

Взаємозв'язок когнітивної функції та структурно-функціональних змін міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом різних груп антигіпертензивних препаратів

В.В. Таранчук, О.М. Пленова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті висвітлено взаємозв'язок когнітивних функцій та структурно-функціональних змін міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом різних груп антигіпертензивних препаратів. Нами виявлено, що недостатнє зниження артеріального тиску (АТ) у нічний час призводить до зниження когнітивних функцій за основними тестами і шкалами. Показники когнітивних функцій пацієнтів з добовим профілем за типом найт-пікер значно гірші, ніж у пацієнтів з профілем дипер та нон-дипер. Оптимальними показниками для збереженої когнітивної функції є САТ в межах 130–140 мм рт.ст. та ДАТ 75–85 мм рт.ст. за рівня нічного зниження АТ на 8–10%. Тривала комбінована терапія іАПФ з антагоністами кальцію показала найвищий результат щодо збереження когнітивної функції.

Ключові слова: когнітивна функція, гіпертонічна хвороба, добовий профіль артеріального тиску, вплив різних груп антигіпертензивних препаратів.

Питання про зв'язок порушень когнітивних функцій, зокрема деменції різної етіології, з рівнем артеріального тиску (АТ) дискутується протягом багатьох років, але й дотепер не існує чітко доведеного клінічними дослідженнями уявлення про взаємозв'язок між рівнями АТ та станом когнітивної функції пацієнта, в той час як більшість довготривалих досліджень свідчать про підвищення АТ перед виникненням хвороби Альцгеймера або судинної деменції (СД) та інших порушень когнітивного статусу [1], у більшості перехресних досліджень і досліджень з меншим часом спостереження [2] був підтверджений взаємозв'язок між низьким АТ та деменцією або взагалі не було знайдено зв'язку рівня АТ та когнітивних порушень. Немає однозначних даних і щодо впливу антигіпертензивної терапії на когнітивну функцію, а дослідження з цього питання малочисельні та суперечливі. До середини 90-х років минулого сторіччя вчені були переконані, що саме гіпотонія є провідним чинником розвитку хвороби Альцгеймера, але потім було доведено, що максимальна частота захворювання спостерігалася у тих пацієнтів, які за 9–15 років до початку захворювання мали підвищений АТ. Так, існує пряма залежність між рівнем АТ в 50 років та станом вищих мозкових функцій в 70 років – чим нижчий АТ в 50, тим кращі вищі мозкові функції в 70 років [3]. Виявлено, що підвищення АТ на кожні 10 мм рт. ст. збільшує ризик помірних когнітивних порушень на 7%, тяжких когнітивних порушень – на 9%. Найбільший ризик виявлений у пацієнтів, що систематично не вживали антигіпертензивні засоби.

У зв'язку з тенденцією до збільшення тривалості життя та ураженням гіпертонічною хворобою (ГХ) усе більш молодих осіб соціальну, економічну та медичну значущість проблеми когнітивних порушень при артеріальній гіпертензії (АГ) важ-

ко недооцінити. Викликає цікавість проміжний стан, що виходить за рамки нормального старіння, але не досягає рівня деменції, отримав назву синдром помірних когнітивних порушень (СПКП). Значущість цього синдрому полягає в тому, що наявні зміни можуть регресувати або призупинятися їхнє прогресування, таким чином пацієнт залишається самостійною дієздатною одиницею суспільства. При відсутності корекції внутрішніх і зовнішніх факторів ризику СПКП може швидко трансформуватися в різного ступеня деменцію.

Термін «СПКП» був уперше застосований Reisberg наприкінці 80-х минулого сторіччя років для опису осіб, що за даними обстеження мали 3 бала за шкалою GDS (Global Deterioration Scale) або, за іншою класифікацією, 0,5 бала за Клінічною шкалою деменції – CDR (Clinical Dementia Rating Scale) [4]. Хоча обидві шкали, GDS та CDR, є корисними та широкоживаними для визначення осіб на різних ланках континууму тяжкості когнітивних порушень, вони не є специфічними; особи з GDS 3 або CDR 0,5 можуть відповідати критеріям СПКП, м'якої деменції або хвороби Альцгеймера.

