных АГ симптомы и признаки гипоперфузии головного мозга наступают при быстром снижении системного АД до такого уровня, который легко переносится больными без АГ [12]. Чтобы избежать развития ишемии головного мозга у больных с АГ, при лечении гипертонического криза рекомендуется снижать высокое АД не более чем на 25 % от исходного уровня за 2–3 часа [12, 17].

Для оценки состояния ауторегуляции в клинике проводят транскраниальную доплерографию (ТКДГ) со следующими функциональными пробами: проба с CO₂ или гиперкапническая (breath-holding test), проба с ацетазоламидом, физические пробы, пробы с вазоактивными препаратами [18, 19, 20].

При АГ в мозговых артериях наряду с функциональными нарушениями происходят структурные изменения, которые названы ремоделированием. Под термином «ремоделирование», пришедшим на смену понятиям гипертрофии

левого желудочка (ЛЖ) и гипертрофии сосудистой стенки, подразумевается комплекс деструктивных, адаптивных и репаративных реакций, вовлекающих сосуды любого диаметра — как крупные экстра- и интракраниальные, так и более мелкие (до 500 мкм в диаметре) артерии и сосуды микроциркуляторного русла. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы есть неизменный атрибут АГ, являясь, с одной стороны, ее осложнением, с другой — фактором прогрессирования заболевания, важным механизмом, ответственным за изменение сосудистого резерва и ауторегуляции церебрального кровотока, развитие атеросклероза [1, 13, 14]. Пролиферативные нарушения изменяют эластичность и растяжимость сосудов, усиливают проявления атеросклероза. Нарушения стенки магистральных сосудов головы при АГ включают развитие дисфункции эндотелия, утолщение комплекса интима-медиа, прежде всего сонных артерий, и как следствие, прогрессирование атеросклероза и формирование атеротромбоза [21]. В настоящее время индекс интима-медиа признан необходимым показателем развития атеросклеротического процесса, измеряемым и мониторируемым при проведении дуплексного сканирования сосудов [1, 20]. Измерение толщины комплекса интима-медиа в динамике позволяет сделать вывод об эффективности антигипертензивной терапии, поскольку целью современной терапии АГ является не только нормализация АД, но и обратное развитие структурных изменений в сосудах, запущенных патологическим процессом [22].

Результаты последних исследований показывают, что медиаторы АГ, такие как ангиотензин (АТ) II, могут влиять на риск заболевания инсультом независимо от повышения АД. Дисфункция ренин-ангиотензиновой системы выступает основным фактором развития цереброваскулярных эффектов АГ [23, 24]. Ангиотензин II является ключевым медиатором в механизмах АГ. Он оказывает воздействие посредством специфических G-протеинсвязанных рецепторов — АТ₁ и АТ₂. Рецепторы АТ₁ опосредуют процессы сужения сосудов, сосудистой пролиферации и воспаления, тогда как рецепторы АТ₂ — процессы расширения сосудов, способствуют индукции апоптоза и подавляют пролиферацию.

Таким образом, предполагается, что рецепторы АТ₁ опосредуют вредоносные эффекты ангиотензина II, в то время как рецепторы АТ₂ потенциально протекторные. Ангиотензин II имитирует воздействие, оказываемое АГ на церебральные сосуды: структурно стимулирует сосудисто-мозговую гипертрофию и ремоделирование сосудов, функционально изменяет ауторегуляцию, подавляет эндотелийза-

висимое расслабление и разрушает ГЭБ. Важно отметить, что некоторые цереброваскулярные воздействия ангиотензина II не зависят от повышения АД [1, 24].

Способность антигипертензивных препаратов усиливать вазодилатирующие свойства сосудов связывают с их влиянием на функцию эндотелия, который является источником мощных сосудорасширяющих веществ, таких как оксид азота (NO), простациклин и эндотелийзависимый гиперполяризующий фактор [13, 25]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) способны стимулировать синтез NO и простациклина в эндотелии. Это действие опосредовано брадикинином: его локальное накопление активирует синтез указанных субстанций, что обеспечивает улучшение вазодилатирующих свойств сосуда, а также снижение способности гладкомышечных клеток к пролиферации и миграции. Повышение уровня брадикинина в плазме и тканях и опосредованное им образование эндотелиальных релаксирующих факторов являются универсальным свойством ингибиторов АПФ. Однако оно не всегда реализуется в клинически очевидную вазорелаксацию и увеличение кровотока: далеко не все ингибиторы АПФ повышают кровоток. Возможно, это связано с разным влиянием препаратов на биологическую активность NO [1, 24].

