

Преимущества фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии у больных с цереброваскулярной патологией: фокус на комбинации «бисопролол + амлодипин»

А.Г.Евдокимова[✉], Л.И.Маркова, В.В.Евдокимов, Г.В.Аркадьева

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В статье рассматриваются проблемы поражения головного мозга при артериальной гипертензии и развитии гипертонической энцефалопатии (ГЭ). Обсуждается эффективность использования комбинированной антигипертензивной терапии в фиксированных дозах – Конкор АМ у пациентов с цереброваскулярными расстройствами. Приводится опыт клинического применения препарата в комплексной терапии ГЭ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая энцефалопатия, Конкор АМ.

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Маркова Л.И., Евдокимов В.В., Аркадьева Г.В. Преимущества фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии у больных с цереброваскулярной патологией: фокус на комбинации «бисопролол + амлодипин».

Consilium Medicum. 2015; 1: 11–17.

The advantages of a fixed combination antihypertensive therapy in patients with cerebrovascular disease: focus on the combination of «bisoprolol and amlodipine»

A.G.Evdokimova[✉], L.I.Markova, V.V.Evdokimov, G.V.Arkad'eva

Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The article deals with the problem of brain damage in hypertension and the development of hypertensive encephalopathy (HE). The efficiency of the use of combination antihypertensive therapy in fixed doses – Concor AM in patients with cerebrovascular disorders. Provides clinical experience with the drug in complex therapy HE.

Key words: hypertension, hypertensive encephalopathy, Concor AM.

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

For citation: Evdokimova A.G., Markova L.I., Evdokimov V.V., Arkad'eva G.V. The advantages of a fixed combination antihypertensive therapy in patients with cerebrovascular disease: focus on the combination of «bisoprolol and amlodipine». Consilium Medicum. 2015; 1: 11–17.

Показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) головного мозга в Российской Федерации – одни из самых высоких в мире, чему способствуют неблагоприятные условия жизни и низкое качество медицинского обслуживания, которое по многим параметрам отстает от стандартов, принятых в большинстве развитых стран. Мозговые инсульты (МИ) занимают второе место в структуре смертности населения РФ, приводят к потере трудоспособности и тяжелым нарушениям функций головного мозга у 80% больных, переживших острую фазу. По статистике почти 1/2 россиян, перенесших МИ, умирают от связанных с ним патологических процессов в течение года [1]. Известно, что целый ряд ССЗ лежит в основе острых и хронических поражений головного мозга, однако ведущее место занимает артериальная гипертензия (АГ). Именно АГ является одной из важнейших причин развития хронических форм недостаточности кровообращения головного мозга, геморрагического и ишемического инсультов (первичного и повторного), когнитивных нарушений [2–4].

Выделяют следующие факторы риска развития инсульта, связанные с АГ:

1. Уровень артериального давления (АД).
2. Высокая активность ренина плазмы крови.
3. Наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).
4. Высокое АД в утренние часы.
5. Гипертонические кризы, приводящие к срывам механизмов мозговой ауторегуляции.

б. Высокая вариабельность АД (колебания АД от высоких до низких значений).

Известно, что церебральная гемодинамика находится под постоянным контролем системы мозговой ауторегуляции – сложной нейрогуморальной системы, которая снижает мозговой кровоток при избытке притока крови и увеличивает при дефиците. Система ауторегуляции контролирует приток крови к головному мозгу в пределах АД от 60 до 150 мм рт. ст. (комплекс для уровня среднего АД: диастолическое АД – ДАД + 1/3 пульсового давления). У больных АГ эти пределы смещены вверх вследствие повышения сосудистого сопротивления и нижняя граница систолического АД (САД) составляет 85 мм рт. ст., что создает предпосылки для плохой переносимости гипотензивных состояний.

Гипертоническая энцефалопатия

В структуре цереброваскулярных болезней одно из ведущих мест занимает гипертоническая энцефалопатия – ГЭ (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, рубрика I67.4).

ГЭ (хроническая форма) – медленно прогрессирующее диффузное и очаговое поражение вещества головного мозга, обусловленное хроническим нарушением мозгового кровообращения в мозге, связанным с длительно существующей неконтролируемой АГ [5–7], и является вариантом дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ).

Впервые понятие ГЭ описали нейрофизиолог И.В.Ганнушкина и невролог Н.В.Лебедева в 1985 г. Авторы отмети-

ли, что у больных АГ «имеется значительное несоответствие между данными клиники о перенесенных инсультах и наличием большого числа очагов в подкорковых узлах и белом веществе мозга (по данным КТ) и еще большим числом очагов, обнаруживаемых при вскрытии». Патологические процессы, развивающиеся при АГ в головном мозге, проявляются вследствие плазматического и геморрагического пропитывания, некрозе стенки сосудов с ее последующим истончением. Для ГЭ характерно раннее поражение белого вещества головного мозга с признаками деструкции миелина нервных волокон, наличием мелких полостей, расширением периваскулярного пространства [6, 7]. Эти изменения развиваются перивентрикулярно вокруг передних рогов боковых желудочков, распространяясь далее по боковым отделам желудочков симметрично в обоих полушариях мозга. Диффузные изменения могут сочетаться с очаговыми изменениями в белом веществе – лакунарным инфарктом.