Перші сучасні діагностичні критерії СПКП були запропоновані у 1999 р. американським неврологом R. Petersen. Пізніше ці критерії були переглянуті й опубліковані, сьогодні клініцисти керуються модифікованими діагностичними критеріями J. Touchon, R. Petersen (2004).

Хоча помірні когнітивні порушення не є таким тяжким соціально-економічним та емоційним навантаженням, як деменція, тим не менш наявність цих порушень суттєво знижує якість життя пацієнтів та оточуючих їх. Крім того, ризик розвитку деменції серед пацієнтів з СПКП достатньо великий і рівень трансформації складає до 10–15% на рік. Така трансформація суттєво впливає на соціально-економічне становище, оскільки значно збільшуються витрати на забезпечення особи з когнітивними порушеннями. Ці особи не дотримуються рекомендацій лікаря, що призводить до погіршення та ускладнень з боку супутньої патології; пацієнти часто травмуються та зазнають різного роду уражень у зв'язку з дезорієнтацією в просторі, часі, місці та подіях.

Ураховуючи сучасні досягнення науки та можливості лікувально-профілактичних закладів, велике діагностичне значення має добуве моніторування АТ (ДМАТ) у пацієнтів із ГХ для визначення добового профілю пацієнта. Добовий (циркадний) ритм АТ представляє інтерес у плані вивчення розвитку та прогресування ураження органів-мішеней та, як один з них, вплив на когнітивну функцію та мозок. Крім того, цікавим є вивчення особливостей добового профілю АТ у пацієнтів з ГХ та наявність різних факторів ризику. Відомо, що у пацієнтів з ГХ, у яких не відбувається нічного зниження систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ, перебіг хвороби менш сприятливий, супроводжується великою частотою і вираженістю

ураження органів-мішеней, більш високою частотою розвитку ускладнень ГХ [4, 5]. Так, за даними досліджень пацієнти, у яких наявне недостатнє зниження АТ в нічний час – денний індекс менше 10% – мають вдвічі більшу частоту розвитку судинних ускладнень та в них частіше виникає мозковий інсульт [6]. Також відомий факт наростання редукції зниження АТ у хворих з повторними мозковими подіями [7].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 131 пацієнта з ГХ II стадії та 38 пацієнтів без ГХ та супутньої патології, що може впливати на когнітивну функцію. Пацієнти обох груп є співставними за віковою, гендерною структурами та рівнем освіти. Використовували загальноклінічні, лабораторні, інструментальні методи обстеження. Для оцінювання когнітивної функції використовували тест малювання годинника, таблиці Шульте, шкалу MMSE та FAB, проби з літеральними та категоріальними асоціаціями.

Для встановлення діагнозу СПКП користувалися останньою редакцією критеріїв J. Touchon, R. Petersen:

1. Когнітивні порушення, за словами пацієнтів та/або їхнього близького оточення (бажано останнє).

2. Ознаки погіршення когнітивних здібностей порівняно з індивідуальною нормою, які відбулися останнім часом.

3. Об'єктивне свідчення когнітивних порушень, одержане за допомогою нейропсихологічних тестів (зниження результатів нейропсихологічних тестів не менше ніж на 1,5 стандартних відхилення від середньостатистичної вікової норми).

4. Немає порушень звичних для пацієнта форм повсякденної активності. У той самий час можуть бути труднощі в складних видах діяльності.

