

Мозговое кровообращение и когнитивные функции у больных цереброваскулярной патологией при лечении Теветеном

З.А. Суслина, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин, Т.Н. Шарыпова

Артериальная гипертония (АГ) рассматривается в настоящее время как ведущий модифицируемый фактор риска развития острых и хронических форм сосудистой патологии головного мозга. В свою очередь как АГ, так и инсульт являются важными предикторами возникновения деменции и когнитивных расстройств [1]. Когнитивные нарушения при АГ могут быть обусловлены не только обширным ишемическим поражением мозга и его мультиинфарктным состоянием, их развитие часто наблюдается и при более ограниченном повреждении по типу лакунарного инфаркта в стратегически значимой зоне (например, таламус, гиппокамп). Другим морфологическим субстратом когнитивных расстройств при АГ может быть диффузное поражение белого вещества, кортикальная атрофия и мозговая гипоперфузия вследствие своеобразных структурных изменений мелких интрацеребральных артериол [2].

Цереброваскулярные заболевания, в том числе инсульт, являются второй по значимости причиной деменции после болезни Альцгеймера [3]. В целом около 25% всех случаев деменции имеют сосудистое происхождение [2, 4]. Кроме того, острый сосудистый церебральный эпизод может спровоцировать развитие когни-

тивных расстройств, расцениваемых как дебют болезни Альцгеймера [5]. Поэтому, как правило, происхождение деменции определяют как “смешанное”. Сейчас бытует мнение, что болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция могут иметь сходные факторы риска и патогенетические механизмы [6]. На роль одного из таких связующих ключевых звеньев взаимодействия выдвигается ренин-ангиотензиновая система (РААС). В мозге факторы РААС вовлечены в регуляцию поведенческих реакций и физиологических функций, в частности – ауторегуляции мозгового кровотока [7]. В экспериментах на мышах показано, что повышенные уровни плазменного ангиотензина II негативно влияют на процесс обучения, главным образом, на приобретение и коррекцию недавно полученных навыков. Напротив, антагонисты рецепторов ангиотензина II улучшают познавательные способности [8]. Сообщают также о подобных эффектах ингибиторов АПФ [7].

В настоящее время имеются немногочисленные доказательства благоприятного влияния антигипертензивной терапии на когнитивные нарушения у больных АГ. В исследовании Syst-Eur дигидропиридиновый антагонист кальция нитрендипин обусловил снижение риска деменции альцгеймеровского типа на 50% у очень пожилых больных с изолированной систолической АГ, хотя общее количество случаев деменции было весьма небольшим – всего у 32 пациентов [9]. В исследовании PROGRESS достигнуто значимое уменьшение когнитивных нарушений в общей популяции больных. У больных с повторным инсультом риск развития деменции снизился на 34% и выражен-

ных когнитивных нарушений – на 45% [10]. В то же время в испытании SCOPE (Исследование когнитивных функций и прогноз у пожилых), основанном на лечении антагонистом рецепторов ангиотензина II, не было получено ни улучшения когнитивных функций, ни значимого влияния на развитие деменции. Таким образом, если необходимость в антигипертензивной терапии с целью предупреждения инсульта сегодня не вызывает сомнений, то превентивное использование гипотензивных средств для профилактики развития и прогрессирования когнитивных нарушений, а также выбор конкретного гипотензивного препарата остается предметом дискуссии. Кроме того, существует еще одна проблема в подборе адекватной антигипертензивной терапии у больных с цереброваскулярной патологией. С одной стороны, наличие сосудистой мозговой патологии сопряжено с высоким и очень высоким дополнительным сердечно-сосудистым риском не только у пациентов с АГ, но даже у лиц с высоким нормальным АД [11]. Но с другой – назначение антигипертензивных средств этим больным требует особой осторожности из-за выраженного гипотензивного действия традиционно используемых препаратов и опасности избыточного снижения АД и развития гипотонических гипоперфузионных осложнений, в том числе углубления когнитивных нарушений [12, 13].

В последние годы арсенал антигипертензивных средств расширился благодаря более активному использованию блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа, к которым относится Теветен (эпросартана мезилат). Среди особых преимуществ Теветена

ГУ НИИ неврологии РАМН.

Зинаида Александровна Суслина – докт. мед. наук, профессор, директор.

Людмила Александровна Гераскина – канд. мед. наук, врач.