Перивентрикулярная зона белого вещества рассматривается как зона терминального кровоснабжения, что определяет ее особую чувствительность как к повышению АД, так и к гипотонии. Часто эти изменения не формируют симптоматику, приводя к развитию ГЭ. Следует напомнить прописную истину, что коварство АГ заключается в том, что, протекая длительное время бессимптомно, с эпизодами церебральной симптоматики, в конце концов оказывает повреждающее действие на сосудистую систему и вещество головного мозга, приводя к формированию клинической картины ГЭ. Различают следующие факторы риска ГЭ:

1. Неконтролируемая АГ.
2. Гипертонические кризы (нарушение гематоэнцефалического барьера).
3. Высокая вариабельность АД.
4. Высокая ночная гипертензия.
5. Избыточное снижение АД, особенно в ночное время (включая ятрогенное).
6. Высокое пульсовое АД.

Присоединение атеросклеротических процессов к АГ приводит к ускорению течения ухудшения мозгового кровоснабжения и прогрессированию смешанной ДЭ. Существенным отличием ГЭ от атеросклеротической энцефалопатии считается преимущественное массивное поражение в основном мелких ветвей сосудов головного мозга диаметром 70–500 мкм, а не крупных внечерепных и внутричерепных сосудов, приводящих к развитию инсульта. Однако клинически разделить эти состояния бывает достаточно трудно и сомнительно.

Стадии и клинические синдромы ГЭ. Различают 3 стадии ГЭ.

I стадия – в клинике доминируют субъективные нарушения: слабость, утомляемость, эмоциональная лабильность, нарушение сна, снижение памяти, внимания, появление головных болей, отчетливых неврологических синдромов нет. Возможны анизорефлексия, дискоординация, симптомы орального автоматизма. Нарушение праксиса, гнозиса можно выявить при проведении специальных тестов.

II стадия – характеризуется усугублением жалоб, неврологическая симптоматика представлена в виде синдромов: вестибулярного, цефалгического, пирамидного, дискоординаторного, амиостатического, атактического, дисмнестического. При этом обычно доминирует один из перечисленных неврологических синдромов. Отмечается снижение социальной и профессиональной адаптации.

III стадия – нарастание неврологической симптоматики, сочетание различных синдромов, появление псевдобульбарного синдрома, синдромы пароксизмальных нарушений (дроп-атаки, синкопальные состояния, эпилептиформные джексоновские припадки), выраженные когнитивные нарушения. Утрата работоспособности, нарушение социальной и бытовой адаптации.

На всех стадиях ГЭ (ДЭ) наблюдаются когнитивные расстройства.

Так, при I стадии ГЭ – легкие когнитивные расстройства, а именно:

- нарушение концентрации внимания;
- трудности сосредоточения и переключения с одной деятельности на другую;
- незначительное снижение оперативной памяти.

При II стадии – умеренные когнитивные расстройства:

- происходит дальнейшее усугубление когнитивных расстройств;
- снижается мыслительная продукция;
- ухудшается память;
- отмечается вязкость мышления;
- сужается круг интересов.

При III стадии – выраженные (тяжелые) когнитивные расстройства:

- формирование грубых когнитивных нарушений;
- снижение критики;
- наблюдается изменение личности;
- имеются немотивированные поступки, неадекватные реакции и изменения психики, вплоть до социальной дезадаптации и деменции;
- деменция.

Факторами риска развития когнитивных нарушений и деменции кроме ГЭ являются сахарный диабет, дислиппротеидемия (ДЛП), курение и наследственная предрасположенность.

Таким образом, важнейшим клиническим проявлением ГЭ, начиная даже с начальных стадий болезни, являются нарушения когнитивных функций и деменция. Кроме когнитивных расстройств, у больных ДЭ (ГЭ) могут наблюдаться аффективные нарушения в виде астенических проявлений вплоть до развития респираторных панических атак, тревожно-депрессивные расстройства и протрагированные депрессивные реакции. Однако, как справедливо отмечают ряд авторов [2, 5], изменения, происходящие при ГЭ, представляют собой «церебрососудистый континуум», причем ГЭ I стадии соответствует II стадия поражения органов-мишеней при АГ, а II–III стадия ГЭ в силу развития лакунарных инфарктов, диффузного поражения белого вещества головного мозга и, как правило, наличия выраженной клинической симптоматики представляет собой ассоциированное клиническое состояние (АГ III стадии).

Изложенное выше подчеркивает значимость раннего выявления ГЭ не только неврологами, но и кардиологами и терапевтами. Для оценки когнитивных нарушений рекомендуется проводить нейропсихологическое тестирование, позволяющее выявить и оценить когнитивные расстройства. Для этого можно использовать тесты: MMSE (Mini-Mental Status Examination; M.Folstein и соавт., 1975) или тест «Мини-Ког», представляющий собой комбинацию теста на запоминание трех слов и рисование часов. Данная шкала удобна для скрининга когнитивных нарушений, так как она не занимает много времени и в то же время достаточно чувствительна. Однако шкала пригодна для диагностики умеренно выраженных когнитивных нарушений.