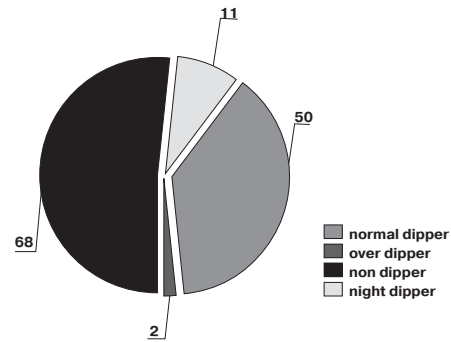
5. Деменція відсутня – результат короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) становить не менше 24 балів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

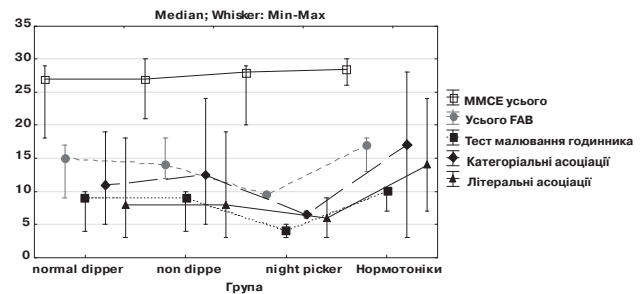
Серед пацієнтів з ГХ 50 осіб мали нормальний рівень зниження АТ вночі на рівні 10–20%, що складає 38,3% від загальної кількості пацієнтів, 2 пацієнти мали добовий профіль за типом овер-дипер з добовим індексом більше 20% (1,7%). Недостатній рівень нічного зниження АТ мали 68 пацієнтів – добовий профіль по типу нон-дипер (51,7% від загальної кількості). Та 11 пацієнтів з профілем найт-пікер – підвищення нічного АТ вище за денний, добовий індекс (ДІ) менше 0 (8,3%). Розподіл пацієнтів за групами представлений на мал. 1. Переважна більшість пацієнтів мали добовий профіль з недостатнім нічним зниженням АТ.

Виявлено, що пацієнти з недостатнім нічним зниженням АТ мають нижчі результати за шкалами та тестами для оцінювання когнітивної функції (мал. 2).

Визначено, що статистично значущі групи відмінні між собою за результатом тесту MMSE (Kruskal-Wallis test: $H(3, N=91)=19,38415; p=0,0002$); при множинному порівнянні результатів тесту MMSE серед підгруп з різними профілями добового АТ встановлено, що у групі night-picker ($p=0,059$), non-dipper ($p=0,0007$) та normal dipper ($p=0,005$) результати відмінні від показників контрольної групи (нормотоніки). Результати шкали FAB мають подібні результати – усі підгрупи хворих на ГХ з різним профілем АТ статистично значущі відмінні від контрольної групи. Під час проведення аналізу поліноміальної діаграми розсіяння показника виявлено, що у пацієнтів з ГХ взаємозв'язок когнітивної функції та показників добового моніторингу мають не лінійний характер, тому й не виявляються під час рутинного порівняльного статистичного оброблення між групами. Так, виявлена U-подібна залежність між середньодобовим САТ, ДІ та результатами тестів MMSE, FAB (мал. 3).



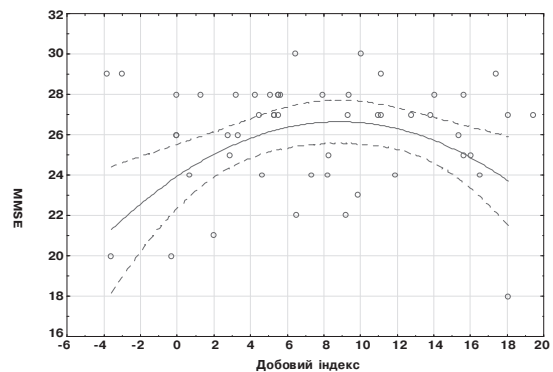
Мал. 1. Розподіл пацієнтів за добовим профілем АТ



Мал. 2. Медіана та min-max значення тестів та шкал у групах пацієнтів за типом добового профілю

Аналізуючи діаграму, можна зробити висновок, що найкращий діапазон АТ, в якому спостерігаються максимальні показники при тестуванні когнітивної функції, знаходяться в межах 130–140 мм рт.ст. САТ, середньодобовий ДАТ на рівні 75–85 мм рт.ст., а ДІ – 8–12%.

