

# К вопросу лечения пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета

И. В. Юров

Приазовский региональный центр по коррекции экстрапирамидных заболеваний и когнитивных нарушений, г. Мариуполь

В проведенном исследовании изучено действие препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексиприма) и лизиноприла (Витоприла) у пациентов разных возрастных групп с хроническим нарушением мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии и диабетической полинейропатии. В 2014 году было обследовано 62 больных, которые обратились на прием к терапевту, семейному врачу и неврологу. Всем этим пациентам было проведено клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование. Результаты исследования позволяют рекомендовать сочетание названных выше препаратов в комплексной фармакотерапии пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** хроническое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, диабетическая полинейропатия, этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексиприм), лизиноприл (Витоприл).

Несмотря на хорошо изученную проблему хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК), диабетической полинейропатии и артериальной гипертензии, к сожалению, многие пациенты с сочетанием этих нозологий не получают адекватной комплексной терапии во многом благодаря тому, что бытует мнение: лечение артериальной гипертензии – это удел терапевтов и семейных врачей, и невролог не имеет к этому отношения, а лечением диабетической полинейропатии должен заниматься только эндокринолог. Такая установка, по нашему мнению, негативно влияет не только на итог терапии, но и на отношение пациента к своей проблеме и доверие к доктору. Исходя из комплексного понимания патогенеза ХНМК [1, 2, 5–8] в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, мы рассмотрели целесообразность одновременного применения препаратов, корригирующих эти заболевания.

Наиболее назначаемой группой антигипертензивных препаратов среди врачей всех специальностей являются иАПФ. Среди иАПФ особое внимание врачу-практику стоит обратить внимание на лизиноприл как иАПФ с особыми свойствами, особенно если речь идет о выборе лечения пациента с полипатологией. Лизиноприл не метаболизируется в печени, поэтому его эффекты не зависят от ее состояния, что также позволяет свободно комбинировать лизиноприл с другими препаратами, активно метаболизирующимися в печени; действует 24 ч, что позволяет назначать его один раз в сутки, и, таким образом, увеличивается приверженность к лечению. Лизиноприл минимально связывается с белками плазмы крови, поэтому он не меняет фармакокинетику других препаратов. Это делает его предпочтительным иАПФ для комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками, НПВС и др. (Бобров В.А., Давыдова И.В. Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике. Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного, принимающего НПВС? // Украинский Медицинский Часопис, № 1 (75) I–II 2010 г.).

В самом крупном исследовании по артериальной гипертензии ALLHAT, в котором протокол исследования завершили 33 357 пациентов и включали пациентов с АГ и одним из факторов риска развития ИБС, лизиноприл был таким же эффективным в предупреждении первичной конечной точки (инфаркт миокарда или смертность от ИБС), как амлодипин и хлорталидон (Barzilay J.I., Davis B.R., Cutler J.A. et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // Arch Intern Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 2191–2201). Эффективность лизиноприла при АГ была подтверждена и в других исследованиях – TROPHY, PREVAIL, SAMPLE. Кроме того, существуют убедительные доказательства его положительного влияния при сердечной недостаточности (исследование ATLAS), остром инфаркте миокарда (исследование GISSI-3), сахарном диабете 1-го типа (исследование EUCLID), диабетической нефропатии (исследования IMSS, CALM).

Кроме того, в недавнем рандомизированном исследовании СННПС получены данные о позитивном влиянии лизиноприла на прогноз пациентов при применении его в острый период инсульта.