С учетом выявленных факторов риска и неврологических изменений у больных АГ необходимо определять специфические подходы к лечению таких больных.

Основные принципы лечения ГЭ:

1. Коррекция сосудистых факторов риска с нормализацией АГ.
2. Восстановление мозгового кровотока.
3. Улучшение церебрального метаболизма.

АГ является основным фактором риска развития когнитивных расстройств и деменции. Для профилактики и лечения этих осложнений необходимо снижать АД (особенно САД) до целевых уровней менее 140/90 мм рт. ст.

(оптимальное АД: 130–139/80–85 мм рт. ст.) [8]. Темпы снижения АД должны быть осторожными и адекватными. Для этого рекомендуется применение пролонгированных препаратов, которые не только контролируют АД, но и обладают органопротективными свойствами, оказывая профилактическое и лечебное влияние на когнитивные расстройства и деменцию.

Известно, что АГ является многофакторным заболеванием, к развитию которого приводят несколько патофизиологических механизмов. Поэтому для достижения целевого уровня АД часто приходится прибегать к использованию комбинированных антигипертензивных препаратов (АГП). При этом следует отметить, что не только международные клинические исследования, но и отечественные эпидемиологические данные подтверждают необходимость частого назначения комбинированной антигипертензивной терапии. Так, по данным исследования ПИФАГОР III, в котором изучалась практика назначения АГП, около 70% практикующих врачей используют комбинированную терапию [9]. При этом в эффективных комбинациях сочетаются препараты разных классов для получения аддитивного эффекта с совместимой фармакокинетикой, отсутствием межлекарственного взаимодействия и одновременной минимизацией побочных реакций. Для лечения АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации как минимум двух лекарственных средств. *Однако предпочтение следует отдавать фиксированной комбинации АГП, и этому есть объяснение:*

- фиксированная комбинация всегда будет рациональной;
- является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД;
- обеспечивает лучшие органопротективные эффекты и уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений;
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток;
- повышает приверженность больных лечению [8].

В первую очередь комбинированную антигипертензивную терапию следует назначать больным с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (АД > 160/100 мм рт. ст., 3 и более факторов риска, поражение органов-мишеней, наличие ассоциированных клинических состояний). В рекомендациях по лечению АГ приводятся рациональные комбинации АГП, основанные на принципах доказательной медицины: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (или блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА) + АК или диуретик, β-адреноблокатор – β-АБ (β-АБ или АК + диуретик, β-АБ + дигидропиридиновый АК).

Конкор АМ – фиксированный комбинированный препарат для лечения АГ. Это единственный европейский препарат, который сочетает высокоселективный β-АБ – бисопролол и пролонгированный дигидропиридиновый антагонист кальция (АК) – амлодипин и рекомендован для применения Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии (2010 г.) и Европейским обществом кардиологов (ESH/ESC, 2007).

Обоснование комбинированной терапии бисопрололом с амлодипином

В Российских рекомендациях по лечению АГ β-АБ и АК продолжают оставаться препаратами 1-го ряда для лечения АГ. За разработку первых β-АБ и их значимость при лечении ССЗ группа ученых во главе с шотландским фармакологом J.Black в 1988 г. была удостоена Нобелевской премии. Нобелевский комитет высоко оценил значение β-АБ для кардиологов, особо отметив, что «создание β-АБ является высочайшим прорывом в лечении ССЗ со времен открытия дигиталиса 200 лет назад». За истекшие 50 лет было создано несколько десятков β-АБ с уточненными показаниями, выявленными побочными эффектами и

противопоказаниями. В настоящее время достаточно четко определены показания к назначению β-АБ при патологии сердечно-сосудистой системы. Благодаря чрезвычайно выраженному антигипертензивному, антиишемическому и антиангинальному действиям β-АБ рекомендуется применять в лечении больных:

- АГ, особенно на фоне тахикардии, в том числе у беременных;
- со стабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ИМ);
- для вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) после перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда;
- в качестве антиаритмического препарата (класс II) в лечении желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) при мерцательной тахикардии;
- с хронической сердечной недостаточностью;
- гипертрофической кардиомиопатией.

Кроме того, β-АБ нашли широкое применение при лечении глаукомы, пролапса митрального клапана, аневризмы аорты, гипертиреозе, синдроме удлиненного QT-интервала, циррозе печени в качестве базисной терапии для уменьшения портальной гипертензии и профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и геморроидальных узлов, при лечении мигрени, тревожных состояний, абстинентного синдрома и др. [10].

Предполагают следующие механизмы антигипертензивного действия β-АБ (по Appleton, Lange, East Norwalk, USA):

- снижение сердечного выброса;
- центральное действие на симпатoadреналовую систему;
- ингибирование выработки ренина;
- уменьшение венозного возврата и объема плазмы;
- уменьшение периферического сосудистого сопротивления;
- восстановление чувствительности барорецепторов;
- эффекты на пресинаптические β-адренорецепторы, уменьшение высвобождения норадреналина;
- предотвращение прессорного ответа на катехоламины при стрессе.