При проведенні кореляційного аналізу за допомогою кореляції між показниками скринінгових тестів та шкал та даними добового моніторингу АТ виявлено статистично значущу зворотну кореляцію між середньодобовим ДАТ, середнім АТ ($r=-0,41; p<0,05$) та субтестом повторення шкали MMSE ($r=-0,38; p<0,05$) у загальній когорті пацієнтів з ГХ. Також статистично значуща зворотна кореляція була виявлена між середнім АТ ($r=-0,39; p<0,05$) та субтестом «ускладнена реакція» вибору шкали FAB. У групі non-dipper виявлена значуща зворотна кореляція між середньодобовим ДАТ та субтестом повторення шкали MMSE ($r=-0,50; p<0,05$), також значуща зворотна кореляція у цій групі була виявлена між середньодобовим САТ ($r=-0,58; p<0,05$), ДІ ($r=-0,52; p<0,05$), середньодобовим пульсовим АТ ($r=-0,62; p<0,05$) та субтестом «концептуалізація» шкали FAB. ДІ по САТ значущо корелює з субтес-



Мал. 3. Діаграма розсіяння ДІ зниження АТ в нічний час та балів за результатом шкали MMSE

том «хапальний рефлекс» шкали FAB ($r=-0,52$; $p<0,05$). Таким чином, можна зробити висновок, що у першу чергу у пацієнтів з ГХ зі спотвореним добовим профілем АТ уражується нейродинамічна складова когнітивної функції – концептуалізація, повторення, реакція вибору. Крім того, взаємозв'язок когнітивної функції та показників добового моніторингу АТ найчастіше мають U-подібну залежність, де максимальні показники когнітивної функції знаходяться на рівні оптимальних рекомендованих цифр АТ, що становить 130–139 мм рт.ст. для САТ та 75–85 мм рт.ст. для ДАТ і ДІ у межах 10%.

Ймовірно, в основі цих порушень та явищ лежить порушення гемодинаміки та трофіки мозку, особливо в нічний час, що супроводжується зниженням мозкового кровотоку.

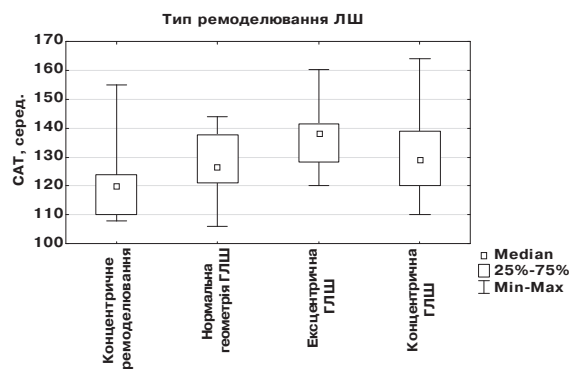
При порівнянні показників ехокардіограми виявлено, що серед чоловіків з ГХ концентричну гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) мали 61,5% пацієнтів, ексцентричну ГЛШ – 17,6%, концентричне ремоделювання – 12,1% та нормальну геометрію ЛШ – 8,8%. Серед жінок розподіл відносних величин типів геометрії ЛШ був наступний: концентрична ГЛШ – у 62,5% пацієнок, ексцентрична гіпертрофія ЛШ – у 25%, концентричне ремоделювання – у 8,3% та нормальна геометрія ЛШ – у 4,2%. Таким чином, у жінок з ГХ значно частіше спостерігалось порушення геометрії ЛШ, переважно за рахунок ексцентричної гіпертрофії, в той час як доля хворих з концентричною ГЛШ серед чоловіків та жінок практично однакова, як і доля концентричного ремоделювання. Концентричну ГЛШ, яку найбільш часто асоціюють з серцево-судинними подіями, частіше виявляли в групі хворих з нормальним ДІ (58,8%), у пацієнтів non-dipper – 53,3%, а у night-picker – практично на 30% більше частота концентричної ГЛШ – 80%. Оптимальні для когнітивної функції цифри середньодобового значення ДАТ спостерігали у групі пацієнтів з нормальною геометрією ЛШ та з концентричною ГЛШ. Пацієнти з концентричним ремоделюванням ЛШ та з ексцентричною ГЛШ виходять за межі оптимального «вікна» ДАТ для когнітивної функції.