Андрей Викторович Фоякин – докт. мед. наук, рук. лаборатории.

Татьяна Николаевна Шарыпова – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник.

можно выделить обратимый характер ингибирования рецепторов ангиотензина II, что допускает самостоятельное восстановление уровня АД в случаях его избыточного снижения и препятствует развитию выраженных гипотонических состояний. В связи с этим можно предположить терапевтическую обоснованность выбора Теветена для лечения больных с ишемическими цереброваскулярными нарушениями при АГ I степени и высоком нормальном АД.

Цель исследования: изучить состояние мозгового кровообращения и когнитивные функции у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями в процессе лечения Теветеном.

Материал и методы исследования

В исследование включено 20 пациентов, из них 9 мужчин и 11 женщин. Возраст больных варьировал от 42 до 66 лет, средний возраст составил $56,6 \pm 6,2$ года.

АГ I степени имели 9 больных, АГ II степени – 3 больных. Длительность АГ $9,1 \pm 8,3$ года. Кризовое течение отмечено у 6 больных с АГ I степени. У остальных 8 больных уровень АД соответствовал критериям высокого нормального. При включении в исследование пациенты не получали базисной антигипертензивной терапии.

По результатам изучения анамнеза, объективного осмотра пациентов дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I степени диагностирована у 10 больных, ДЭ II степени – у 4 больных. Нарушения мозгового кровообращения (НМК) ранее перенесли 11 пациентов, из них 6 – переходящее НМК, еще 5 пациентов – ишемический инсульт с остаточным неврологическим дефицитом, в том числе один больной – в бассейне левой средней мозговой артерии, другие 4 пациента – в вертебрально-базиллярной системе. Ни у одного пациента не было нарушений высших корковых функций, которые затрудняли речевое общение. Пациенты включались в исследование не ранее 6 мес после перенесенного НМК.

Компьютерная томография (КТ) головы выполнялась для верификации неврологического диагноза и исключения несосудистого характера

Таблица 1. Изменения МАГ, выявленные при дуплексном сканировании

Изменения МАГ	Число больных
Норма	1
Атеросклеротические изменения	
утолщения, уплотнение комплекса интима–медиа	3
стеноз ВСА, в том числе:	7
стеноз ВСА менее 35%	5
стеноз ВСА 40–60%	2
окклюзия ВСА	1
стеноз подключичной артерии 20–45%	4
Деформации:	
непрямолнейность хода позвоночной артерии в канале	8
извитость всех МАГ	5
Сочетание атеросклеротических изменений и деформаций	7

поражения мозга. Очаговые изменения в веществе мозга выявлены у 8 больных, расширение ликворных пространств – у 11, признаки лейкоараоза – у 1 пациента.

Суточное мониторирование АД.

Суточные характеристики АД изучали с помощью монитора АВРМ Meditech-02/о (Венгрия), длительность исследования составляла 27 ч, из которых первые 3 ч исключались из дальнейшего анализа результатов. В дневные часы (7:00–23:00) измерения проводились каждые 30 мин, в ночные часы (23:00–7:00) – каждые 60 мин. Помимо регистрации систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего АД (АД ср.) дополнительно изучались следующие параметры:

– суточный индекс (СИ) – степень снижения АД в ночные часы по сравнению с дневными (в %);

– “гипертоническая нагрузка” (ГиперАД) – количество измерений АД (%), значения которых превышают нормальные показатели АД (140/90 мм рт. ст. в дневные часы и 120/80 мм рт. ст. в ночные часы);

– “гипотоническая нагрузка” (ГипоАД) – количество измерений АД (%), значения которых ниже допустимых показателей АД (90/50 мм рт. ст. в дневные часы и 80/40 мм рт. ст. в ночные часы).

Гипертоническую и гипотоническую нагрузку определяли для САД, ДАД, АД ср. как за сутки, так и отдельно для дневного и ночного периода времени.