В настоящее время в РФ в клинической практике представляют интерес следующие β-АБ: бисопролол, метопролол сукцинат, карведилол, небиволол. Многочисленные клинические исследования показали, что кардиопротективные эффекты β-АБ зависят от наличия не только кардиоселективности, но и дополнительных свойств: липофильности, отсутствия внутренней симпатомиметической активности, метаболической нейтральности. Примером такого β-АБ является бисопролол.

В состав Конкора АМ входят препараты, которые достаточно широко применяются как в зарубежной, так и общественной врачебной практике лечения АГ: бисопролол и амлодипин.

Бисопролол – современный β-АБ с высокой селективностью в отношении β₁-адренорецепторов, контролирует уровень АД в течение 24 ч, нормализует вариабельность АД, улучшает эндотелиальную функцию, не оказывает отрицательного действия на углеводный и липидный обмен, не вызывает и не ухудшает бронхообструкцию. В последние годы эволюция взглядов показала, что закончились сомнения в отношении применения β-АБ как препаратов 1-го ряда в лечении больных АГ. Метаанализ 31 исследования с участием 190 тыс. больных АГ разного возраста продемонстрировал отсутствие различий по влиянию β-АБ, ИАПФ, АК на вероятность развития осложнений как у пожилых пациентов (старше 65 лет), так и у лиц молодого возраста [11].

Амлодипин является блокатором медленных кальциевых каналов из группы дигидропиридинов. АК применяются в кардиологии более 40 лет. Основной точкой при-

Таблица 1. Классификация АК

| | I поколение | II поколение | | III поколение |
|-----------------|-------------------------------|---|--|---------------------------|
| | | II А | II В | |
| Дигидропиридины | Нифедипин Extended Release | Нифедипин GITS Фелодипин ER Никардипин ER | Фелодипин Нисольдипин Исрадипин Нимодипин | Амлодипин Лерканидипин |
| Фенилалкиламины | Верапамил | Верапамил SR | Галлопамин Анипамил Тиапамил | |
| Бензотиазипины | Дилтиазем | Дилтиазем SR | Клентиазем | |

Примечание. SR – Sustained Release (замедленное высвобождение), GITS – Gastrointestinal Therapeutic system (желудочно-кишечная терапевтическая система), ER – Extended Release (продленное высвобождение)

ложения данной группы на уровне клетки являются медленные кальциевые каналы, по которым ионы кальция переходят внутрь гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и сердца. Кроме того, кальциевые каналы участвуют в генерации пейсмекерной активности клеток синусового узла и проведении импульса по атриовентрикулярному узлу. Блокада медленных кальциевых каналов L-типа приводит к вазодилатации коронарных артерий, периферических артерий и артериол, снижению общего периферического сосудистого сопротивления с последующим снижением АД. АК группы верапамила и дилтиазема обладают отрицательным инотропным действием на миокард. АК неоднородны по химической структуре и электрофизиологическим и фармакологическим свойствам и клиническому применению. Классификация АК представлена в табл. 1.

Установлено, что вазодилатирующий эффект, вызванный АК, дополнительно опосредуется через потенцирование высвобождения оксида азота из эндотелия сосудов. Этот феномен был обнаружен у большинства дигидропиридиновых АК, примером которых является амлодипин. Широкому применению амлодипина в клинической практике способствуют его высокая антигипертензивная эффективность, антиишемические и антиангинальные свойства, хорошая переносимость, установленная в крупных исследованиях (ALLHAT, 2002; ASCOT, 2005; ACCOMPLISH, 2008). Помимо снижения АД, нормализации АД в ранние утренние часы, амлодипин обладает положительными эффектами по замедлению атеросклероза в магистральных сосудах головы и коронарных артериях (PREVENT, 2003; CAMELOT, 2004).

Амлодипин, входящий в состав препарата Конкор АМ, является АК III поколения, с периодом полувыведения более 35 ч, имеет большую селективность в отношении коронарных и мозговых сосудов. Препарат практически лишен инотропного эффекта и влияния на функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость, что определяет его преимущество перед другими АК (группы верапамила и дилтиазема).

Таким образом, механизмы действия компонентов комбинации различаются и являются взаимодополняющими в отношении снижения АД, поскольку они влияют на разные звенья патогенеза, позволяющие усилить антигипертензивную эффективность: вазоселективное действие амлодипина (уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления – ОПСС) и кардиопротективное действие бисопролола (уменьшение сердечного выброса, урежение ЧСС), что в свою очередь способствует снижению риска развития патологических состояний при АГ, таких как стенокардия, ИМ, ремоделирование миокарда, МИ [12].

В соответствии с Российскими рекомендациями по лечению АГ преимущественными показаниями к назначению Конкора АМ является сочетание АГ с ИБС, атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий, тахика-

ритмиями, а также изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых пациентов. Важно отметить, что ни в одном из проводимых клинических исследований не отмечено отрицательных влияний на углеводный и липидный обмены.

