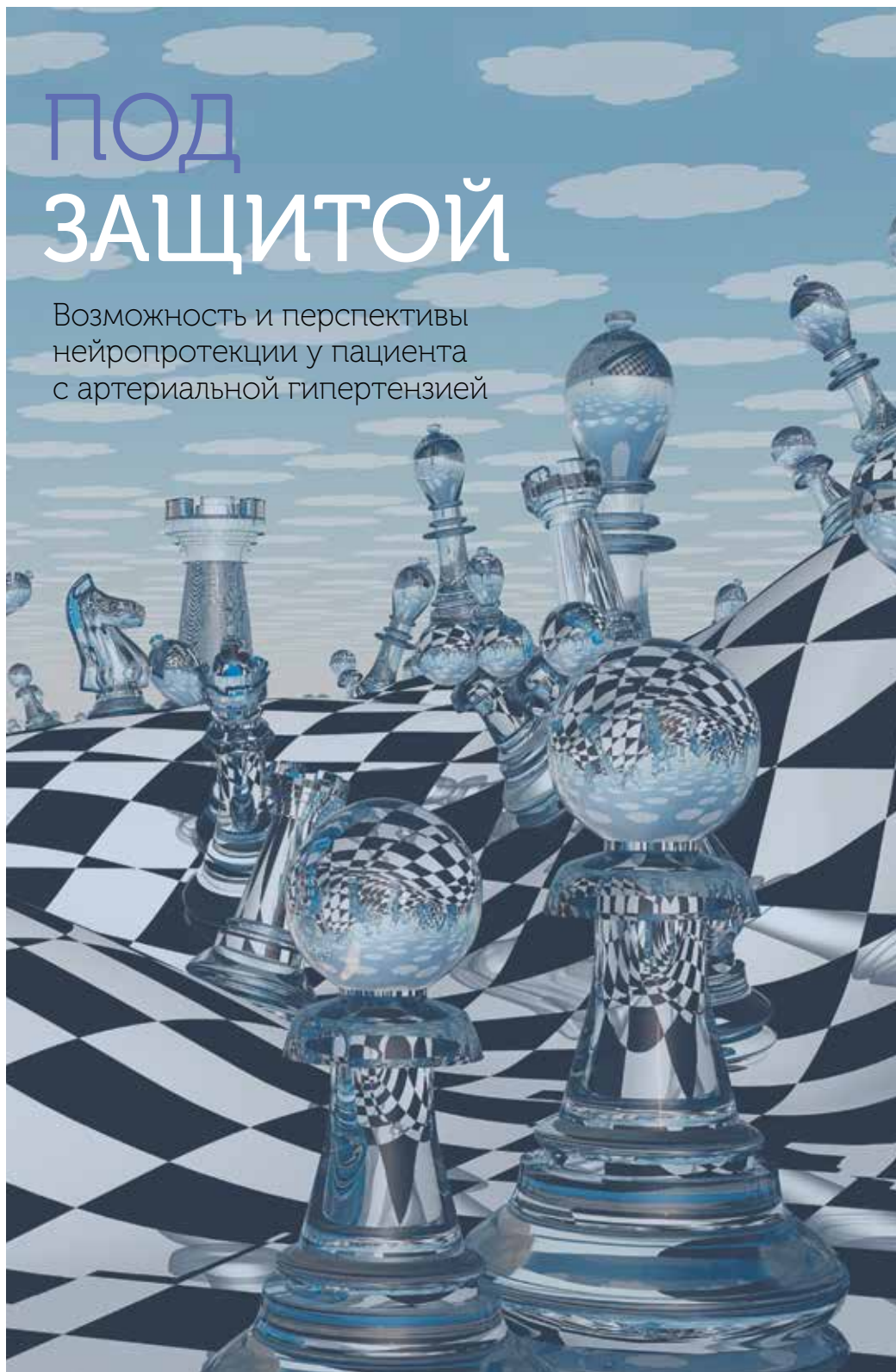


ПОД ЗАЩИТОЙ

Возможность и перспективы
нейропротекции у пациента
с артериальной гипертензией



Автор:
Вероника Николаевна Шишкова,
врач высшей категории

НЕСМОТЯ НА ПРАКТИЧЕСКИ ПОЛНОСТЬЮ ИЗУЧЕННЫЙ ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ОРГАНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (АГ) И ИМЕЮЩИЙСЯ БОЛЬШОЙ ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ, АРМИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ АГ ПРОДОЛЖАЕТ НЕУКЛОННО РАСТИ.

