

Оптимизация лечения пациентов с гипертонической болезнью

О.Н. Ковалева

Харьковский национальный медицинский университет

Цель исследования: оценка влияния фиксированной комбинации ноотропного препарата Олатропил® на нейровегетативные, психоэмоциональные нарушения, снижение когнитивной функции, циркадный ритм артериального давления (АД) у больных гипертонической болезнью (ГБ) на фоне антигипертензивной терапии.

Материалы и методы. Было проведено восьминедельное открытое контролируемое исследование 55 больных ГБ, которые были разделены на две группы. Основная группа (n=27) состояла из 11 мужчин и 16 женщин. В группу сравнения (n=28) вошли 10 мужчин и 18 женщин. Больные обеих групп получали однотипные схемы антигипертензивной терапии с включением ингибиторов АПФ, антагонистов рецептора А II, блокаторов кальциевых каналов. Пациентам основной группы дополнительно назначали Олатропил® 3 капсулы в сутки, пациентам группы сравнения – пирарцетам 400 мг 2 раза в сутки. Для оценки эффективности ноотропных препаратов всем пациентам проведено нейропсихологическое тестирование с помощью опросников. У 17 больных основной группы в динамике лечения изучены характеристики циркадного ритма АД на основании его суточного мониторирования (СМАД).

Результаты. В результате лечения препаратами Олатропил® и пирарцетам у больных ГБ на фоне антигипертензивной терапии отмечалось достоверное уменьшение вегетативных нарушений, более выраженное в основной группе. В динамике терапии препаратом Олатропил® достоверно снизилось количество психосоматических жалоб, в группе сравнения различия недостоверны. Дополнительное назначение препарата Олатропил® достоверно уменьшало количество больных с клинически выраженной тревогой/депрессией, увеличивало количество больных с низким уровнем тревожности, улучшало показатели характеристик памяти, которые достигали нормативного порога. В основной группе после проведенного восьминедельного наблюдения установлено достоверное повышение показателей, отражающих психологические компоненты качества жизни. На основании СМАД установлено, что после проведенного курса терапии препаратом Олатропил® восстановился физиологический суточный ритм АД у 75% больных, уменьшилось количество больных с неблагоприятными типами изменения АД в ночное время.

Заключение. Комбинация ноотропного препарата с антигипертензивной терапией оказывает у пациентов с гипертонической болезнью благоприятные эффекты: нормализует вегетативный статус, уменьшает количество психосоматических жалоб, улучшает когнитивные функции, психологические компоненты качества жизни, снижает патологические типы ночного профиля артериального давления.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, психоэмоциональный статус, когнитивная функция, ноотропная терапия, Олатропил®.

Гипертоническая болезнь (ГБ) характеризуется значительной распространенностью, особенно среди лиц пожилого возраста. Ведущими органами-мишенями высокого артериального давления (АД) являются сердце, почки, орган зре-

ния, головной мозг. Магнитно-резонансное исследование, выполненное больным артериальной гипертензией (АГ), показало, что скрытые цереброваскулярные очаги встречаются даже чаще (44%) чем субклиническое поражение сердца (21%) и почек (26%) и нередко обнаруживаются при отсутствии признаков поражения других органов [1]. Церебральные осложнения АГ, как основного гемодинамического признака ГБ, в соответствии с международными рекомендациями рассматриваются как существенные и весомые критерии дополнительного сердечно-сосудистого риска.

Практическому врачу необходимо иметь представление об основных проявлениях дисфункции головного мозга, которые развиваются в результате высокого АД, поскольку АГ часто приводит к инвалидности больных и сердечно-сосудистой смертности. Пациенты с ГБ не в состоянии проводить дифференциацию своих симптомов и прежде всего обращаются к врачу поликлинического звена – терапевту, семейному врачу, который наблюдает их определенное, как правило, длительное время, имеет возможность констатировать изменения состояния здоровья в процессе заболевания, появление новых симптомов. Поэтому врач должен владеть знаниями и практическими навыками для установления вариантов течения болезни, возникновения осложнений. Именно выявление на начальных стадиях заболевания и динамического наблюдения за больными широкого спектра разнообразных осложнений и их своевременная коррекция являются залогом предупреждения поражения органов-мишеней, замедления прогрессирования их повреждения и даже восстановления утраченных функций. Учитывая угрожающие последствия влияния АГ на структуру и циркуляцию головного мозга, врачи должны отличать симптоматику этих нарушений и уметь оценивать их прогностическую значимость.