Крупномасштабные контролируемые международные исследования (MOSES, ASCOT, PROGRESS, LIVE и др.) доказали, что антигипертензивная терапия β-АБ, тиазидными диуретиками или их комбинацией, ИАПФ, АК II–III поколения, БРА снижает риск инсультов в среднем на 40%. Исследования свидетельствуют о важности самого факта снижения АД у больных АГ в профилактике инсультов и развитии когнитивных нарушений [2, 7, 10, 11]. Применение комбинированной фиксированной терапии Конкором АМ позволяет в большей степени достигнуть целевых значений АД, вызвать органопротективные эффекты.

Эффективность и безопасность Конкора АМ

Конкор АМ назначается по 1 таблетке 1 раз в день. Препарат выпускается в диапазоне широко используемых доз бисопролола и амлодипина при их сочетании: 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг и 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг. Ряд проведенных клинических исследований демонстрирует положительные антигипертензивные эффекты при применении Конкора АМ. Так, эффективность фиксированной комбинации бисопролола 5 мг и амлодипина 5 мг изучалась у 749 больных АГ на протяжении 4 нед. Было получено значимое снижение среднего САД (САДср) со 171,7 до 134,3 мм рт. ст., а среднего ДАД (ДАДср) – с 103,9 до 83,4 мм рт. ст. Целевой уровень АД (140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 82,5% пациентов. Указанная фиксированная комбинация продемонстрировала хорошую переносимость. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) был отек стоп (8% случаев). В целом 90% больных оценили переносимость препарата как хорошую и отличную [12]. В другом исследовании применяли комбинацию бисопролола 2,5 мг и амлодипина 5 мг у 106 больных АГ. Через 8 нед наблюдения на фоне проводимой терапии было получено снижение САДср с 163,4 до 130,6 мм рт. ст., ДАДср – с 101,9 до 80,3 мм рт. ст. НЯ были легкими и не потребовали отмены препарата. Исследователи отметили общую переносимость препаратов как отличную и хорошую в 95% случаев [13].

Кроме того, результаты исследования А.И.Чесновой и соавт. (2014 г.) по применению препарата Конкор АМ в амбулаторном лечении больных АГ 1–3-й степени в сочетании с ИБС показали его достоверную антигипертензивную эффективность с достижением целевого уровня САД в 90%, ДАД – в 97% случаев через 4 нед лечения; отмечалось достоверное урежение сердечного ритма, а также уменьшилась длительность депрессии сегмента ST на 50,5% и число эпизодов ишемии на 54,8%. Были отмечены метаболическая нейтральность препарата и повышение приверженности больных терапии в 2,2 раза [14].

Конкор АМ соответствует всем критериям рациональной комбинации для лечения АГ: обладает взаимодополняющими механизмами действия компонентов, влиянием на различные патогенетические механизмы АГ, совместимой фармакокинетикой. Снижая уровень АД, компоненты Конкора АМ обладают дополнительными эффектами: бисопролол оказывает кардиопротективный эффект у больных с сочетанием АГ и ИБС; амлодипин снижает риск развития МИ, замедляет прогрессирование атеросклеротического процесса и ГЛЖ.

Длительная эффективная антигипертензивная терапия при применении Конкора АМ способна восстановить нарушенную ауторегуляцию мозговых сосудов на более ранних стадиях, в то время как на далеко зашедших стадиях АГ и ГЭ возможности резко снижены. У больных ГЭ II–III стадий, особенно пожилого возраста, рекомендуется достигать умеренного, но стабильного снижения АД на 15–20% от исходного уровня. По мере адаптации больного к достигаемому уровню АД возможно дальнейшее постепенное снижение давления, которое должно стремиться к целевому уровню. Первый период постепенного снижения АД у отдельных больных может достигать 6 мес. Лечение этих больных целесообразно проводить совместно с неврологом.

В лечении больных ГЭ уже с I стадии необходимо добавлять препараты, улучшающие мозговой кровоток и метаболизм нервной ткани, действующие на внутренние факторы и способные улучшить прогноз [15].

При хорошем контроле АД возможно назначение антиагрегантов с целью улучшения реологических свойств крови (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридамол). Исследования CAPRIE и ESPS-2 показали, что применение указанных препаратов уменьшает риск развития мозговых ишемий. Если у больных ГЭ имеется мерцательная аритмия (постоянная или пароксизмальная форма), рекомендуется назначение оральных антикоагулянтов: варфарин под контролем международного нормализованного отношения. С целью предупреждения прогрессирования атеросклеротических процессов необходимо назначение статинов (симвастатин, аторвастатин, розувастатин). При лечении основных симптомов при ГЭ (ДЭ) должно уделяться особое внимание назначению препаратов, которые улучшают метаболические процессы в ткани головного мозга, к числу которых относится Актовегин.

Таким образом, АГ является важнейшим фактором риска ГЭ, первичного и повторного инсультов, развития нарушений когнитивной функции. Оптимизация профилактики и лечения ГЭ заключается в адекватном комплексном лечении АГ (с применением Конкора АМ), нарушений липидного обмена, коагулогических и реологических свойств крови с обязательным включением нейропротективной терапии, что позволяет не только уменьшить неврологическую симптоматику, но и улучшить прогноз заболевания и качество жизни больных.