Терапевтические стратегии

Показано, что использование популяционной антигипертензивной стратегии (снижение диастолического АД во всей популяции на 2 %) или целевой стратегии антигипертензивной терапии (снижение на 7 % диастолического АД у лиц с его исходным уровнем выше 95 мм рт. ст.) позволяет предотвратить одну из 6 смертей от инсульта и одну из 20 смертей от ишемической болезни сердца [1]. Оценка дисфункции эндотелия как нарушения эндотелийзависимой вазодилатации вследствие снижения синтеза NO, в свою очередь, требует пересмотра терапевтических стратегий для больных с АГ с целью профилактики или уменьшения повреждений сосудистой стенки. Уже показано, что улучшение функции эндотелия предшествует регрессу структурных атеросклеротических изменений. Отказ от курения, нормализация диеты, дозированные физические нагрузки, прием антиоксидантов (витамин E, C), улучшение контроля гликемии, нормализация липидного профиля — все это приводят к улучшению функции эндотелия [13, 26, 27].

Любой из широко используемых гипотензивных препаратов (ингибитор АПФ, блокаторы рецепторов к АТ₁, блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы (β-АБ), мочегонные средства) снижает риск заболевания инсультом, причем большему снижению АД соответствует большее уменьшение риска. Вероятнее все-

го антигипертензивная терапия предотвращает все виды церебральной ишемии [1, 2, 5].

Анализ 14 клинических исследований на примере 37 тыс. обследованных показал, что после 5 лет приема диуретиков и β -АБ в качестве гипотензивных препаратов среднее диастолическое АД уменьшилось на 5–6 мм рт. ст., снижение заболеваемости инсультом составило 35–40 %, ИБС — 20–25 % [4]. Основная задача в настоящее время — выбор наиболее адекватного антигипертензивного препарата, действие которого было бы направлено на основные структурные и функциональные изменения в церебральных артериях, а не только на нормализацию АД.

На основании большого количества крупных многоцентровых исследований можно сделать вывод, что ингибиторы АПФ доказали свою высокую эффективность и безопасность [1, 14, 23, 24, 26, 27]. Результаты клинических и экспериментальных исследований позволяют утверждать, что фармакологическая стратегия торможения активности ренин-ангиотензиновой системы уменьшает риск развития инсульта существеннее, чем этого можно ожидать только от снижения АД [1, 17, 24].

Прямых доказательств благоприятного влияния антигипертензивной терапии на ремоделирование мозговых артерий у больных АГ нет, хотя в ряде исследований было показано, что антигипертензивные препараты, особенно ингибиторы АПФ, способны вызывать регрессию гипертрофии средней оболочки периферических артериол и увеличивать их просвет. У больных АГ о благоприятном влиянии антигипертензивной терапии на ремоделирование мозговых артерий судят косвенно — по изменению нижнего предела ауторегуляции мозгового кровотока. В результате терапии ингибиторы АПФ больные начинают лучше переносить резкое снижение системного АД, в том числе вызываемое приемом антигипертензивных препаратов [1, 12].

Тем не менее нет убедительных клинических данных, чтобы оправдать стремление к исключительному использованию препаратов, направленных на ренин-ангиотензиновую систему. Новые экспериментальные данные указывают, что биомолекулы, вовлеченные в механизмы развития АГ, могут оказывать вредоносное воздействие независимо от их способности повышать АД [1]. Это знание может вести к открытию новых, более мощных методов лечения, ограничивающих разрушительное воздействие на головной мозг АГ и ее медиаторов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Артериальная гипертензия и головной мозг / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. — 2006. — № 10. — С. 68–76.
2. Скворцова, В. И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта / В. И. Скворцова. // Качество жизни. — 2004. — Т. 4, № 2. — С. 10–12.