Распространенность АГ в европейских странах, в том числе в РФ, составляет 30–45% от общей популяции. АГ – ведущий фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ): хронической ишемии головного мозга (ХИМ), гипертонической энцефалопатии, ишемического или геморрагического инсульта, транзиторной ишемической атаки и деменции. АГ – самый частый компонент коморбидности в практике любого врача, присутствующий в 90% случаев всех возможных сочетаний заболеваний [1, 2]. Наиболее распространенный вариант – сочетание АГ с атеросклерозом или дислипидемией. Основным осложнением атеросклероза коронарных артерий является ИБС, ИМ с кардиосклерозом, ведущим к прогрессирующей ХСН, а поражение магистральных артерий головного мозга проявляется симптомами ХИМ с последующим развитием сосудистой деменции или мозгового инсульта [3, 4]. Сегодня в мире около 9 млн человек страдают ЦВЗ. Все это делает актуальной проблему ранней диагностики и коррекции АГ [5].

АКТУАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Согласно последним рекомендациям, ключевым моментом применения антигипертензивной терапии остается эффективный контроль АД и достижение оптимальных значений, опреде-

ляемых индивидуально для каждого пациента, с учетом всех имеющихся факторов риска ССЗ и сопутствующих состояний. Сегодня для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ),
- блокаторы рецепторов АТ II (БРА),
- антагонисты кальция (АК),
- β-адреноблокаторы (ББ),
- диуретики, способность которых предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) доказана многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями.

Ранний старт рациональной комбинированной терапии является новым подходом, рекомендованным современными руководствами по лечению АГ [6, 7]. Рассмотрим наиболее изученные и часто назначаемые сочетания антигипертензивных препаратов.

В первую очередь это **ИАПФ** и **БРА**, блокирующие активность ренин-ангиотензиновой системы, препятствующие спазму сосудов и обеспечивающие поддержание целевых цифр АД [7]. Антигипертензивные препараты из группы диуретиков снижают нагрузку на миокард, уменьшая объем циркулирующей крови (ОЦК). Снижение ОЦК под действием диуретиков достигается за счет ускоренного выведения жидкости из организма.

Петлевые диуретики снижают реабсорбцию Na^+ , K^+ , Cl^- в толстой восходящей части петли Генле, уменьшая реабсорбцию жидкости, обладают достаточно выраженным и быстрым действием и, как правило, применяются только

для экстренной помощи (для форсированного диуреза при отеке легких, гипергидратации и т.д.). Наиболее известным препаратом в данной группе является фуросемид. **Тиазидоподобные диуретики** (гипотиазид, индапамид, хлорталидон), уменьшая реабсорбцию Na^+ и Cl^- в толстом сегменте восходящей петли Генле и в начальном отделе дистального канальца нефрона, снижают реабсорбцию мочи. При их систематическом приеме у больных с АГ снижается риск ССО. Некоторые представители тиазидоподобных диуретиков, такие как индапамид и хлорталидон, не вызывают нарушения липидного и углеводного обменов, в связи с чем их широко применяют у пациентов с различными метаболическими нарушениями. Не менее широко в клинической практике лечения АГ используют **АК**, блокирующие вход кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов и кардиомиоциты. Препараты этого класса, в основном амлодипин, обладают дополнительной кардиопротективной и влияют на прогноз. Также возможна комбинация с **ББ**, которые снижают частоту сердечных сокращений, удлиняя диастолу и улучшая кровоснабжение миокарда, так как сердце получает необходимые для функционирования вещества из крови только в период диастолы. Независимые рандомизированные исследования подтверждают снижение частоты сердечных сокращений и увеличение продолжительности жизни пациентов при длительном приеме ББ [5]. Наиболее популярные ББ с доказанным улучшением прогноза, в том числе у больных ИБС, – это метопролол, бисопролол, карведиол. Таким образом, при кратком обсуждении наиболее часто назначаемых классов препаратов в виде моно- или комбинированной терапии, с учетом данных доказательной медицины, дополнительных свойств и экономической составляющей лечения, получилось выявить лидеров: это комбинация ИАПФ или БРА с АК или тиазидоподобным диуретиком и, если это необходимо, добавлением ББ.

ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ

Из всех ССЗ именно АГ наиболее тесно связана с повреждением головного мозга и развитием инсульта, ХИМ и когнитивных нарушений (КН) [8]. Тем не менее зависимость повреждений от уровня артериального давления (АД) неоднозначна и носит нелинейный U-образный характер: к развитию деменции предрасполагает как высокий уровень АД, так и излишне низкий,

особенно на фоне некорректной гипотензивной терапии [9]. Важное значение для последующего развития деменции имеет уровень АД в середине жизни человека, примерно с 35- до 55-летнего возраста [10].

Патогенетически связь АГ с КН опосредована одновременным повреждением как крупных мозговых артерий (ускоренное развитие атеросклероза на фоне повышенного АД), так и мелких мозговых артерий (липогиалиноз), что приводит к уменьшению просвета и эластичности сосудов, реактивности и снижению мозгового кровообращения. С диффузным поражением системы мелких мозговых артерий, питающих глубинные отделы мозга, связаны распространенные изменения перивентрикулярного и субкортикального белого вещества больших полушарий (лейкоареоз, часто описываемый при исследовании МРТ у пациентов с АГ), что в отечественной практике традиционно рассматривается в рамках диагноза ХИМ (или дисциркуляторной энцефалопатии). Кроме того, гипоперфузия (снижение кровоснабжения) мозга может быть пусковым механизмом нарушения обмена амилоида и способствовать его накоплению в мозге, что у генетически предрасположенных лиц может запускать дегенеративный процесс, характерный для болезни Альцгеймера (БА). Было показано, что АГ может быть фактором риска как сосудистой деменции, так и БА или их комбинации (смешанной деменции) [11]. Поскольку именно АГ вносит максимально разрушительный вклад в поражение головного мозга, следует остановиться подробнее на конкретных клинических ситуациях – какая стадия гипертонической болезни (ГБ) и степень АГ может быть ассоциирована с клиническими проявлениями КН у пациента. По данным лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний Научного центра неврологии РАМН, где изучали состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с недавней и «неосложненной» АГ 1–2-й степени повышения АД (без перенесенных инсультов, микроинсультов, инфарктов, без атеросклеротического сужения магистральных сосудов > 30%, без аритмии, без сахарного диабета), КН были выявлены у 74% обследованных [12].

Портрет пациента с начальными стадиями развития повреждений головного мозга и возможным началом КН: 40 лет, неосложненная АГ 1–2-й степени и характерные жалобы (частая или постоянная головная боль, несистемное

головокружение, шум в голове, жалобы на снижение памяти и умственной работоспособности). Именно такому пациенту будет важно раннее назначение нейропротективной терапии.

Нейропротекция – это стратегическое направление в терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, в том числе и при АГ. Представляет собой комплекс универсальных методов защиты головного мозга от структурных повреждений.

Поскольку основную опасность для нейронов представляет образование активных форм кислорода и дальнейшая активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), логичным решением будет применение антиоксидантной терапии. Одним из хорошо изученных и доказавших свою пользу для пациента в остром и восстановительном периоде различных по патогенезу нарушений мозгового кровообращения является антиоксидант этилметилгидроксипиридина сукцинат, известный под торговым названием Мексидол. Он ингибирует процессы ПОЛ, повышает активность супероксидоксидазы, повышает соотношение липид/белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть [12, 13]. Под действием этого препарата повышается

устойчивость организма к стрессу, при этом отмечается и его анксиолитическое действие, не сопровождающееся сонливостью и миорелаксирующим эффектом. Мексидол также обладает ноотропными свойствами, предупреждает и уменьшает нарушения обучения и памяти, возникающие при старении и воздействии различных патогенных факторов, обладает антигипоксическими свойствами, повышает концентрацию внимания и работоспособность [12, 13]. Препарат улучшает мозговой метаболизм, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранную структуру клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) [2]. Мексидол также оказывает гиполипидемическое действие, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Кроме того, повышает содержание дофамина в головном мозге, что дополнительно оказывает благоприятный эффект на настроение и мотивацию пациента [2–4]. На сегодняшний день этилметилгидроксипиридина сукцинат включен в стандарты лечения больных в состоянии острой или хронической недостаточности кровоснабжения мозга [4, 12].

МЕКСИДОЛ®
этилметилгидроксипиридина сукцинат

- Референтный (оригинальный) препарат²
- Противоишемическое действие, антигипоксическое, антиоксидантное и мембраностабилизирующее эффекты^{3, 4, 5}
- Инъекционная и таблетированная лекарственные формы для проведения последовательной терапии в целях максимального раскрытия потенциала препарата^{6, 7, 8, 9}

МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250 УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол Форте 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., дата переформулирования от 24.01.2019 г., Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os. Источники информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.gls.tosminzdrav.ru, на 26.11.2018 г., 2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г.; письмо №8795/ФВУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2018 г., письмо №7375/ФВУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г., 3. Лозовский В.Е., Фролов А.В., Гавейн И.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17, 4. Нещипуренко Н.И., Васильева Н.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1, 5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012; 12: с. 86-90, 6. Спасская Л.В., Шаповал Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительных периодах патологического ишемического инсульта (ЭПИИ). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3: 2155-64, 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р №002161/01 от 14.03.2008 г., дата переформулирования от 22.01.2019 г., 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переформулирования 06.03.2019 г., 9. Шенякина Л.А., Николаев Ю.А., Долова Н.А. Оптимизация липидной терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2016; 2: 42-45, 10. Harvard Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации, 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга», 11. Премия «Молекула жизни» за достижения в области фармации в номинации «Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНИМО).

Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - ЛП-004831 от 26.04.2018 г., дата переформулирования от 24.01.2019 г.
Рег. №: раствор для в/в и в/м введения - Р №002161/01 от 14.03.2008 г., дата переформулирования от 22.01.2019 г.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов дом 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.



Кто: Пациент А.	Возраст: 49 лет	Поступил с жалобами на: на периодическое повышение АД до 180/110 мм рт. ст., особенно при эмоциональных нагрузках, а также на снижение памяти, раздражительность, ощущение постоянного «шума» в ушах, «звона» в голове, часто возникающие головные боли выраженной интенсивности, особенно в затылочной области, выраженную утомляемость, снижение работоспособности, нарушения сна.
--------------------	--------------------	--

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ: отец – инсульт в возрасте 60 лет; мать – АГ, сахарный диабет 2-го типа, младшая сестра – АГ, сахарный диабет 2-го типа.

АНАМНЕЗ: при сборе анамнеза было уточнено, что примерно с 20-летнего возраста у пациента начала увеличиваться масса тела, и к настоящему времени масса тела пациента составляет 98 кг при росте 175 см. Одновременно с увеличением массы тела пациент начал отмечать появление головных болей, по времени совпадающих с повышением АД до 150–160/85 мм рт.ст. К врачу в тот период жизни пациент не обращался, головную боль лечил приемом таблетки парацетамола или анальгина, а АД «снижалось само», когда головная боль проходила. Десять лет назад, в возрасте 42 лет, у пациента был зафиксирован первый гипертонический криз с повышением АД до 200/110 мм рт.ст. на рабочем месте, была вызвана бригада скорой помощи. После купирования криза пациенту был назначен препарат эналаприл в суточной дозе 10 мг для постоянного приема. Первые несколько месяцев пациент регулярно принимал препарат, АД в тот период стабилизировалось на уровне 135–140/85–90 мм рт.ст, самочувствие улучшилось, головные боли беспокоили реже. Через 10–12 мес пациент полностью отказался от терапии эналаприлом, посчитав, что АД теперь полностью нормализовалось и он «выздоровел», а препараты могут негативно повлиять на состояние потенции. К врачам больше не обращался. На работе наступил

очень ответственный период, и пациент практически несколько последующих лет работал «на износ» и не обращал внимания на все чаще появлявшиеся в то время эпизоды плохого самочувствия, АД не измерял.

Два года назад пациент впервые отметил появление странного ощущения «шума и свиста» в ушах, а также «звона» в голове, усиливавшегося при интенсивной интеллектуальной или эмоциональной нагрузке. Также с тревогой начал замечать, что память его подводит все чаще и чаще, и многие его рабочие моменты теперь требуют большего времени для решения. Головная боль в настоящее время беспокоит пациента практически постоянно, и традиционные обезболивающие препараты не помогают, к вечеру возникает состояние «отупления», в связи с выраженным переутомлением за рабочий день. Физическая активность у пациента очень низкая – передвижение по городу на собственном автомобиле, на работе и дома – лифт, работа «сидячая», дачи нет, нет домашних животных, отдых предпочитает пляжно-неподвижный, зарядку делал последний раз в школе.

- **Перенесенные заболевания:** аппендэктомия в детском возрасте.
- **Эпиданамнез:** туберкулез, вирусные гепатиты, сахарный диабет отрицает.
- **Вредные привычки:** курит, алкоголь – не злоупотребляет.
- **Алергологический анамнез:** не отягощен.
- **Настоящее состояние:** общее состояние удовлетворительное.