Клинический случай

Больная Р. 59 лет, диспетчер, обратилась с жалобами на головную боль в затылочной области, головокружение, шум в голове, сердцебиение, ухудшение памяти, повышенную раздражительность, плохой сон с частыми пробуждениями, стала быстро уставать, особенно к концу рабочего дня, допускает ошибки, и это мешает профессиональной деятельности.

Из анамнеза. Последние 8 лет отмечает периодическое повышение АД до 170/100 мм рт. ст., которое связывает с переутомлением и стрессами на работе. По совету участкового врача периодически принимала эгилек 50 мг/сут, эналаприл 10 мг/сут. Год назад перенесла транзиторную ишемическую атаку (ТИА) на фоне гипертонического криза. У матери больной в анамнезе гипертоническая болезнь,

перенесла ишемический инсульт в возрасте 63 лет. Из вредных привычек больная отмечает курение в течение 20 лет. Индекс пачко-лет составляет 17,8.

Объективно. Состояние удовлетворительное, телосложение правильное, масса тела 80 кг, рост 165 см, индекс массы тела (ИМТ) – 29,0 кг/м², окружность талии – 84 см. Перкуторно над всей поверхностью легких звук легочный, при аускультации дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания – 16 в минуту. Область сердца не изменена. Границы сердца увеличены влево на 1 см. Тоны сердца приглушены, акцент 2-го тона над аортой, шумы отсутствуют. АД 160/100 мм рт. ст. (Д=С), ЧСС – 82 уд/мин.

Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет. Пульсация на аа.dorsalis pedis сохранена. Очаговой симптоматики со стороны центральной нервной системы (ЦНС) нет. При исследовании когнитивных функций с помощью опросника MMSE было получено 24 балла, что соответствует легким предметным когнитивным нарушениям. При исследовании когнитивных функций по методике «Мини-Ког»: не смогла вспомнить одно слово из трех. Лабораторные исследования: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови в норме. Липидный спектр (соответствует ДЛП IIa типа), агрегация тромбоцитов и индекс агрегации эритроцитов повышены, а индекс деформируемости эритроцитов снижен (табл. 2).

Инструментальные методы исследования

Электрокардиографический ритм синусовый, горизонтальное положение электрической оси сердца. Признаки ГЛЖ. Индекс Соколова–Лайона (сумма амплитуды S VI + RV5=38 мм (N<35 мм), амплитуда RV5>RV4.

Эхокардиография (ЭхоКГ): аорта уплотнена, правые отделы сердца в норме. Признаки ГЛЖ. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Суточное мониторирование АД представлено в табл. 2. Заключение: у больной стойкая систолодиастолическая АГ с недостаточным снижением АД и повышенной вариабельностью АД в ночное время.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: умеренный лейкоареоз в области задних рогов боковых желудочков.

Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы (МАГ): выявлено утолщение комплекса интима–медиа (1,15) с двух сторон, стеноз до 30% в левой внутренней сонной артерии в области ее бифуркации за счет атеросклеротической бляшки с неровными контурами.

Консультация невролога. ГЭ 2-й степени на фоне атеросклероза. Умеренные когнитивные нарушения. Цефалгический и вестибулярный синдромы.

Диагноз. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий [4], с преимущественным поражением головного мозга и сердца. Гипертоническая энцефалопатия 2-й степени с цефалгическим и вестибулярным синдромами (ТИА в анамнезе). Умеренные когнитивные нарушения. ГЛЖ. ДЛП IIa типа. Атеросклеротический стеноз внутренней сонной артерии 1-й степени. ИМТ. Хронический неструктурный бронхит курильщика вне обострения.

Цель лечения данной больной заключается в профилактике развития МИ и нормализации когнитивных функций. Больная нуждается в терапии, которая может контролировать АД, ЧСС и обладать органопротекцией, а именно: улучшить мозговой кровоток, вазопротекцию, замедлить процессы ремоделирования сердца.

Обоснование выбора терапии: 1) факторы риска (ДЛП, курение); 2) поражение органов-мишеней: ГЛЖ, признаки атеросклероза МАГ; 3) наличие ассоциированного заболевания: ГЭ 2-й степени с когнитивными нарушениями.