Церебральная гемодинамика изучалась ультразвуковыми и радиоизотопными методами. При дуплекс-

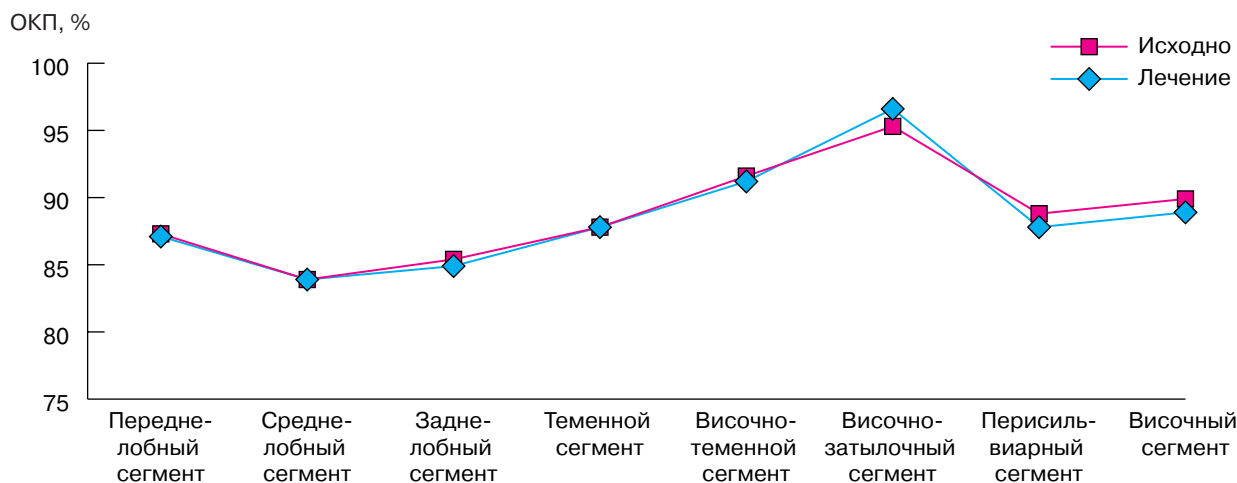
ном сканировании у большинства больных выявлены деформации и атеросклеротические изменения магистральных артерий головы (МАГ) различной степени выраженности (табл. 1). Кроме того, у больного с окклюзией левой внутренней сонной артерии (ВСА) и стенозом правой ВСА в пределах 50% просвета сосуда ранее была выполнена операция микроартериального краниocereбрального шунтирования слева. По данным транскраниального дуплексного сканирования анастомоз функционирует слабо, линейная скорость кровотока по левой средней мозговой артерии снижена.

Изучение церебральной перфузии проводилось методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). В качестве радиофармпрепарата использовался церетек, меченый $\text{in vitro } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом, вводимый внутривенно в дозе 740 МБк. Изучали относительную корковую перфузию (ОКП) в 8 сегментах каждого полушария мозга, в качестве референтной зоны был выбран мозжечок.

Психологическое тестирование

выполнялось всем пациентам с использованием краткой шкалы оценки когнитивного дефицита (MMSE), которая позволяет оценить внимание, краткосрочную и отсроченную слухоречевую память, счет, письмо, праксис, зрительно-пространственную ориентацию [14]. Норме соответствует максимальное количество баллов, равное 30. Снижение до 24 баллов и ниже соответствует деменции.

Лечение Теветеном проводили по схеме:



Церебральная перфузия на фоне лечения Теветеном (по данным ОФЭКТ).

1) монотерапия Теветеном в дозе 600 мг/сут – в течение 4 нед;

2) при недостаточной эффективности (через 4 нед) комбинация Теветена 600 мг/сут с гипотиазидом 12,5 мг/сут – в течение 8 нед.

Монотерапию Теветеном получали 12 больных, Теветен в комбинации с диуретиком – 8 больных.

Суточное мониторирование АД, исследование мозгового кровообращения и психологическое тестирование выполняли дважды: при включении в исследование и через 3 мес на фоне терапии Теветеном.

Данные обработаны с помощью статистической программы Statistica 99 (StatSoft, США). Проверка гипотезы о различии выборок проводилась непараметрическими методами (критерий Вилкоксона). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы значений и межквартильного интервала (Me [25, 75%]) либо в виде средней и стандартного отклонения (mean \pm SD).