Впервые были представлены пилотные данные исследования СННПС (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) в 2008 г. В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали клиническую эффективность и безопасность применения антигипертензивных средств лабеталола либо лизиноприла, инициированного в течение 36 ч от дебюта симптоматики, у больных с острым инсультом (ишемическим или геморрагическим) и систолическим АД более 160 мм рт.ст. (Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. for the Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS study: evaluation of Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors // Stroke. – 2003. – 34. – 1699–1703). При наличии дисфагии пациенты получали лизиноприл сублингвально, лабеталол внутривенно. Остальным больным препараты назначали для приема внутрь. Дозу лекарств подбирали в зависимости от гипотензивного эффекта для достижения целевого уровня систолического АД 145–155 мм рт.ст. или снижения более чем на 15 мм рт.ст. от исходного уровня. Всего было включено 179 пациентов в возрасте 74±11 лет, оценка неврологических нарушений составила по NIHSS 9 баллов (IQR 5–16). Систолическое АД составило 181±16 мм рт.ст., диастолическое АД – 95±13 мм рт.ст. Первичная конечная точка – смерть или выраженная инвалидизация через 2 нед – не отличалась в группе активного лечения и плацебо (p=0,82). Несмотря на отчетливое снижение АД в первые 24 ч терапии (21 (17–25) мм рт.ст. против 11 (5–17) мм рт.ст. в группе плацебо; p=0,004) в группе активного лечения не наблюдали углубления неврологических

**Показатели суточного ритма артериального давления, вегетативной обеспеченности, шкалы MMSE некоторых нарушений поверхностной чувствительности и индексы жесткости и отражения сосудистой стенки у пациентов с ХНМК в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом**

Показатели	Группы наблюдения		
	Основная, n=62		Контрольная, n=58
	До назначения	Через 3 мес	
<i>Тип суточного ритма артериального давления, абс. число</i>			
dippers	21	29	23
non-dippers	11	14	12
over-dippers	19	16	16
night-dippers	21	13	17
<i>Показатели вегетативной обеспеченности</i>			
Ортостатическая проба (ЧСС)	75-80+49	62-75+35	76-81+43
Клиностатическая проба (ЧСС)	75-80+17	62-75+5	76-81+15
Шкала MMSE, баллы	25±0,5	27±0,5	25±1,0
Индекс жесткости сосудистой стенки на фотоплетизмографической кривой	11±2	8±2	10±2
Индекс отражения сосудистой стенки на фотоплетизмографической кривой	39±5	44±5	40±5
<i>Нарушения поверхностной чувствительности, абс. число</i>			
Тактильная гипестезия	41	30	40
Гипалгезия	27	19	28
Термогипестезия	22	17	21
Топгипестезия	20	15	19

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

расстройств, не было также зарегистрировано серьезных побочных реакций, при этом смертность через 3 мес оказалась вдвое ниже: 9,7 против 20,3%, hazard ratio (HR) 0,40, 95% ДИ 0,2–1,0; p=0,05. Следует подчеркнуть, что в исследование включали пациентов с различными подтипами ишемического инсульта (атеротромботическим, кардиоэмболическим, лакунарным), причем больные были сопоставимы по возрасту, тяжести состояния, уровню АД. Позитивный исход отмечен во всех категориях. Таким образом, впервые были получены обнадеживающие результаты, демонстрирующие возможность снижения летальности и постинсультной инвалидизации при раннем начале антигипертензивной терапии лизиноприлом или лабеталолом. В связи с небольшим числом участников исследования оно продолжается для окончательной интерпретации данных.

**Цель исследования:** изучение комплексного влияния препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексиприма) и лизиноприла (Витоприла) при сочетании у пациентов ХНМК, артериальной гипертензии и сахарного диабета (диабетической полинейропатии) с целью стабильного контроля артериальной гипертензии, регресса неврологического дефицита и улучшения качества жизни.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Всем пациентам до назначения комплексной терапии и спустя 3 мес были проведены клинико-неврологическое и нейропсихологическое исследования, мониторинг артериального давления, ЭКГ, УЗДГ магистральных сосудов головы и шеи, фотоплетизмография с функцией анализа скатерограммы вариабельности сердечного ритма, МРТ (КТ) головного мозга. Для обработки полученных результатов применяли расчетные и табличные критерии Фишера–Снедекора для 12 степеней свободы выборок у данных больных, а также интеграл вероятности (функция Лапласа). Моделирование осуществляли в Microsoft Excel, используя встроенную таблицу квазислучайных чисел.