Так, оптимальні для когнітивної функції цифри середньодобового значення ДАТ спостерігаються у групі пацієнтів з нормальною геометрією ЛШ та з концентричною ГЛШ. Пацієнти з концентричним ремоделюванням ЛШ та з ексцентричною ГЛШ виходять за межі оптимального «вікна» ДАТ для когнітивної функції.

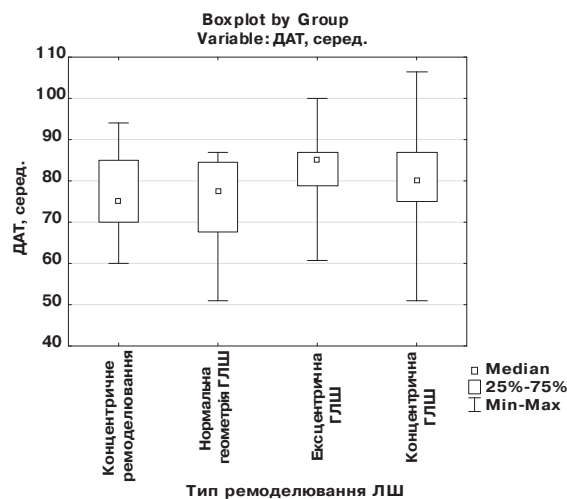
Отже, можна зробити висновок, що концентрична ГЛШ є переважачим типом ремоделювання міокарда у хворих на ГХ, при цьому найбільша частка даного типу геометрії ЛШ притаманна пацієнтам з добовим профілем АТ за даними ДМАТ night-picker. Найбільша доля нормальної геометрії ЛШ спостерігається у групі з нормальним профілем добового тиску. У групі пацієнтів з добовим профілем АТ за типом non-dipper, порівняно з normal dipper, зменшення доли нормальної геометрії ЛШ відбувається за рахунок ексцентричної гіпертрофії (30% та 11,8% відповідно).

Вищі показники когнітивної функції за результатами нейропсихологічних тестів та шкал опосередковано асоційовані з нормальною геометрією ЛШ та концентричною ГЛШ, в той час як пацієнти з ексцентричною ГЛШ та концентричним ремоделюванням мають нижчі результати скринінгових тестів та шкал (мал. 4, 5).

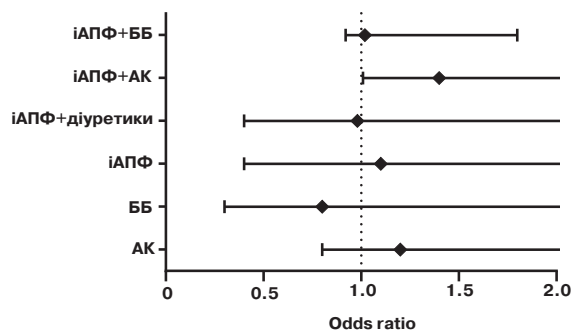
Виявлено, що статистично значущі вищі результати за шкалою MMSE та FAB спостерігали у пацієнтів, які використовували комбінацію інгібіторів АПФ (ІАПФ) та антагоністів кальцію (АК) у порівнянні з групами монотерапії бета-блокаторами ($p<0,05$) та комбінації бета-блокатор плюс ІАПФ ($p=0,02$). У той самий час, спостерігалася тенденція до покращання показників (мал. 6) за наведеними шкалами у групах монотерапії іАПФ ($p=0,15$), АК ($p=0,14$) та при застосуванні комбінації препаратів бета-блокатор та іАПФ ($p=0,20$). Щодо результатів тесту на нейродинамічну складо-