Результаты исследования и их обсуждение

При суточном мониторировании АД у больных при включении в исследование уровень АД в целом соответствовал параметрам высокого нормального. Так, уровень САД в дневные часы составлял $130,3 \pm 11,0$ мм рт. ст., а ДАД – $81,7 \pm 6,8$ мм рт. ст. В то же время показатели гипертонической нагрузки были в значительной степени повышены: гиперСАД – $31,4 \pm 23,2\%$, гиперДАД – $23,2 \pm 17,0\%$ (в норме до

25 и 15% соответственно). В ночные часы нагрузка избыточным давлением была еще больше: гиперСАДн. – $45,5 \pm 34,1\%$, гиперДАДн. – $21,9 \pm 21,5\%$ (в норме до 10 и 5% соответственно). Одновременно зарегистрированы эпизоды артериальной гипотонии, преимущественно – в ночное время: гипоДАДн. – $10,4 \pm 15,17\%$. Таким образом, цель гипотензивной терапии состояла в том, чтобы уменьшить гипертоническую нагрузку и при этом не снизить диастолическое давление.

В процессе лечения Теветеном отмечено умеренное снижение АД, в основном за счет систолического АД в ночные часы, среднего АД в дневные и ночные часы, но в гораздо большей степени уменьшилась нагрузка избыточным давлением: гиперСАД – $20,1 \pm 19,6\%$ ($p < 0,05$), гиперДАД – $15,4 \pm 16,3\%$. Этот благоприятный эффект не сопровождался увеличением показателей гипотонической нагрузки. Суточный индекс также не изменился.

За весь период наблюдения у больных не зафиксировано каких-либо побочных явлений либо непереносимости препарата.

По данным литературы, Теветен является весьма активным гипотензивным препаратом, эффективным для лечения выраженной АГ и даже превосходящим по гипотензивному действию эналаприл [15]. Однако в настоящем исследовании при использовании Теветена у больных с АГ I степени и нормотоников не обнаружено избыточного снижения АД. Другими словами, Теветен проявляет модули-

рующее гипотензивное действие в соответствии со степенью исходного повышения АД.

Мозговая перфузия (по данным ОФЭКТ) при ишемических цереброваскулярных заболеваниях характеризуется “мозаичным” распределением: снижение ОКП в лобных и височных сегментах при более высоких значениях ОКП в височно-затылочных отделах мозга [16]. Лечение Теветеном не привело к ухудшению мозговой перфузии (рисунок), в том числе и у больных с гемодинамически значимым поражением магистральных артерий головы. Таким образом, полученные результаты подтверждают безопасность использования Теветена у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями не только при АГ, но и с высоким нормальным АД.

При включении в исследование у 13 (65%) из 20 больных при психологическом тестировании выявлено умеренное снижение когнитивных функций (табл. 2). Повторное обследование спустя 3 мес обнаружило статистически значимое увеличение счета по шкале MMSE в целом по группе. При этом максимальный счет (30 баллов) отмечен у половины обследованных. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии терапии Теветеном на состояние когнитивных функций. Наряду с этим клинически отмечалось улучшение общего самочувствия, уменьшение головной боли, головокружения, повышение работоспособности.

Таблица 2. Динамика когнитивных функций (данные представлены в виде медианы значений, интерквартильного интервала, минимального и максимального значения)

Счет баллов по шкале MMSE	Исходно	На фоне лечения
Med (25, 75%)	28,5 (27, 30)	29,5 (28, 30)*
Min–Max	24–30	25–30

* p < 0,005 при сравнении показателей исходно и на фоне лечения.

Представленные результаты, на первый взгляд, противоречат результатам некоторых триалов, посвященных антигипертензивной терапии больных с предшествующей цереброваскулярной патологией. Так, в уже упоминавшемся исследовании SCOPE, основанном на терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II кандесартаном, не отмечено улучшения когнитивных функций. В недавно завершившемся испытании MOSES (сравнение эпросартана мезилата (Теветена) и нитрендипина в предупреждении повторного инсульта и прогрессирования когнитивных нарушений у больных с церебральными нарушениями на фоне АГ) также не выявлено преимуществ блокатора рецепторов ангиотензина II в отношении динамики когнитивных функций [17]. Однако необходимо заметить, что пациенты, включенные в исследование SCOPE, были значительно старше, чем в нашем наблюдении: 70–89 лет (пожилой и старческий возраст) vs 42–66 лет (преимущественно средний возраст). Кроме того, когнитивные нарушения у больных, включенных в исследование MOSES, были более выраженными, чем в нашей выборке: 25,8 балла vs 28,5 балла, а средний возраст составил 68 лет vs 57 лет. Эти отличия в характеристиках больных представляют очень важными для объяснения полученных результатов. Действительно, наряду с уровнем АД среди ведущих факторов риска сосудистой деменции возраст сам по себе имеет наибольшее значение, и, очевидно, связанные с ним интеллектуальные нарушения менее всего доступны для коррекции. С другой стороны, выраженные когнитивные расстройства, сопряженные с более распространенным повреждением