| Таблица 2. Динамика основных показателей на фоне терапии у больной Р. | | |
|--|-----------|---------------------|
| Показатель | Исходно | Через 6 мес терапии |
| <i>Суточное мониторирование АД</i> | | |
| Среднесуточное АД, мм рт. ст. | 157/94 | 125/76 |
| Среднедневное АД, мм рт. ст. | 165/98 | 135/80 |
| Средненочное АД, мм рт. ст. | 145/90 | 115/65 |
| Временной гипертонический индекс САД/ДАД, % | 100/95 | 25/22 |
| Вариабельность САД/ДАД, мм рт. ст. | 18/15 | 11/9 |
| <i>ЭхоКГ</i> | | |
| Левое предсердие, см | 3,8 | 3,6 |
| КДР, см | 5,6 | 5,3 |
| КСР, см | 4,3 | 4,2 |
| Толщина задней стенки ЛЖ, см | 1,3 | 1,1 |
| Толщина МЖП, см | 1,4 | 1,2 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 119,2 | 105,1 |
| Е/А | 0,85 | 1,05 |
| ОПСС, дин × с × см ⁵ | 1740 | 1325 |
| ФВ, % | 60 | 62 |
| Диастолическая дисфункция | 1-го типа | Отсутствует |
| <i>Липидный профиль</i> | | |
| Общий ХС, ммоль/л | 6,5 | 4,8 |
| ЛПНП, ммоль/л | 3,6 | 2,5 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,9 | 1,7 |
| ЛПВП, ммоль/л | 0,9 | 1,1 |
| ИА | 4,7 | 3,4 |
| <i>Агрегация тромбоцитов и реология крови</i> | | |
| Агрегация тромбоцитов: | | |
| Спонтанная, % | 23,2 | 13,5 |
| Индукцированная аденозиндифосфатом, % | 47,4 | 39 |
| Вязкость крови при скорости сдвига: | | |
| 200 об./с (сП) | 5,4 | 4,9 |
| 100 об./с (сП) | 5,8 | 4,8 |
| 20 об./с (сП) | 8,3 | 6,2 |
| Вязкость плазмы, сП | 1,9 | 1,3 |
| ИАЭ | 1,47 | 1,2 |
| ИДЭ | 1,0 | 1,3 |
| <i>Спирометрия</i> | | |
| ОФВ ₁ , % от должной величины | 85 | 88 |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от должной величины | 79 | 84 |
| Показатели функции внешнего дыхания в норме | | |
| Примечание. КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ – фракция выброса, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ИА – индекс атерогенности, ИАЭ – индекс агрегации эритроцитов, ИДЭ – индекс деформируемости эритроцитов, ОФВ – объем форсированного выдоха, ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. | | |

С учетом выявленных изменений (неконтролируемая АГ, ДЛП, нарушение тромбоцитарного звена гемостаза, наличие умеренных когнитивных нарушений) больной были даны рекомендации по здоровому образу жизни: не курить, ограничить соль до 5 г в сутки, гипохолестериновая диета, активная физическая нагрузка: непрерывная ходьба по 40 мин 4 раза в неделю. Назначена терапия: Конкор АМ – 5/10 мг/сут, ацетилсалициловая кислота – 75 мг после ужина, симвастатин – 10 мг/сут, Актвегин – внутрь 400 мг 3 раза в сутки в течение 2 нед, затем 200 мг 3 раза в сутки в течение 3,5 мес.

Результат. Через 6 мес наблюдения на фоне проводимой терапии больная отметила значительное улучшение самочувствия и состояния: исчезли головные боли, головокружения, сердцебиение и слабость. Значительно улучшилась память, работоспособность, нормализовался сон.

Нормализовался профиль и достигнуты целевые значения АД – 135/80 мм рт. ст., ЧСС – 64 уд/мин. Нормализовались показатели липидного обмена, агрегация

тромбоцитов, индекс агрегации эритроцитов и их деформируемость, что способствует улучшению микроциркуляторных нарушений. Отмечена положительная динамика ЭхоКГ-показателей. Результаты исследований на фоне проводимой терапии представлены в табл. 2. Больной рекомендовано продолжить прием препаратов: Конкор АМ по 5/10 мг/сут, кардиомагнил – 75 мг после ужина, симвастатин 10 мг вечером, повторять курсы Актвегина 2–3 раза в год, с последующим контролем изученных параметров через год.

Комментарии. Представлена пациентка среднего возраста (по критериям Всемирной организации здравоохранения: средний возраст до 65 лет), у которой ведущие жалобы на головные боли, головокружение, слабость, сердцебиения, которые связывает с повышением АД, что мешает ей в профессиональной деятельности, страдает память. Известно, что основными факторами риска ГЭ, непосредственно связанными с тяжестью и течением АГ, являются плохо контролируемая АГ, гипертонические кризы, высо-

кая вариабельность АД, нарушенный суточный ритм АД с высокой АГ в ночные и ранние утренние часы. Указанные изменения имеются у больной. Выбор гипотензивной терапии у конкретного больного зависит не только от тяжести течения АГ, но и от его возраста, признаков поражения органов-мишеней, наличия симпатикотонии, которую лучше всего контролируют β -АБ. Конкор АМ (бисопролол 5 мг + амлодипин 10 мг), являясь комбинированным АПП в фиксированных дозах, позволяет нормализовать ЧСС, достичь целевых значений АД, улучшить суточный профиль АД, проявить положительные эффекты на показатели внутрисердечной гемодинамики, функцию ЦНС и качество жизни.

В случае, когда у больного имеется ГЭ, к лечению обязательно надо добавлять препараты, улучшающие мозговой кровоток, метаболизм нервной ткани и способные повлиять на прогрессирование энцефалопатии. Положительную роль сыграло назначение симвастатина 10 мг и ацетилсалициловой кислоты 75 мг, что привело к улучшению липидного обмена и тромбоцитарного звена гемостаза, уменьшению агрегации и деформируемости эритроцитов.