Мал. 4. Характеристики середньодобового САТ у групах пацієнтів з різним типом геометрії ЛШ



Мал. 5. Характеристики середньодобового ДАТ у групах пацієнтів з різним типом геометрії ЛШ



Мал. 6. Відношення шансів виникнення СПКП при різних схемах антигіпертензивного лікування пацієнтів з ГХ

ву – таблиці Шульте, то найшвидший час виконання тесту спостерігався в групі, яку лікували комбінацією іАПФ та АК (40,1 с), а також дещо швидші показники порівняно із середнім значенням у групі монотерапії іАПФ та АК – 43,1 с та 42,3 с відповідно. При цьому комбінація препаратів бета-блокатор плюс іАПФ, на відміну від результатів MMSE та FAB, не показала покращання у виконанні тесту. Статистично значущі бета-блокатори при монотерапії погіршували результати тесту за таблицями Шульте у порівнянні з комбінацією іАПФ плюс АК ($p<0,05$).

Виявлено, що комбінація іАПФ з діуретиком асоційована з нижчим результуючим показником за шкалою MMSE порівняно з монотерапією іАПФ, але варіабельність показника в групі наведеної комбінованої терапії значно більша за варіабельність монотерапії: 25,53 – 28,7 та 26,12 – 28,28 відповідно. Припускаємо, що гірший результат асоційований саме з додаванням діуретика, але ефект діуретика не є односпрямованим і в певних осіб в комбінації з іАПФ може призводити до вищого результату MMSE, ніж монотерапія іАПФ. Оцінити когнітивну функцію при монотерапії діуретиками не є можливим, оскільки відсутня вибірка з такою схемою антигіпертензивного лікування. Однак вплив іАПФ в комбінації з діуретиком на шкалу FAB та тест малювання годинника є незначним.

Таким чином, у пацієнтів з ГХ існує U-подібна залежність між середніми значеннями середньодобових САТ та ДАТ, ДІ та результатами скринінгових тестів та шкал для діагностики когнітивних порушень, при цьому максимальний когнітивний результат у хворих на ГХ спостерігався при середніх значеннях САТ в межах 130–140 мм рт.ст. та ДАТ 75–85 мм рт.ст. при рівні нічного зниження АТ на 8–10%.

Найчастішим типом ремоделювання ЛШ у хворих на ГХ є концентрична ГЛШ з абсолютним переважанням у групі з до-

бовим профілем night-picker (80%), що асоціюється з відсутністю варіантів нормальної геометрії ЛШ в даній групі, в той час як у пацієнтів з профілем non-dipper вона зустрічається у 6,7%, а у пацієнтів з адекватним зниженням АТ в нічний час – у 17,6%, при цьому у жінок з ГХ значно частіше спостерігалось порушення геометрії ЛШ, переважно за рахунок ексцентричної гіпертрофії незалежно від добового профілю АТ.

ВИСНОВКИ

Тривале (більше одного року) лікування комбінацією антигіпертензивних препаратів груп іАПФ та дигідропіридиноних антагоністів кальцію забезпечує збереження когнітивної функції на рівні контрольної групи та характеризується вищими результатами всіх нейропсихологічних тестів та шкал (100,2%; $p=0,02$) у порівнянні з монотерапією антагоністами кальцію (96,8%), іАПФ (96,0%), комбінацією іАПФ і діуретиків (93,3%), бета-блокаторів та іАПФ (89,5%), монотерапією бета-блокаторами (88,2%). При цьому остання має найгірший ефект щодо збереження когнітивної функції, що проявляється негативним впливом переважно на пам'ять, увагу за шкалою MMSE, зниженням швидкості виконання завдань за таблицями Шульте.