3. American Heart Association Prevention Conference, IV: prevention and rehabilitation of stroke, risk factors / R. L. Sacco [et al.] // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 1507–1517.
4. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study / P. A. Wolf [et al.] // Stroke. — 1991. — Vol. 22. — P. 312–318.
5. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association / P. B. Gorelick [et al.] // JAMA. — 1999. — Vol. 281, № 12. — P. 1112–1120.
6. Суслина, З. А. Сосудистые заболевания головного мозга / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. — М.: Медпресс-информ, 2006. — 256 с.
7. Bogousslavsky, J. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1.000 consecutive patients with first stroke / J. Bogousslavsky, G. Van Melle, F. Regli // Neurology. — 1988. — Vol. 19. — P. 1083–1092.
8. Этиологические факторы и факторы риска хронической сосудистой мозговой недостаточности и ишемического инсульта / Е. И. Гусев [и др.] // Инсульт. — 2001. — № 1. — С. 41–45.
9. Strandgaard, S. Cerebrovascular damage in hypertension / S. Strandgaard, O. B. Paulson. // J. Cardiovasc. Risk. — 1995. — Vol. 2, № 1. — P. 9–34.
10. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2007. — № 25. — P. 1105–1187.
11. Blood pressure monitoring in patients with leukoaraiosis / A. Ginnanneschi [et al.] // Neurology. — 1992. — Vol. 42, № 3. — P. 273–277.
12. Постнов, Ю. В. К истокам первичной гипертензии: подход с позиций биоэнергетики / Ю. В. Постнов. // Кардиология. — 1998. — № 12. — С. 11–48.
13. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // ММЖ. — 2001. — № 3. — С. 4–11.
14. Скворцова, В. И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения / В. И. Скворцова, К. В. Соколов, Н. А. Шамалов // Журн. неврологии и психиатрии. — 2006. — № 11. — С. 57–65.
15. Etiology and mechanism in cerebral infarction / V. Castillo [et al.] // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1996. — Vol. 126, № 12. — P. 489–492.
16. Vaughan, D.E. Endothelial function fibrinolysis and angiotensin converting enzyme inhibition / D. E. Vaughan // Clin. Cardiology. — 1997. — № 20 (SII). — P. 34–37.
17. Пристром, М. С. Терапия и реабилитация сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей // М. С. Пристром, С. Л. Пристром, В. Э. Сушинский. — Мн.: Белорусская наука, 2007. — 415 с.
18. Оценка цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Н. В. Верещагин [и др.] // Журн. невропат. и психиатр. — 1999. — № 2. — С. 57–64.
19. Investigation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler sonography. Evaluation and comparison of different methods / L. Provinciali [et al.] // Funct. Neurol. — 1990. — Vol. 5, № 1. — P. 33–41.
20. Marcus, H. S. Transcranial doppler ultrasound / H. S. Marcus // British Medical Bulletin. — 2000. — Vol. 56, № 2. — P. 378–388.
21. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. — М.: Медицина, 1997. — 288 с.
22. Карпов, Ю. А. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии — главное событие 2007 года / Ю. А. Карпов // РМЭИ. — 2007. — № 12. — С. 1405–1408.
23. Парфенов, В. А. Антигипертензивная терапия в профилактике инсульта и когнитивных расстройств / В. А. Парфенов // Невролог. журн. — 2006. — № 4. — С. 31–35.
24. Пристром, М. С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: учеб.-метод. пособие для врачей / М. С. Пристром, В. Э. Сушинский. — Мн.: БелМАПО, 2009. — 68 с.
25. Hamson, D. G. Endothelial function and oxidant stress / D. G. Hamson // Clin. Cardiology. — 1997. — № 20 (SII). — P. 11–17.
26. Клиническая кардиология: рук-во для врачей / В. В. Горбачев [и др.]. — Мн.: Книжный дом, 2007. — 864 с.
27. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: рук-во для врачей // Е. И. Чазов [и др.]. — М.: Литтерра, 2005. — 972 с.