

Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Выставкина Е.А., Курбатова Э.В., Демидов С.И., Постникова Е.С., Деревянкина И.В.

Церебро- и нефропротективные свойства комбинации антигипертензивных и метаболических препаратов при лечении рефрактерной артериальной гипертензии

ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздравсоцразвития России, г. Ростов-на-Дону

Safronenko A.V., Maklyakov Yu.S., Vystavkina E.A., Kurbatova E.V., Demidov S.I., Postnikova E.S., Derevyankina I.V.

Cerebro-and nephroprotectiv properties of combinations of antihypertensive and metabolic preparations in treating resistant hypertension

Резюме

В статье у 72 больных артериальной гипертензией изучена связь рефрактерности артериальной гипертензии, ее преодоления с изменениями органов-мишеней. Выявлено, что исходно у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии в большей мере выражен когнитивный дефицит, снижена эффективность коллатерального мозгового кровообращения, скорость клубочковой фильтрации. Установлено, что у больных с рефрактерной артериальной гипертензией комбинация амлодипина, лизиноприла и индапамида при дополнительном назначении кудесана форте ведет к усилению антигипертензивного эффекта и благоприятному органопротективному влиянию на головной мозг и почки. Органопротективные эффекты связаны с коррекцией когнитивного дефицита, расширением функциональных резервов мозгового кровообращения, повышением скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, когнитивная функция, мозговой кровоток, скорость клубочковой фильтрации

Summary

In the article 72 patients with arterial hypertension have explored the relationship resistant hypertension, coping with changes in organ. Found originally in patients with uncontrolled hypertension over the increasingly pronounced cognitive deficits, reduced the effectiveness of collateral cerebral blood circulation, speed glomerular filtering. Found that in patients with resistant arterial hypertension combination amlodipin, lizinopril and indapamid with supplemental kudesan forte leads to increasing antihypertensive effect and favorable organoprotective effects on the brain and kidneys. Organoprotective effects associated with cognitive deficits, greater functional reserves of brain blood circulation, increases the speed of glomerular filtering.

Keywords: refractory arterial hypertension, cognitive function, cerebral blood flow, glomerular filtration

Введение

Наследственные факторы являются ведущими в развитии артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений. Данное заболевание принято рассматривать как полигенное со сложными генными и средовыми взаимодействиями [1,2]. Прогноз АГ определяется поражением органов-мишеней, что зависит не только от степени и длительности гипертензии, но и от уровня контролируемости течения болезни [3]. Изменения в головном мозге, сердце, глазах, почках и сосудах у больных АГ могут быть результатом постоянно действующего по-

вышенного артериального давления, а также следствием генетических изменений, которые одновременно обеспечивают рефрактерность к лечению и поражение органов-мишеней [3].

Целью работы явилось выяснить, как преодолению рефрактерности артериальной гипертензии путем комбинации антигипертензивных и метаболических препаратов сказывается на функционировании органов-мишеней.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты комплексного клинического, инструментально-лабораторного исследования 42 больных с рефрактерной АГ и 30 пациентов с контролируемым течением АГ. Среди больных с рефрактерной АГ были 30 мужчин (71,4%) и 12 женщин (28,6%). Возраст пациентов варьировал от 43 до 72 лет, в среднем составил $59,4 \pm 1,12$ лет. Все больные имели III степень тяжести АГ. Длительность АГ в среднем составляла $9,9 \pm 0,63$ лет. Больные с рефрактерной АГ в зависимости от организации лечения были разделены на две группы. В 1-й группе ($n=21$) при лечении был применен комбинированный полнодозовый антигипертензивный препарат Экватор (амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг) (Гедеон Рихтер А.О., Венгрия), индапамид 2,5 мг (Канонфарма продакш, Россия) и метаболический препарат Кудесан форте (коззин Q10 30 мг + витамин E 4,5 мг (Аквирон, Россия). Во 2-й группе ($n=21$) были использованы амлодипин с лизиноприлом (Экватор) и индапамид. 30 пациентов с контролируемым течением АГ объединили в 3 группу. Среди больных 3-й группы были 21 мужчина (70%) и 9 женщин (30%). Возраст пациентов 3-й группы варьировал от 46 до 74 лет, в среднем составил $62,3 \pm 1,18$ лет. В 3-й группе у больных наблюдали II (36,7%) и III (63,3%) степень тяжести АГ. Длительность АГ с контролируемым течением в среднем составляла $8,5 \pm 0,52$ лет.

Наблюдение за пациентами 1-й и 2-й групп осуществляли до лечения, а также через 12 недель терапии. Показатели больных 3-й группы сравнивали с 1-й и 2-й группами только исходно. У всех пациентов определяли суточный профиль АД, толерантность к физической нагрузке при проведении тредмил-теста. Дуплексное сканирование магистральных церебральных артерий проводили на ультразвуковой системе Acuson 128XP/10 (США) линейным датчиком с частотой 7 МГц по общепринятой методике. Для оценки коллатерального резерва мозговой гемодинамики использовали пробу с компрессией гомолатеральной общей сонной артерии, а также пробу с гиперкапнической гипоксией. При компрессионной пробе регистрировали спектр кровотока из средней мозговой артерии. Пережимали общую сонную артерию с ипсилатеральной стороны в течение 3 мин. Эффективность коллатерального кровообращения расценивали как достаточную при снижении пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии (СМА) до 50%, как сниженную при снижении кровотока на 50 - 80% и как недостаточную при снижении скорости потока крови на 80 - 100%.

Оценка когнитивных нарушений выполнялась с использованием краткой шкалы оценки когнитивного дефицита (MMSE), которая позволяет оценить внимание, краткосрочную и отсроченную слухоречевую память, счет, письмо, праксис, зрительно-пространственную ориентацию. Максимальный счет, соответствующий норме, составляет 30 баллов. Снижение до 24 баллов и ниже соответствует деменции. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью про-граммы STATISTICA 7.0.

Результаты и обсуждение

По данным функциональной пробы с пережатием общей сонной артерии появление неврологической симптоматики и снижение пиковой систолической скорости кровотока в СМА в диапазоне 80-100% позволило выделить контингент больных с низкой эффективностью коллатерального кровообращения. Количество больных с низкой эффективностью коллатерального мозгового кровообращения в 1-й группе было 11 (52,4%), во 2-й группе – 10 (47,6%) и в 3-й группе – 2 (6,7%). У 8 (38,1%) больных 1-й, 7 (33,3%) пациентов 2-й и у 4 (13,3%) больных 3-й группы при пережатии общей сонной артерии снижение пиковой систолической скорости кровотока в СМА было в диапазоне 50-79%, что позволило расценивать пробу как сниженную. Достаточная эффективность коллатерального мозгового кровообращения по результатам функциональной пробы была отмечена у 2 (9,5%) больных 1-й, 4 (19,0%) пациентов 2-й и у 24 (80%) пациентов 3-й группы.

У пациентов с резистентной АГ частота выявления констриктивных реакций СМА в тесте с гиперкапнической гипоксией составляла 33,3% ($n=7$) и 28,6% ($n=6$), соответственно, для 1-й и 2-й групп. Редуцированная (изменения не превышали 5%) реакция сосудов встречалась в 1-й группе в 42,86% ($n=9$), а во 2-й группе – в 52,4% ($n=11$). Сохраненная физиологическая реакция наблюдалась в 23,8% ($n=5$) и 19,0% ($n=4$) пациентов, соответственно, для 1-й и 2-й групп. У больных с контролируемым течением АГ чаще диагностировались физиологическая (60%, $n=18$) реакция среднемогзовой артерии. Констриктивная (6,7%) и редуцированная (33,3%) реакции у пациентов 3-й группы встречались реже.

Показатель когнитивно-мнестических функций (по результатам MMSE) составил: в 1-й группе $26,1 \pm 0,2$, во 2-й группе $26,3 \pm 0,4$, в 3-й группе – $28,8 \pm 0,1$ баллов. Исходно различия между 1-й и 2-й группой отсутствовали. При этом, у больных с рефрактерной АГ (1-я и 2-я группы) когнитивный счет был достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с контролируемым течением АГ (3-я группа).

Снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² у больных 1-й группы наблюдалось в 47,6% ($n=10$), во 2-й группе – в 52,4% ($n=11$) и в 3-й группе – в 13,3% ($n=4$).

Итак, у больных АГ снижение когнитивного дефицита, эффективности коллатерального мозгового кровообращения и СКФ было ассоциировано с рефрактерностью к лечению.

У больных 1-й и 2-й групп применение курсовой антигипертензивной терапии оказывало благоприятное воздействие на системную гемодинамику, заключающееся в снижении уровня АД, его вариабельности и нормализации суточного профиля АД. Однако, в 1-й группе по сравнению со 2-й группой снижение систолического и диастолического АД ночью, нагрузки повышенным

Таблица 1. Изменение показателей функционального состояния головного мозга и почек у больных с рефрактерной АГ после лечения

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
% снижения ЛСК в СМА при компрессионной пробе	82,3±1,2	45,6±0,7*	80,8±1,3	51,3±0,9*
% повышения ЛСК в СМА при гиперкапнической гипоксии	11,2±0,4	26,7±0,5*	12,7±0,4	18,3±0,7*
MMSE, баллы	26,1±0,2	27,5±0,1*	26,3±0,4	26,9±0,3
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,9±1,9	76,8±2,1*	62,3±1,1	70,5±1,2*

Примечание: * - достоверные отличия по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$

давлением также ночью и снижение вариабельности систолического и диастолического АД во все временные отрезки суток было более выраженным.

Сравнительный анализ показателей тредмил-теста показал, что толерантность к выполнению физической нагрузки возрастала в большей мере при применении одновременно антигипертензивных и метаболических препаратов. Особенно это было выражено в отношении объема выполненной работы. Так, в 1-й группе объем внешней выполненной работы возрастал на 52,5% ($p < 0,05$), а во 2-й группе – на 27,9% ($p < 0,05$).

В конце наблюдения среди больных 1-й группы при проведении компрессионной пробы у 14 человек (66,7%) была выявлена достаточная эффективность коллатерального кровообращения, а у 4 пациентов (19%) – низкая эффективность коллатерального кровотока. У 3 (14,3%) пациентов этой группы отмечали нормальные показатели эффективности коллатерального кровообращения. В среднем у больных 1-й группы при компрессии общей сонной артерии снижение пиковой систолической скорости кровотока в СМА в среднем составило $45,6 \pm 0,7\%$ (табл.1).

После лечения среди больных 2-й группы при проведении компрессионной пробы у 12 человек (57,2%) была выявлена достаточная эффективность коллатерального кровообращения, а у 7 пациентов (33,3%) – низкая эффективность коллатерального кровотока. У 2 пациентов этой группы отмечали нормальные показатели эффективности коллатерального кровообращения (9,5%). В среднем у больных 2-й основной группы при компрессии общей сонной артерии снижение пиковой систолической скорости кровотока в СМА в среднем составило $51,3 \pm 0,9\%$ (табл.1).

У больных 1-й группы после лечения динамика когнитивного счета и СКФ была более благоприятной по сравнению с пациентами 2-й группы (табл.1). Повторное проведение пробы с гиперкапнической гипоксией после лечения свидетельствовало об улучшении способности мозговых сосудов к дилатации, более выраженное в 1-й группе.

Следовательно, у больных 1-й группы чаще встречались случаи нормальной и умеренно сниженной эффективности коллатерального мозгового кровообращения и реже – случаи низкой эффективности мозгового кровообращения по сравнению с пациентами 2-й группы, повышалась способность мозговых сосудов к ди-

латации, снижался когнитивный дефицит, улучшалась интенсивность фильтрации в клубочках почек. Итак, комбинация антигипертензивных и метаболических препаратов у больных рефрактерной АГ была более эффективной, чем использование только антигипертензивной терапии.

Таким образом, амлодипин, лизиноприл и индапамид являются эффективными лекарственными средствами коррекции системной гемодинамики у больных с рефрактерной АГ. Однако, органопротективные эффекты при использовании антигипертензивных и дополнительном назначении метаболических препаратов выражены в большей мере, что расширяет клиническую эффективность комбинированной терапии при лечении рефрактерной АГ.

Выводы

1. У больных АГ с рефрактерностью к лечению ассоциировано снижение когнитивного дефицита, эффективности коллатерального мозгового кровообращения, способности внутримозговых сосудов к дилатации и скорости клубочковой фильтрации.

2. У больных с рефрактерной АГ терапевтическая эффективность комбинации амлодипина, лизиноприла и индапамида повышается при дополнительном назначении кудесана форте за счет органопротективного действия. ■

Сафроненко А.В. - к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону; *Макляков Ю.С.* - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону; *Выставкаина Е.А.* - врач ГБУ РО «Областная больница №2», г.Ростов-на-Дону; *Курбатова Э.В.* - к.б.н., доцент кафедры биофизики ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону; *Демидов С.И.* - невролог МУЗ ЦРБ, г.Батайск; *Постникова Е.С.* - к.м.н., невролог МЛПУЗ «Городская больница №6», г.Ростов-на-Дону; *Деревянкина И.В.* - к.м.н., нефролог МЛПУЗ «БСМП №2», г.Ростов-на-Дону. Автор, ответственный за переписку – Сафроненко А.В., г.Ростов-на-Дону: 344718, г.Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29, тел. +79613100017, e-mail: andrejsaf@mail.ru

Литература:

1. Шарандак А.П., Королев А.П., Дворянчикова Ж.Ю. Роль наследственности и среды в формировании суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертонией (близнецовое исследование). Кардиология. 2002; 2:34-38.
2. Williams R.R., Hunt S.C., Hasstedt S.J. Are there interactions and relations between genetic and enviromental factors predisposing to high blood pressure? Hypertension. 2001; 18:129-137.
3. Zee R.Y.L., Stephen A.L., Iwai N. Association analysis of Sa gene variant in essential hypertensives. Am J Hypertens. 2007; 10:235-242.