В 2014 году было обследовано 62 больных в возрасте от 45 до 70 лет, ранее периодически наблюдавшихся по месту жительства у семейного врача, терапевта и невролога с жалобами на нестабильное повышенное артериальное давление, нарушение памяти, снижение концентрации внимания, повышенную утомляемость, головную боль в теменной и лобной областях, головокружение, шаткость при ходьбе, сухость во рту, онемение и чувство «бегания мурашек» в кистях и стопах. Симптомы усугублялись при изменении погодных условий. При рутинном мониторинге артериального давления в домашних и амбулаторных условиях зафиксирована нестабильная артериальная гипертензия с тенденцией повышения уровня артериального давления в ночные и утренние часы. На представленных УЗДГ магистральных сосудов головы и шеи в 59% выявлен значимый стеноз сонных артерий, при анализе рутинных РЭГ отмечены гиперволемически-гипертонический (30%), гиперволемически-гипотонический (15%) и гиповолемически-гипертонический (55%) типы кривой. При МРТ головного мозга у 28% пациентов визуализировалась умеренная наружная гидроцефалия, лакуны – у 25% , лейкоареоз – у 19% , у 45% больных отмечена субатрофия коры полушарий головного мозга и мозжечка. В неврологическом статусе у этих больных отмечена рассеянная неврологическая симптоматика (в том числе анизорефлексия, умеренная вестибулоатаксия, гипестезия по типу «перчаток» и «носков»). При проведении нейропсихологических тестов у всех пациентов выявлены признаки умеренных когнитивных нарушений (согласно модифицированным диагностическим критериям по J. Touchon, R. Petersen, 2004 г., и классификации академика РАМН Н.Н. Яхно, 2005 г.) [3, 4, 9, 10]. Пациенты, получавшие Мексиприм и Витоприл, составили основную группу наблюдения (n=62), контрольную группу (n=58) составили больные, которым проводили терапию другими лекарственными средствами (таблица). Мексиприм

(является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, способствует транспорту нейромедиаторов и улучшает синаптическую передачу, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, воздействует на 2–6-й этапы ишемического каскада) назначали по 8 мл/сут первые 5 дней, затем – по 4 мл/сут 10 дней, после – по 1 таблетке 3 раза/сут 2 мес. Витоприл (ингибитор фермента пептидил дипептидазы, который катализирует конверсию ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид – ангиотензин II) был назначен в суточной дозе 10–20 мг длительно. Анализ и оценку динамики критериев проводили с момента начала наблюдения за каждым пациентом и через 3 мес после назначенного лечения.

Положительный эффект от применения сочетанной схемы препаратов у обследуемых пациентов основной группы наблюдения получен в виде преобладания суточного ритма артериального давления по типу *dippers*, регресса проявлений симпатикотонии, стабилизации вегетативного обеспечения деятельности, тенденции к нормализации индексов жесткости и отражения сосудистой стенки.

При проведении психодиагностических тестов было выявлено достоверное различие между результатами обследования пациентов основной группы и контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

Оценка шкалы MMSE у пациентов основной и контрольной групп в первые дни исследования свидетельствует о когнитивной дисфункции. Через 3 мес от начала приема

Мексиприма когнитивные функции пациентов основной группы значительно улучшились: баллы по шкале MMSE –  $27 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ). При анализе динамики изменений некоторых нарушений поверхностной чувствительности спустя 3 мес от начала терапии было отмечено уменьшение выраженности тактильной гипестезии, гипалгезии, термогипестезии, топигипестезии (в абсолютных величинах).

### ВЫВОДЫ

1. Невролог, терапевт и семейный врач в своей ежедневной практике сталкиваются не только с моносиндромальным заболеванием, но и с запутанным конгломератом жалоб, сбивчивых анамнестических сведений, полисиндромальной клинической картиной одной или нескольких болезней. Коррекция только одной проблемы без учета особенностей другой(их) не дает ожидаемого эффекта.