Известно, что когнитивные нарушения могут отмечаться даже при нетяжелом поражении головного мозга. Причиной ТИА вероятнее всего была неконтролируемая АГ, а выявленные изменения на МРТ (лейкоареоз) указывают на хроническую ГЭ. Степень когнитивных нарушений можно рассматривать как умеренную, так как сформировался клинически очерченный синдром, который ухудшает качество жизни, мешает выполнению профессиональной деятельности. Когнитивные нарушения сочетаются с элементами эмоциональной лабильности, раздражительностью, что характерно для сосудистых поражений головного мозга. В то же время больная критична к себе, сохраняет независимость и самостоятельность. Назначение Актовегина, имеющего комбинированный эффект на состояние эндотелия и стенки сосудов головного мозга, мозговой кровоток и метаболизм нервной ткани, способствует замедлению развития патологии сосудов и вещества головного мозга, особенно на фоне адекватной антигипертензивной терапии Конкором АМ.

Описанный клинический случай демонстрирует, что своевременно назначенная адекватная терапия контроля АД с коррекцией факторов риска, включением нейрометаболической терапии может оказать положительное воздействие на течение ГЭ и улучшить качество жизни.

Литература/References

- Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002. / Skvortsova V.I., Chazova I.E., Stakhovskaia L.V. Vtorichnaia profilaktika insulta. M.: PAGRI, 2002. [in Russian]
- Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия. Справ. поликлин. врача. 2004; 3: 3–7. / Oshchepkova E.V. Gipertonicheskaia entsеfalopatiia. Sprav. poliklin. vracha. 2004; 3: 3–7. [in Russian]

- Стуров Н.В., Манякин И.С., Басова Е.А. Сосудистая энцефалопатия при артериальной гипертензии как сочетание когнитивных нарушений и органического поражения головного мозга. Трудный пациент. 2011; 9 (1): 26–9. / Sturov N.V., Maniakin I.S., Basova E.A. Sosudistaia entsеfalopatiia pri arterial'noi gipertenzii kak sochetanie kognitivnykh narushenii i organicheskogo porazheniia golovnogo mozga. Trudnyi patsient. 2011; 9 (1): 26–9. [in Russian]
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол. журн. 2006; 11 (1): 4–12. / Iakhno N.N. Kognitivnye rasstroistva v neurologicheskoi klinike. Nevrol. zhurn. 2006; 11 (1): 4–12. [in Russian]
- Румянцева С.А. Комплексная терапия гипертонической и смешанной энцефалопатии. Фармакотерапия. 2010; 1: 81–6. / Rumiantseva S.A. Kompleksnaia terapiia gipertonicheskoi i smeshannoi entsеfalopatii. Farmakoterapiia. 2010; 1: 81–6. [in Russian]
- Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease. Eur Heart J 2003; 5: 19–25. / Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease. Eur Heart J 2003; 5: 19–25. [in Russian]
- Кабалова Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М., 2007. / Kabalova Zh.D., Kotovskaia Iu.V. Arterial'naia gipertoniia: kliuchi k diagnostike i lecheniiu. M., 2007. [in Russian]
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. 2013. / Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii. 2013. [in Russian]
- Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 12: 114–9. / Leonova M.V., Belousov D.Iu., Shteinberg L.L. i dr. Analiz vrachebnoi praktiki provedeniia antigipertenzivnoi terapii v Rossii (po dannym issledovaniia PIFAGOR III). Farmateka. 2009; 12: 114–9. [in Russian]
- Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Маркова Л.И. Эффективность β -адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Трудный пациент. 2014; 3 (12): 8–14. / Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Markova L.I. Effektivnost' β -adrenoblokatorov v kontrole arterial'noi gipertenzii u bol'nykh s terebrovaskuliarnymi zabolovaniiami. Trudnyi patsient. 2014; 3 (12): 8–14. [in Russian]
- Стрюк Р.И. Клиническое обоснование применения фиксированной комбинации бисопролола с амлодипином при АГ. Consilium Medicum. 2013; 1: 23–5. / Striuk R.I. Klinicheskoe obosnovanie primeneniia fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola s amlodipinom pri AG. Consilium Medicum. 2013; 1: 23–5. [in Russian]
- Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. Indian Pract. 2008; 61: 225–34.
- Mehta S, Shah A et al. Efficacy and tolerability of a fixed dose combination of amlodipine and bisoprolol in essential hypertension. Indian Pract 2005; 58: 751–9.
- Строков И.А., Афонина Ж.А., Строков К.И. и др. Актовегин в лечении заболеваний нервной системы. РМЖ. 2008; 12 (16): 1–5. / Strokov I.A., Afonina Zh.A., Strokov K.I. i dr. Aktovegin v lechenii zabolovanii nervnoi sistemy. RMZh. 2008; 12 (16): 1–5. [in Russian]
- Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2014; 9: 7–23. / Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomatskaia O.E. Otsenka effektivnosti fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina v ambulatornom lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenzii i ishemicheskoi bolezniu serdtsa. Kardiologiya. 2014; 9: 7–23. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

Маркова Людмила Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Аркадьева Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова