

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕВОГО АД У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ III СТАДИИ В СОЧЕТАНИИ С АСИМПТОМНЫМИ ЛАКУНАРНЫМИ ИНФАРКТАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Состояние проблемы

Головной мозг — основной орган, который стремится сохранить и одновременно погубить артериальная гипертензия (АГ). Изменение сосудистого тонуса при повышении артериального давления (АД), первоначально направленное на увеличение кровотока в жизненно важных органах (в первую очередь в мозге), при хроническом повышении АД приводит к утолщению стенок мозговых сосудов с последующей облитерацией части артериол и нарушением микроциркуляции.

Просвет мозговых сосудов суживается: сначала тонически, а затем — вследствие морфоструктурных изменений — морфологически (гипертрофия мышечной оболочки, гиперэластоз, миоэластофиброз, пролиферация соединительнотканых элементов). Помимо перечисленных морфологических изменений церебральных артерий АГ вызывает комплекс функциональных расстройств, проявляющихся нарушением системы ауторегуляции мозгового кровотока. Поэтому цереброваскулярные осложнения во многом определяют судьбу больных гипертонической болезнью (ГБ), являясь важнейшей причиной стойкой утраты трудоспособности и летального исхода.

Ведущие ученые — нейрофизиолог И.В. Ганнушкина и невролог Н.В. Лебедева (1985 г.) писали: «Имеется значительное несоответствие между данными клиники о перенесенных инсультах и наличием большого числа очагов в подкорковых узлах и белом веществе мозга (по данным компьютерной томографии (КТ)) и еще большим числом очагов, обнаруживаемых при вскрытии». В большинстве случаев при ГБ поражаются небольшие артерии (диаметром менее 500–800 мкм), снабжающие кровью глубокие отделы полушарий головного мозга (белое вещество, внутренняя капсула, подкорковые ганглии). Такая избирательность поражения обусловлена особенностями анатомического строения артериальной системы, вследс-

твие которых именно стенка небольших артерий глубоких областей головного мозга испытывает наибольшее давление и претерпевает наибольшие деструктивные изменения.

Поражение церебральных артерий при артериальной гипертензии приводит к развитию небольших глубинно расположенных (лакунарных) инфарктов головного мозга. Клинически они проявляются особым видом нарушения мозгового кровообращения — лакунарным инсультом. Лакунарные инфаркты в зависимости от величины и размеров могут протекать бессимптомно (располагаясь в функционально «немых» зонах головного мозга) или же могут проявляться клинически в виде транзиторных ишемических атак (ТИА), а также инсультов. Они имеют ряд отличительных клинических проявлений: сохранность сознания в остром периоде, отсутствие симптомов поражения коры головного мозга (расстройства речи, письма и т.п.), хорошее восстановление нарушенных функций с течением времени. Зачастую пациенты переносят глубинные инфаркты «на ногах», т.е. не получая специализированной помощи. Лакунарные инфаркты хорошо видны при магнитно-резонансной томографии в виде небольших глубинно расположенных очагов ишемии размером не более 1 см, редко — 1,5 см. Дальнейшее течение сосудистой патологии определяется распространенностью поражения артерий мозга и лечебной тактикой. Если у человека, перенесшего лакунарный инсульт, отсутствуют клинические симптомы диффузного поражения головного мозга (снижение памяти, двустороннее повышение мышечного тонуса, трудности контроля тазовых функций) и нет признаков диффузного поражения мозга на томограммах, то прогноз, как правило, благоприятный при условии проведения вторичной медикаментозной профилактики. Если же у пациента есть клинические и томографические признаки диффузного повреждения головного мозга, то пос-

ле перенесенного лакунарного инсульта они чаще всего постепенно нарастают. Следует отметить, что развитию указанной патологии способствуют некоторые клинические особенности АГ, к числу которых следует отнести:

- высокое АД в ночные часы (пациенты, относящиеся к категории non-dipper, night-peaker);
- повышенную вариабельность АД;
- эпизоды ортостатической гипотонии;
- возраст > 60 лет.