ем вещества мозга (не только в виде очагового поражения, но и различной степени атрофических изменений), имеют меньший потенциал обратимости в процессе лечения. Тем не менее в исследовании MOSES на протяжении 4 лет наблюдения, несмотря на постарение группы наблюдения, не зарегистрировано заметного прогрессирования когнитивных расстройств: счет по шкале MMSE практически не изменился (25,5 балла), что можно расценить как положительный эффект лечения. Еще одним косвенным доказательством благоприятного влияния Теветена на динамику когнитивных функций является тот факт, что счет баллов в обеих группах сравнения (Теветен vs нитрендипин) к концу исследования был сопоставим, а протективный эффект нитрендипина был установлен ранее в исследовании Syst-Eur [9].

В группе лечения Теветеном в настоящем исследовании, как указывалось, отмечен регресс когнитивного дефицита, о чем свидетельствовало увеличение счета баллов по шкале MMSE. Однако следует еще раз подчеркнуть, что исходные нарушения были умеренными, а возникшие положительные сдвиги можно объяснить в немалой степени уменьшением тревожности, улучшением внимания при выполнении тестов. Гемодинамической основой для подобной динамики психологического статуса, по-видимому, явилась стабилизация АД, связанная не только с блокадой рецепторов ангиотензина II, но и с уменьшением симпатической активации. Подобный двойной механизм действия присущ только одному представителю класса блокаторов ангиотензина II – Теветену [18]. Представленные данные позволяют предположить возможность эффективного использования Теветена для предупреждения прогрессирования когнитивных расстройств, особенно при раннем включении его в схему лечения пациентов с цереброваскулярной патологией.

Таким образом, на фоне лечения Теветеном больных с АД у верхней границы нормы и АГ I и II степени, осложненной цереброваскулярной патологией, отмечено умеренное снижение и стабилизация АД. Кроме того, не на-

блюдалось гипотонических эпизодов, в том числе и в ночные часы, что, как известно, является фактором риска диффузных и очаговых изменений вещества мозга, в том числе и “немых”, сопряженных с прогрессирующим нарушением когнитивных функций. Полученные результаты позволяют определить гипотензивное действие препарата как “модулирующее”, т.е. соответствующее потребности. Доказательством “адекватности” гипотензивного действия Теветена возможностям ауторегуляции мозгового кровотока является стабильность параметров церебральной перфузии на фоне лечения. В свою очередь, стабилизация АД, реальное уменьшение нагрузки избыточным давлением были сопряжены с улучшением когнитивных функций. Непосредственный механизм улучшения когнитивного статуса остается предметом дискуссии и побуждает к дальнейшим исследованиям.

Список литературы

1. Henon H. et al. // Stroke. 1997. V. 28. P. 2429.
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В. // Рус. мед. журн. 2002. № 12–13. С. 539.
3. МКБ-10. Женева, 1995. Т. 1. Ч. 1. С. 315.
4. Scheinberg P. // Stroke. 1988. V. 19. P. 1291.
5. Corsi V. et al. // Stroke. 1996. V. 27. P. 1205.
6. de la Torre J.C. // Stroke. 2002. V. 33. P. 1152.
7. Wright J.W., Harding J.W. // Neurosci. Biobehav. Rev. 1994. V. 18. P. 21.
8. Barnes N.M. et al. // Neuroreport. 1991. V. 2. P. 351.
9. Staessen J.A. et al. // Lancet. 1996. V. 350. P. 925.
10. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // Lancet. 2001. V. 358. P. 1033.
11. Преображенский Д.В. и др. // Кардиология. 2003. № 12. С. 91.
12. Uehara T. et al. // Stroke. 1999. V. 30. P. 378.
13. Kario K. et al. // Hypertension. 1996. V. 27. P. 130.
14. Folstein M.F. et al. // J. Psychiatr. Res. 1975. V. 12. P. 189.
15. Segal R. // Blood Pressure. 1999. V. 8. P. 114.
16. Гераскина Л.А. и др. // Тер. архив. 2003. № 12. С. 32.
17. www.prous.com\eprosartan
18. Ohlstein E. et al. // Pharmacology. 1997. V. 55. P. 244.