ПРИ ФИЗИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ:

Рост пациента 175 см, масса тела 98 кг, индекс массы тела 32 кг/м², окружность талии 98 см, окружность бедер 99 см, соотношение объема талии к объему бедер > 0,95, что свидетельствует об абдоминальном типе ожирения, который, как правило, сочетается с метаболическими нарушениями. Гипертонического телосложения.

Кожные покровы нормальной окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 80 уд/мин. АД 155/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

ПРИ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ:

Изменений в результатах клинических анализов крови и мочи не выявлено.

- **В биохимическом анализе крови** обнаружены повышение уровня общего холестерина (ОХ) до 7,8 ммоль/л, триглицеридов до 2,1 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛНП) до 5,82 ммоль/л и нормальный уровень липопротеинов высокой плотности – 1,03 ммоль/л. Уровень глюкозы в плазме составил 5,4 ммоль/л, креатинина – 88 мкмоль/л, АЛТ – 35 Ед/л, АСТ – 28 Ед/л.
- **По данным эхокардиографии:** признаки гипертрофии левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка – 61%.

- **Результаты суточного мониторинга АД** подтвердили наличие АГ. Среднее систолическое АД (САД) за сутки составило 154 мм рт.ст. (дневное САД – 157 мм рт.ст.), диастолическое АД (ДАД) – 95 мм рт.ст., что превысило нормальные значения. Отмечено нарушение суточного ритма САД по типу non-dipper, т. е. отсутствие достаточного снижения АД в ночное время, особенно неблагоприятное в отношении развития осложнений в виде инсульта, инфаркта, хронической ишемии мозга и КН.
- **При проведении МРТ головного мозга** выявлены единичные асимметричные мелкие (до 0,2 см в диаметре) очаги лейкоареоза сосудистого генеза в области подкорковых базальных ядер больших полушарий

КОНСУЛЬТАЦИЯ НЕВРОЛОГА:

- Объем движений в руках и ногах не ограничен, мышечная сила сохранна. Наблюдалось покачивание в позе Ромберга. Чувствительных и тазовых нарушений не выявлено. Оценка высшей нервной деятельности: сознание

ясное, контактен, критика состояния своего здоровья не снижена. Результаты нейропсихологического тестирования: тест «Мини-ког» выполнен без ошибок, общий балл по шкале MMSE – 29 (норма – 28–30). Заключение: ХИМ I стадии.

ДИАГНОЗ:

ГБ II стадии, 2-й степени, гиперлипидемия IIb, гипертрофия левого желудочка. Риск 3 (высокий). Ожирение 1-й степени (абдоминальный тип). ХИМ I стадии.

Описанный клинический случай демонстрирует классическое проявление АГ с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, включая цереброваскулярные с развитием ХИМ и легких когнитивных расстройств.

ЛЕЧЕНИЕ:

Пациенту было назначено следующее лечение:

- **Диета** с пониженным содержанием поваренной соли, животных жиров, легкоусваиваемых углеводов и увеличенным потреблением клетчатки.
- **Ходьба** в среднем темпе по 30–40 мин в день.
- **Комбинированная антигипертензивная терапия:** азилсартан 40 мг/хлорталидон 12,5 мг, с дальнейшим контролем СМАД через 1 мес.
- **Питавастатин** 4 мг/сут.
- **Мексидол** по 5 мл внутримышечно, в течение 14 дней, с последующим назначением таблеток Мексидол форте 250 мг 3 раза в сутки в течение 1,5 мес. При повторном осмотре, через 1 мес, на фоне проводимой терапии состояние пациента

значительно улучшилось: головные боли регрессировали, улучшилось общее самочувствие, повысилась работоспособность, постепенно исчезло ощущение «шума» в ушах и «провалов» в памяти. Для оценки эффективности терапии было проведено повторное суточное мониторирование АД, результаты подтвердили достижение целевых значений и нормализацию суточного профиля АД. Биохимический анализ показал достижение целевых значений уровней ЛНП и ОХ. Таким образом, назначенная пациенту рациональная антигипертензивная, гиполипидемическая и нейропротективная комбинированная терапия показала высокую эффективность в короткие сроки. Пациенту рекомендовано продолжить терапию, с повторными курсами Мексидола 1–2 раза в год.