В крупномасштабном исследовании *Atherosclerosis Risk in Communities study* было показано, что систолическое артериальное давление (САД) было сильным предиктором прогрессирования поражения белого вещества мозга как у афроамериканцев, так и у представителей белой расы. Каждое увеличение на 20 мм рт.ст. систолического давления ассоциировалось с прогрессией гипертензивности поражения белого вещества на 2,5 см³ у афроамериканцев и 2,6 см³ у представителей белой расы ($p < 0,0001$ для обоих). Было высказано мнение о том, что нормализация артериального давления может играть роль в предотвращении поражения белого вещества и, возможно, в конечном счете предотвращения когнитивного снижения и деменции, так как даже начальные стадии поражения белого вещества головного мозга (диффузные либо локальные) сопровождаются когнитивными расстройствами, которые могут быть выявлены с помощью специальных тестов в амбулаторно-поликлинических условиях.

Профилактика возникновения прогрессирования поражения белого вещества головного мозга состоит прежде всего в контроле повышенного АД. Важность контроля АД с целью предупреждения инсульта и деменции была продемонстрирована многочисленными крупномасштабными исследованиями. При этом неоднократно подчеркивалось, что механизмы, лежащие в основе церебропротекторного действия препаратов, зависят не только от снижения АД. Протекторное действие лекарственных агентов может быть связано с непосредственным влиянием на структуру сосудов, функцию эндотелия и т.д. в дополнение к снижению АД. Показано, что блокада ангиотензина II играет существенную роль в поддержании ауторегуляции мозга и предотвращении ишемии.

Необходимо помнить, что целевое АД для пациентов с цереброваскулярной патологией должно быть ниже 130/80 мм рт.ст. Что же касается выбора антигипертензивного препарата, то в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АД (2007 г.) указывается, что можно использовать любые антигипертензивные препараты.

Помимо базисной антигипертензивной терапии лечение больных с ГБ и хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) проводится также препаратами, обладающими нейропротективными, метаболическими и антиоксидантными свойствами. Хотя в отношении этих препаратов нет достаточного количества доказательств, свидетельствующих об улучшении прогноза заболевания, тем не менее подобная терапия направлена на коррекцию местных патофизиологических механизмов, и в первую очередь измененных метаболических процессов и микроциркуляции, что в значительной степени может улучшить состояние больных. Нейропротективный эффект этой группы препаратов рассматривается как средство защиты нейронов при острой и хронической ишемии и гипоксии. Как правило, курсы приема этих препаратов проводятся весной и осенью, то есть в периоды, когда наиболее часто бывают ухудшения состояния больных. Традиционно терапию начинают с парентерального введения. У больных с тяжелыми проявлениями ишемии головного мозга лечение нейропротекторами рекомендуется проводить постоянно.

Особую роль в проведении цитопротективной терапии у пациентов с ишемией головного мозга играют нейропептиды, являющиеся эндогенными регуляторами функций ЦНС и имеющие ряд преимуществ перед другими группами нейропротективных препаратов. К таким преимуществам прежде всего относятся: высокая физиологическая активность, во много раз превышающая аналогичное действие непептидных соединений; наличие нескольких лигандных групп связывания для разных клеточных рецепторов и способность к модуляции экспрессии сигнальных молекул, что обеспечивает полифункциональность нейропептидов; короткое время жизни, обеспечивающее минимум побочных эффектов; легкое проникновение через гематоэнцефалический барьер; наличие трофических, ростовых, противовоспалительных, медиаторных и эффекторных свойств. Нейротрофическая коррекция ростовыми факторами необходима для раннего поддержания биохимических сигнальных и трансляционных процессов в ишемизированной нервной клетке.

Таким образом, применение нейропептидов, воздействующих на различные звенья ишемического каскада, является одним из наиболее эффективных методов нейропротекции. Среди нейропептидов, изученных в клинических исследованиях и рекомендованных к применению, важное место занимает препарат Цереброкурин. Пептидный модулятор Цереброкурин оказывает положительное влияние на высшую нервную деятельность, в основе которого лежит активация энергопродуцирующей и белок-

синтезирующей функции нервных клеток, повышение функциональной активности синаптического аппарата нейронов. Цереброкурин способствует увеличению диаметра митохондрий, увеличению их площади в единице объема и восстановлению миелиновых оболочек в нейронах мозга, мозаичное разрушение которых происходит при гипоксическом поражении нейроцитов. Препарат проявляет выраженный ноотропный и вазоактивный эффекты, оказывает регулирующее влияние на биоэлектрическую активность мозга. Цереброкурин улучшает артериальное и венозное церебральное кровообращение. Ноотропное, гиполлипидемическое, гепатопротекторное, анаболическое действие способствует реституции нарушенных функций ЦНС, обусловленных как функциональными, так и органическими поражениями головного мозга, нормализации эмоционально-мнестических функций, расширяет диапазон адаптационно-приспособительных реакций, что способствует успешной физической, психической и социальной реабилитации больных с нервными и психическими заболеваниями.

В данном клиническом исследовании предполагается изучить возможную антигипертензивную эффективность препарата Цереброкурин, инъекции, у пациентов с гипертонической болезнью III стадии в сочетании с асимптомными лакунарными инфарктами головного мозга на фоне базисной антигипертензивной терапии.

Цели исследования

Эффективность:

— оценить возможную антигипертензивную эффективность препарата Цереброкурин по влиянию на показатели суточного мониторинга артериального давления в комплексном лечении пациентов с гипертонической болезнью III стадии в сочетании с асимптомными лакунарными инфарктами головного мозга на фоне базисной антигипертензивной терапии;

— оценить нейропротективную эффективность препарата Цереброкурин по влиянию на показатели когнитивной функции, цереброваскулярной реактивности и качество жизни у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с асимптомным поражением вещества головного мозга.

Переносимость:

— собрать и оценить данные о переносимости препарата Цереброкурин.

Количество пациентов:

— Количество пациентов, включенных в исследование, — 54 человека.

— Закончили исследование 54 человека.

— Основную группу составили 27 человек.

— Контрольную группу составили 27 человек.

В исследование было включено 34 мужчины и 20 женщин. Средний возраст составил 53,08 года (стандартное отклонение = 5,48 года) в основной группе и 55,33 года (стандартное отклонение = 6,94 года) — в контрольной.

Анализ существенности различий между группами по полу был выполнен при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с учетом поправки Йетса. Основываясь на его результатах, можно констатировать, что различия между группами по полу статистически незначимы ($p = 0,216$).

Средняя продолжительность заболевания составила 5,15 года (стандартное отклонение = 3,42 года) в основной группе и 5,29 года (стандартное отклонение = 4,64 года) — в контрольной группе.

Среди сопутствующих заболеваний встречались: ИБС: стабильная стенокардия напряжения, хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический холецистит, язвенная болезнь желудка или ДПК, сахарный диабет 2-го типа, хронический обструктивный бронхит, варикозное расширение вен нижних конечностей, остеохондроз позвоночника. Заболевания находились в стадии ремиссии и не требовали дополнительного лечения или изменения схемы постоянно принимаемого лечения.

Изначально группы статистически значимо не различались по полу, возрасту, длительности заболевания и наличию сопутствующей патологии.

Критерии включения:

— пациенты обоих полов в возрасте от 40 до 65 лет;

— пациенты с диагнозом «гипертоническая болезнь III стадии»;

— положительные результаты МРТ на наличие асимптомных лакунарных инфарктов головного мозга;

— отсутствие противопоказаний для назначения Цереброкурина;

— пациенты, схема лечения или состояние которых могут оставаться стабильными в течение всего периода их участия в исследовании;

— для женщин репродуктивного возраста — отрицательный результат теста на наличие беременности, а также использование надежных противозачаточных средств в процессе исследования;

— информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

— повышенная чувствительность к исследуемому препарату и его компонентам;

— беременность и лактация;

— острый гепатит, острый пиелонефрит;

— нестабильная стенокардия;

— инфаркт миокарда, перенесенный за предшествующие 6 месяцев;

- выраженный аортальный стеноз;
- атриовентрикулярная блокада II–III степени;
- выраженные нарушения сердечного ритма (тахикардия свыше 100 уд/мин, частые суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, мерцательная аритмия);
- онкологические заболевания;
- наличие противопоказаний для антигипертензивных препаратов первой линии, антиагрегантов, статинов;
- наличие клинически значимых отклонений лабораторных показателей, которые могли повлиять на результаты оценки безопасности и эффективности исследуемого препарата;
- наличие любых других сопутствующих декомпенсированных заболеваний или острых состояний, наличие которых, по мнению исследователя, способно повлиять на результаты исследования;
- необходимость в сопутствующем назначении нерекондуемых лекарственных средств во время проведения исследования;
- участие в любом другом клиническом испытании.

Данное исследование является двойным простым параллельным.

— Количество пациентов, включенных в исследование, — 54 человека.

— Закончили исследование 54 человека.

— Основную группу составили 27 человек.

— Контрольную группу составили 27 человек.

Схема проведения исследования

Исследование включало: отборочный период (скрининг); предварительный период, во время которого больные в течение 30 дней получали только базисную терапию; повторный скрининг, во время которого было проведено обследование; период лечения исследуемыми препаратами (10 дней).

Периодическое обследование пациентов и регистрация полученных данных проводились в соответствии со схемой, приведенной в табл. 1.

Распределение пациентов в группы лечения производилось на основании рандомизационной схемы, сформированной на основе таблицы случайных чисел, полученных при помощи генерации случайных чисел программы MS Excel. Соотношение пациентов, получающих исследуемый препарат и препарат плацебо, составило 1 : 1.

Методы исследования

Для обследования пациентов были использованы клинические, инструментальные и лабораторные методы.

Объективное обследование: опрос, осмотр кожи и видимых слизистых, пальпация, перкуссия жи-

вота, аускультация сердца и легких, измерение ЧСС, АД.

ЭКГ в покое в 12 отведениях.

Суточное мониторирование АД с анализом следующих показателей: среднесуточные значения систолического (САД_{24ч}) и диастолического (ДАД_{24ч}) артериального давления, среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС_{24ч}), суточная вариабельность САД (VarСАД), суточный индекс (СИ) — разница между дневными и ночными значениями АД. В зависимости от значения СИ выделяли следующие группы больных:

— **dipper** — пациенты с нормальным снижением АД ночью, СИ = 10–20 %;

— **non-dipper** — пациенты с недостаточным снижением АД в ночные часы, СИ < 10 %;

— **over-dipper** — больные с чрезмерным ночным снижением АД, СИ > 22 %;

— **night-peaker** — пациенты с ночной гипертензией, у которых показатели АД в ночные часы превышают дневные, СИ имеет отрицательные значения.

Для оценки когнитивных функций использовалась краткая **шкала оценки психического статуса (MMSE)** (M. Folstein и соавт., 1975). Мини-тест оценки психического состояния представляет собой структурированную шкалу оценки когнитивных функций, позволяющую выявить синдром клинически выраженной деменции (при оценке ниже 16 баллов) или легкого снижения когнитивных функций (от 24 до 16 баллов) при максимальном показателе 30 баллов.

Качество жизни изучалось по шкале SF-36.

Ультразвуковое исследование мозговых сосудов проводили на аппарате ALOKA-4000 (Япония) с использованием датчиков 2,5 и 7,5 МГц с возможностью TRIPLEX-сканирования. Оценивали скоростные показатели кровотока на уровне средней мозговой артерии (СМА) и внутренней сонной артерии (ВСА): пиковую систолическую скорость кровотока (V_s), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), усредненную по времени среднюю скорость кровотока (V_{mean}), усредненную по времени максимальную скорость кровотока ($TAMX$), систолодиастолическое отношение скоростей (V_s/V_{ed}). Определяли показатели периферического сопротивления: индекс пульсации (P_i) и индекс резистентности (R_i). Расчеты производили по формулам: $P_i = (V_s - V_{ed}) / TAMX$; $R_i = (V_s - V_{ed}) / V_s$. Состояние цереброваскулярной реактивности определял тест миогенной направленности, заключающийся в оценке показателей усредненной по времени максимальной скорости кровотока в бассейнах обеих СМА до и через 3 мин после сублингвального приема 0,25 мг

Таблица 1. Схема обследования пациентов

Этапы исследования	Скрининг		Базисная терапия	Базисная терапия + Цереброкурин/базисная терапия	
	–30		30-й день*	40-й день	60-й день
Точки регистрации данных	1	2	3	4	5
Визиты	1	2	3	4	5
Сбор анамнеза и предварительная оценка соответствия пациента критериям включения/исключения	×				
Получение письменного информированного согласия	×				
Тест на беременность		×			
Назначение (коррекция) базисной терапии		×			
Рандомизация			×		
Выдача исследуемого препарата			×		
Выдача дневника пациента		×			
Регистрация данных дневника пациента			×	×	×
Клиническое обследование: — измерение ЧСС, АД; — аускультация сердца и легких; — осмотр кожи и слизистых		×	×	×	×
ЭКГ в покое		×			×
МРТ головного мозга			×		×
Суточное мониторирование АД			×		×
УЗДГ ЭКА и ИКА			×		×
Лабораторное обследование: — общий анализ крови; — общий анализ мочи; — биохимический анализ крови			×		×
Регистрация возможных побочных реакций				×	×
Оценка эффективности и переносимости лечения					×

Примечание: * – повторный скрининг.

нитроглицерина. Индекс цереброваскулярной реактивности (ИР) рассчитывали как отношение исходных показателей ТАМХ к значениям ТАМХ после пробы. Положительной (т.е. нормальной) считалась реакция при ИР = 1,1–1,14; усиленной положительной — при ИР > 1,14; отрицательной — при ИР = 0,9–1,1; парадоксальной — при ИР < 0,9. Измерение ВКИМ общей сонной артерии проводили в зоне ее бифуркации по задней стенке.

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ;
- общий анализ мочи: рН, удельный вес, белок, сахар, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, соли;
- биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза, общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, Na⁺, K⁺.

Полученные результаты представляли в виде средней и стандартного отклонения. Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью

одностороннего дисперсионного анализа или χ^2 -теста в зависимости от вида данных в рамках программы StatPlus Professional (версия 2009 для Windows). Для оценки меры зависимости переменных использовали линейную корреляцию Пирсона. Статистически достоверными считали различия между показателями при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ полученных результатов показал, что применение Цереброкурина в сочетании с антигипертензивными препаратами у больных ГБ, ассоциированной с лакунарными инфарктами головного мозга, способствовало статистически значимому снижению АД, так же как и в группе пациентов, получавших только базисное лечение (табл. 2).

Артериальное давление, измеренное в клинике (офисное), и среднесуточные значения достоверно снижались у всех пациентов. При этом в группе применения Цереброкурина уровни офисного, среднесуточного и средненочного систолическо-

го АД на пятом визите имели тенденцию к более низким значениям в сравнении с аналогичными в контрольной группе. Диастолическое АД и вариабельность АД у пациентов обеих групп снижались сопоставимо.

Индекс времени (показатель частоты превышения нормальных значений АД) достоверно снижался в обеих группах наблюдения в сравнении с исходными значениями, однако в группе приема Цереброкурина конечные значения были на 30 % меньше ($p < 0,05$), чем у пациентов, принимавших стандартную базисную терапию.

Структура циркадных ритмов АД исходно была изменена у пациентов обеих клинических групп: отмечено превалирование пациентов с недостаточным ночным снижением АД. В группе применения базисной антигипертензивной терапии в комбинации с Цереброкурином наблюдалось достоверное уменьшение доли больных с типом профиля АД non-dipper за счет увеличения количества больных с физиологическим типом профиля dipper, в

то время как в контрольной группе доля больных с профилем АД non-dipper осталась неизменной, а уменьшилось число больных с ночной гипертензией и увеличилось с типом профиля dipper.

Пульсовое АД, повышенные значения которого рассматриваются как независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений, снижалось в обеих группах наблюдения, однако в большей мере динамика была отмечена в группе применения Цереброкурина.

Таким образом, применение Цереброкурина способствовало потенцированию антигипертензивной эффективности базисной терапии, уменьшению числа гипертензивных эпизодов, нормализации вариабельности АД и восстановлению нормальной структуры суточных ритмов АД в лечении больных ГБ III стадии, ассоциированной с асимптомными лакунарными мозговыми инфарктами.

Показатели цереброваскулярной реактивности у большинства пациентов обеих групп наблюдения

Таблица 2. Динамика показателей офисного АД и СМАД на фоне терапии

Показатели СМАД	Контрольная группа (базисная АГТ), n = 27		Базисная терапия + Цереброкурин, n = 27	
	Визит 3	Визит 5	Визит 3	Визит 5
Оф.САД, мм рт.ст.	162,30 ± 2,75	142,10 ± 2,09 ¹	163,70 ± 3,08 ²	138,50 ± 2,93 ¹
Оф.ДАД, мм рт.ст.	101,70 ± 5,49	85,60 ± 2,09 ¹	99,50 ± 3,71	84,70 ± 2,20 ¹
САД 24ч, мм рт.ст.	144,40 ± 3,12	136,00 ± 3,22 ¹	143,80 ± 3,52 ²	133,70 ± 2,94 ¹
ДАД 24ч, мм рт.ст.	89,70 ± 3,73	76,10 ± 2,25 ¹	87,20 ± 3,72	75,50 ± 3,40 ¹
САДmax, мм рт.ст.	184,50 ± 4,22	161,40 ± 5,57 ¹	182,80 ± 4,69	154,60 ± 4,76 ¹
ДАДmax, мм рт.ст.	121,00 ± 4,73	104,90 ± 4,40 ¹	115,60 ± 4,27	101,70 ± 4,03 ¹
ВарСАД24ч, мм рт.ст.	15,98 ± 1,32	13,51 ± 1,11 ¹	14,99 ± 0,48 ²	11,29 ± 0,68 ¹
ВарДАД24ч, мм рт.ст.	11,74 ± 0,51	10,09 ± 0,41 ¹	11,02 ± 0,44	9,61 ± 0,88
САДноч, мм рт.ст.	142,70 ± 3,97	126,50 ± 3,97 ¹	138,80 ± 3,97 ²	124,20 ± 2,79 ¹
ДАДноч, мм рт.ст.	85,70 ± 5,70	70,80 ± 2,59 ¹	82,30 ± 3,98	68,70 ± 2,13 ¹
ВарСАДдн, мм рт.ст.	15,43 ± 0,45	13,04 ± 1,09 ¹	15,08 ± 0,48 ²	11,69 ± 1,34
ВарДАДдн, мм рт.ст.	11,15 ± 1,28	9,75 ± 1,01	11,05 ± 1,05	10,12 ± 1,11
ВарСАДноч, мм рт.ст.	15,01 ± 0,97	10,47 ± 1,16 ¹	12,59 ± 0,71 ²	9,72 ± 0,96 ¹
ВарДАДноч, мм рт.ст.	10,95 ± 0,55	7,85 ± 0,91 ¹	9,12 ± 0,54 ²	6,99 ± 0,79 ¹
ИВ САД24ч, %	71,18 ± 5,16	33,51 ± 5,99 ¹	68,37 ± 6,91	22,33 ± 5,91 ^{1,2}
ИВ ДАД24ч, %	48,48 ± 4,27	15,29 ± 4,42 ¹	49,29 ± 5,98	18,45 ± 5,29 ¹
СИ САД, %	5,13 ± 0,86	7,57 ± 1,19 ¹	6,91 ± 0,78	11,45 ± 0,70 ^{1,2}
СИ ДАД, %	6,72 ± 0,75	10,76 ± 0,97 ¹	8,98 ± 0,66 ²	13,54 ± 0,71 ^{1,2}
Dipper, n (%)	9 (33,3)	13 (48,1) ¹	10 (37)	14 (51,8) ¹
Non-dipper, n (%)	12 (44,4)	11 (43,3)	10 (37)	8 (29,6) ^{1,2}
Night-peaker, n (%)	5 (18,5)	2 (7,4) ¹	4 (14,8)	2 (7,4) ¹
Over-dipper, n (%)	1 (3,7)	1 (3,7)	3 (11,1) ²	3 (11,1) ²
ПАД, мм рт.ст.	64,71 ± 2,56	46,89 ± 2,36 ¹	56,04 ± 2,54 ²	41,58 ± 1,88 ^{1,2}

Примечания: ¹ — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; ² — $p < 0,05$ в сравнении со значениями в контрольной группе; ПАД — пульсовое АД; ИВ — индекс времени.

Таблица 3. Показатели индекса реактивности средней мозговой артерии ($M \pm m$)

Сосуды	Контрольная группа (базисная АГТ), n = 27		Базисная терапия + Цереброкурин, n = 27	
	Визит 3	Визит 5	Визит 3	Визит 5
Левая СМА	0,91 ± 0,03	0,95 ± 0,03	0,93 ± 0,05	1,07 ± 0,07 ^{1,2}
Правая СМА	0,82 ± 0,03	0,93 ± 0,04 ¹	0,91 ± 0,04	1,02 ± 0,03 ¹

Примечания: ¹ — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; ² — $p < 0,05$ в сравнении со значениями в контрольной группе.

Таблица 4. Показатели качества жизни у обследуемых пациентов в процессе лечения

Показатель по шкале SF-36	Контрольная группа (базисная АГТ), n = 27		Базисная терапия + Цереброкурин, n = 27	
	Визит 3	Визит 5	Визит 3	Визит 5
PF — физическая активность	22,3 ± 3,6	24,5 ± 4,2	21,6 ± 2,8	26,4 ± 1,7 ¹
RP — ролевое (физическое) функционирование	24,3 ± 5,1	43,9 ± 3,8 ¹	23,7 ± 4,1	51,2 ± 3,9 ^{1,2}
P — боль	40,1 ± 3,4	44,6 ± 3,2	41,8 ± 3,7	55,3 ± 4,8 ^{1,2}
GH — общее здоровье	32,1 ± 3,4	45,6 ± 5,1 ¹	30,9 ± 2,8	56,6 ± 2,4 ^{1,2}
VT — жизнеспособность	31,9 ± 2,7	48,2 ± 3,9 ¹	32,7 ± 3,3	50,4 ± 4,6
SF — социальное функционирование	36,8 ± 4,6	43,5 ± 3,8 ¹	33,7 ± 3,9	46,5 ± 5,2 ¹
MH — психологическое здоровье	28,5 ± 2,3	39,5 ± 3,5 ¹	27,4 ± 2,7	45,8 ± 3,2 ^{1,2}

Примечания: ¹ — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; ² — $p < 0,05$ в сравнении со значениями в контрольной группе.

исходно были ниже нормальных значений, что отражало дисфункцию эндотелия, лежащую в основе парадоксальной сосудистой реакции в пробе с нитроглицерином (табл. 3).

В процессе лечения у больных контрольной группы была отмечена тенденция к восстановлению сосудистой реактивности, но не в полной мере. Применение Цереброкурина оказывало выраженный вазорегулирующий эффект на церебральные сосуды, что проявилось достоверным увеличением индекса реактивности средней мозговой артерии на пятом визите. Значение индекса реактивности на пятом визите в группе сочетанного применения Цереброкурина с базисной терапией было на 12 % ($p < 0,05$) больше в сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе.

Качество жизни пациентов оценивали с помощью тестового опросника SF-36, согласно которому определяются такие важные параметры, как физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, физическая боль, общее восприятие здоровья, жизнеспособность, социальная активность, психическое здоровье. Оценка качества жизни является результирующей большого числа составляющих и базируется на достаточно точных математических критериях, характеризующих различные стороны жизнедеятельности человека как индивидуума не только биологического, но и социального. Положительная динамика качества жизни пациентов с ГБ и хронической ишемией мозга на фоне антигипер-

тензивной терапии и приема Цереброкурина зафиксирована в нижеприведенной таблице (табл. 4). Четко прослеживается положительная динамика, в том числе с нарастанием физической активности, общего восприятия здоровья, улучшением жизнеспособности, уменьшением боли в обеих группах. При этом комбинация Цереброкурина с базисной АГТ приводила к достоверному повышению физической активности, показателя общего здоровья, снижению болевых ощущений и, как результат, повышению показателей социального функционирования.

Таким образом, проведенное исследование убедительно показало положительное влияние терапии Цереброкурином на качество жизни больных с ГБ, ассоциированной с лакунарными мозговыми инфарктами, что играет важную роль, особенно среди трудоспособного контингента.

Интегральный показатель когнитивных функций, определявшийся по шкале MMSE (рис. 1), нарастал в обеих группах наблюдения, отражая положительное влияние снижения АД на интеллектуальную деятельность, однако наибольший прирост был выявлен в группе применения Цереброкурина.

Исследуемый препарат Цереброкурин, инъекции, хорошо переносился испытуемыми. В обеих группах пациентов на протяжении исследования не было зарегистрировано каких-либо серьезных побочных реакций, так же как и негативных изменений лабораторных показателей.

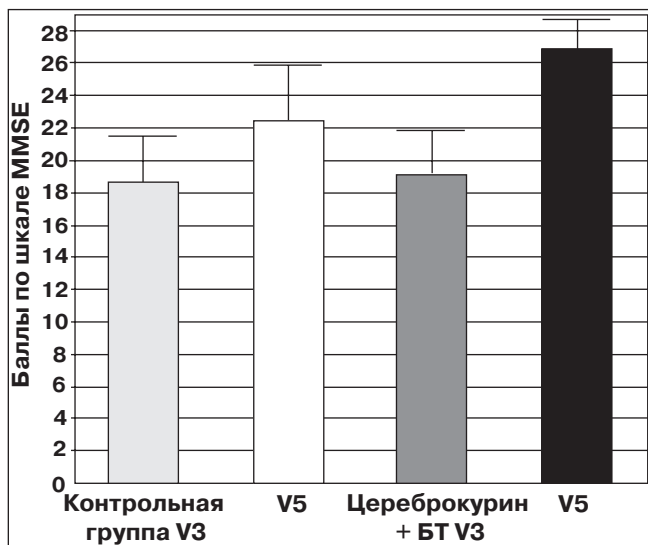


Рисунок 1. Динамика когнитивных функций по шкале MMSE у обследуемых пациентов в процессе лечения

Выводы

Данные, полученные в результате исследования, позволяют сделать следующие выводы:

1. Применение исследуемого препарата Цереброкурин, инъекции, по 2 мл 1 раз в сутки внутримышечно в течение 10 дней на фоне базисной антигипертензивной терапии у пациентов с ГБ в сочетании с асимптомными инфарктами головного мозга ведет к статистически значимому снижению АД, что позволяет ускорить процесс достижения целевых значений АД.

2. Применение исследуемого препарата Цереброкурин способствует нормализации пульсового АД, вариабельности АД и восстановлению структуры циркадных ритмов АД.

3. Применение исследуемого препарата Цереброкурин, инъекции, по 2 мл 1 раз в сутки внутримышечно в течение 10 дней на фоне базисной антигипертензивной терапии у пациентов с ГБ в сочетании с асимптомными инфарктами головного мозга ведет к статистически значимому улучшению когнитивных функций (интеллектуальных по шкале MMSE) и качества жизни по шкале SF-36).

4. На основании данных исследования можно сделать вывод, что исследуемый препарат хорошо переносился испытуемыми. На протяжении исследования не было зарегистрировано каких-либо серьезных побочных реакций, так же как и негативных изменений лабораторных показателей.

5. Результаты клинического исследования позволяют сделать вывод о том, что препарат Цереброкурин, инъекции, является эффективным и безопасным средством в комплексном лечении пациентов с гипертонической болезнью III стадии в

сочетании с асимптомными лакунарными инфарктами головного мозга.

Список литературы

1. *Болезни нервной системы* / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.П. Штульмана. — М.: Медицина, 2002. — С. 231-302.
2. *How well is Hypertension controlled in Europe?* // *Europ Society of Hypertens Scient Newsletter*. — 2007. — 8, № 3.
3. *Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease* // *Eur. Heart J.* — 2003. — 5(Suppl.). — F19-25.
4. *Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики.* — М.: Интермедика, 2002. — 208 с.
5. *Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике* // *Неврологический журнал*. — 2006. — Т. 11, приложение № 1. — С. 4-12.
6. *Кисляк О.А., Болотов А.В. Возможности применения метаболической терапии при гипертонической энцефалопатии* // *Cons. Medicum*. — 2006. — № 7. — С. 5-9.
7. *Оценкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: терапевтическая или неврологическая проблема?* // *Тер. Архив*. — 2009. — № 1.
8. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Носенко Е.М., Прелатова Ю.В. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия* // *Кардиология*. — 2000. — 1. — 83-8.
9. *Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология.* — М.: Реальное время, 2003.
10. *Хамасуридзе И.С., Лелюк С.Э., Карпочев М.В., Лелюк В.Г. Ультразвуковое исследование цереброваскулярной реактивности в оптимизации терапии артериальной гипертензии* // *Ультразвук. и функцион. диагностика*. — 2003. — 1. — 103-10.
11. *Leonardi-Bee J., Bath P.M.W., Phillips S.J., Sandercock P.A.G., for the IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the international stroke trial* // *Stroke*. — 2002. — 33. — 1315-1320.
12. *Arboix A., Lopez-Grau M., Casanovas C., Garcia-Eroles L., Massons J., and Balcells M. Clinical study of 39 patients with atypical lacunar syndrome* // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2006 March 1. — 77(3). — 381-384.
13. *Wardlaw M. What causes lacunar stroke?* // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2005 May 1. — 76(5). — 617-619.
14. *Caso V., Budak K., Georgiadis D., Schuknecht B., Baumgartner R.W. Clinical significance of detection of multiple acute brain infarcts on diffusion weighted magnetic resonance imaging* // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2005 April 1. — 76(4). — 514-518.
15. *Mok V.C.T., Wong A., Lam W.W.M., Fan Y.H., Tang W.K., Kwok T., Hui A.C.F., Wong K.S. Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease* // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2004 April 1. — 75(4). — 560-566.

Получено 28.10.10 □