2. Учитывая тенденцию к полипрагмазии в рутинной медицинской практике, большой интерес представляют лекарственные средства с несколькими механизмами действия, направленными на улучшение когнитивных функций, регресс неврологического дефицита, стабильную оптимизацию артериального давления.

3. Результаты проведенного исследования позволяют предложить комплексное назначение препаратов Мексиприм и Витоприл в терапию больных с ХНМК на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета.

### До питання лікування пацієнтів з хронічним порушенням мозкового кровообігу на тлі артеріальної гіпертензії і цукрового діабету I.V. Юров

У проведеному дослідженні вивчена дія препаратів етилметилгідроксипіридину сукцинату (Мексиприму) та лізиноприлу (Вітоприлу) у пацієнтів різних вікових груп з хронічним порушенням мозкового кровообігу на тлі артеріальної гіпертензії і діабетичної полінейропатії. У 2014 році було обстежено 62 хворих, які звернулися на прийом до терапевта, сімейного лікаря і невролога. Усім цим пацієнтам було проведено клініко-неврологічне і нейропсихологічне обстеження. Результати дослідження дозволяють рекомендувати поєднання наведених вище препаратів у комплексній фармакотерапії пацієнтів з цією патологією.

**Ключові слова:** хронічне порушення мозкового кровообігу, артеріальна гіпертензія, діабетична полінейропатія, етилметилгідроксипіридину сукцинат (Мексиприм), лізиноприл (Вітоприл).

### To a question of treatment of patients with chronic violation of brain blood circulation against arterial hypertension and diabetes I. V. Yurov

In the work carried out by us action of preparations ethylmethylhydroxypyridine succinat (mexiprim) and lizinopril (vitopril) at patients with chronic violation of brain blood circulation against arterial hypertension and a diabetic polineuropatiya of different age groups is studied. In 2014 62 patients who addressed on reception to the therapist, the family doctor and the neurologist were surveyed. To all these patients kliniko-neurologic and neuropsychological examination was conducted. Results of work allow to recommend a combination of the above-named preparations in complex pharmacotherapy to patients with this problem.

**Key words:** chronic violation of brain blood circulation, arterial hypertension, diabetic polineuropatiya, ethylmethylhydroxypyridine succinat (mexiprim), lizinopril (vitopril).

### Сведения об авторе

Юров Игорь Васильевич – Приазовский региональный центр по коррекции экстрапирамидных заболеваний и когнитивных нарушений, Центр первичной медико-санитарной помощи №4, 87500, г. Мариуполь, пр-т. Нахимова, 35; тел.: (0629) 37-67-70

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мищенко Т.С. Современная диагностика и лечение неврологических заболеваний // Справочник врача. – К., 2010. – 470 с.
2. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: терапевтическая или неврологическая проблема? // Практична ангіоневрологія. – 2009. – № 5. – С. 9.
3. Яно Н.П. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. – 2006. – № II. – С. 4–13.
4. Зверева З.Ф. Клинические и нейрофизиологические показатели у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – № 2 – С. 15–18.
5. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шапаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия: руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 232 с.
6. Пирадов М.А., Румянцев С.А. Нейропротективная терапия в ангионеврологии // РМЖ. – 2005. – № 13 (15). – С. 980–983.
7. Скворцова В.И., Ефремова Н.В., Шамалов Н.А. и соавт. Церебральная ишемия и нейропротекция // Медицина: Инсульт. – 2006. – № 2 (13). – С. 35–42.
8. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга / Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. – М.: Медпресс-информ, 2006. – 254 с.
9. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment // Stroke. – 2004. – V. 35. – P. 386–388.
10. Bonefont-Rousselot D. Antioxidant and anti-AGE therapeutics: evaluation and perspectives// O. Soc. Biol. – 2001. – V. 195, № 4. – P. 391–398.

Статья поступила в редакцию 31.08.2015