Взаимосвязь когнитивной функции и структурно-функциональных изменений миокарда у больных с гипертонической болезнью под влиянием разных групп антигипертензивных препаратов В.В. Таранчук, О.Н. Пленова

В статье приведена взаимосвязь когнитивных функций и структурно-функциональных изменений миокарда у больных с гипертонической болезнью под влиянием различных групп антигипертензивных препаратов. Нами обнаружено, что недостаточное снижение артериального давления (АД) в ночное время приводит к снижению когнитивных функций по основным тестам и шкалам. Показатели когнитивных функций пациентов с суточным профилем по типу найт-пикер значительно хуже, чем у пациентов с профилем диппер и нон-диппер. Так, оптимальным уровнем для сохраненной когнитивной функции является САД в пределах 130–140 мм рт.ст. и ДАД 75–85 мм рт.ст. при уровне ночного снижения АД на 8–12%. Длительная комбинированная терапия иАПФ с антагонистами кальция показала высокий результат по сохранению когнитивной функции.

Ключевые слова: когнитивная функция, гипертоническая болезнь, суточный профиль артериального давления, влияние различных групп антигипертензивных препаратов.

The relationship of cognitive function and structural and functional changes in the myocardium in patients with essential hypertension under the influence of different groups of antihypertensive drugs V.V. Taranchuk, O.N. Plenova

The article shows the relationship of cognitive function to functional and structural changes of the myocardium in hypertensive patients under the influence of different groups of antihypertensive drugs. We found that the lack of blood pressure reduction at night leads to a decrease in cognitive function on the basic tests and scales. Indicators of cognitive functions in patients with circadian profile of the type of night-picker is significantly worse than in patients with a dipper and nondipper profile. Thus, the optimal levels for the preservation of cognitive function is the SBP between 130–140 mmHg and 75–85 mmHg at DBP level nocturnal BP reduction of 8–12%. Long-term combination therapy with ACE inhibitors, calcium antagonists have shown good results on preservation of cognitive function.

Key words: cognitive function, hypertension, circadian blood pressure profile, the influence of different groups of antihypertensive drugs.

Сведения об авторах

Таранчук Валентин Валентинович – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г. Шевченко, 13; тел.: (093) 76-23-077

Пленова Ольга Николаевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г. Шевченко, 13; тел.: (063) 258-58-43

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study / Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P. et al. // *BMJ*. – June 16. – 2001. – Vol. 322 (7300). – P. 1447–51.
2. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6 year follow up study / Qiu C, von Strauss E, Fastbom J. et al. // *Arch Neurol*. – February. – 2003. – Vol. 60 (2). – P. 223–8.
3. Медведев А.В. Сосудистая деменция / А.В. Медведев // *Российский медицинский журнал*. – 1998. – № 1 (4). – С. 23–35.
4. Суточный ритм артериального давления и состояние органов-мишеней у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни /

- Зулвьян П.А., Ощепкова Е.В., Буниатян М.С. и др. // *Терапевтический архив*. – 2001. – № 2. – С. 33–38.
5. Sacciatore F. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population / F. Sacciatore, P. Abete, N. Ferrara // *J. of Hypertension*. – 2002. – Vol. 15. – P. 135–142.
6. Петрова М.М. Когнитивные нару-

- шения у больных артериальной гипертонией / М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, О.В. Еремина. – Красноярск, 2007. – С. 18–26.
7. Шевченко О.П. Больной с артериальной гипертонией, перенесший инсульт / О.П. Шевченко, Е.А. Праскурничий. – М., 2006. – С. 13–19, 24–29.

Статья поступила в редакцию 19.11.2014