На основании эпидемиологических и клинических наблюдений установлено, что АГ приводит к развитию когнитивных нарушений и сосудистой деменции. Когнитивные (лат. *cognitio* – познание) функции – это высшие функции мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Для установления когнитивных нарушений существуют нейропсихологические тесты, которые в связи с простотой применения и интерпретации полученных данных, доступны для врачей общей практики.

Деменция – результат церебральных инфарктов в результате сосудистого заболевания, включая цереброваскулярные нарушения, обусловленные АГ (МКБ-10). Деменция представляет значительную медико-социальную проблему. Во всем мире насчитывается приблизительно 47,5 млн пациентов с такой патологией, ежегодно диагностируется 7,7 млн новых случаев. Известны угрожающие прогнозы в отношении динамики цереброваскулярной патологии. Предполагают, что к 2030 году вдвое возрастет количество людей с деменцией, а в 2050 году таких больных будет насчитываться 135,5 млн, что обусловлено увеличением продолжительности жизни населения и количеством больных с неконтролируемой АГ [2].

Связь между АД и состоянием когнитивной функции была продемонстрирована рядом эпидемиологических исследо-

ваний, среди которых следует отметить Фремингемское исследование (Framingham Heart Study). При наблюдении 1702 лиц в течение 12–14 лет было установлено когнитивную дисфункцию, которая ассоциировалась с уровнем систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) [3]. В исследовании, проведенном на популяции Южно-Западного региона (3735 лиц), показана статистическая связь между уровнем САД у пациентов среднего возраста и когнитивными нарушениями. При этом выявлено, что повышение АД на каждые 10 мм рт.ст. приводило к ухудшению познавательных способностей на 7–16% независимо от наличия субклинического атеросклероза, коронарной болезни сердца, инсульта в анамнезе [4].

В исследовании Whitehall у 6 тыс. больных АГ с коморбидной патологией и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний изучали когнитивные функции с учетом гендерных особенностей. Исследование выявило наличие статистически достоверной обратной связи между САД, ДАД и показателями когнитивных функций без влияния уровня образования, курения, сопутствующего сахарного диабета. Эта зависимость четко прослеживалась у женщин при выполнении нейропсихологических тестов, предусматривающих анализ информации, выявления сходства, отличий, мотивации, произвольного внимания [5].

Был проведен анализ электронных ресурсов MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, которые включали длительные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, констатирующие разные варианты взаимосвязи между высоким АД и ментальной функцией. Некоторые исследования не выявили такой зависимости или наличие J- и U-подобной ассоциации. Вместе с тем, большинство результатов демонстрируют негативное влияние повышенного АД на когнитивные функции [6].

Важными факторами, которые оказывают воздействие на структурные элементы головного мозга и его микроциркуляцию, наряду с АГ являются возрастные инволютивные изменения. Этот вывод был сделан в процессе Фремингемского исследования 1695 пациентов в возрасте 55–88 лет в течение 15 лет, у которых изучали динамику слуховой и зрительной памяти с помощью нейропсихологических тестов [7].

Исследованием, которое было выполнено в Швеции на протяжении 20 лет с включением 999 пациентов с АГ, было доказано, что высокий уровень ДАД и среднесуточного АД в 50 лет являются факторами риска когнитивных нарушений в 70 лет [8].

Вместе с тем, существует предположение, что не только АГ, но и низкий уровень АД негативно влияют на умственные способности пациентов пожилого возраста. Так, в когортном исследовании с участием лиц (средний возраст – 79 лет), получавших антигипертензивную терапию, установлена ассоциация между низким САД днем (менее 128 мм рт.ст.) и прогрессированием когнитивных нарушений. Однако такая связь не была зафиксирована у лиц с низким САД без антигипертензивной терапии [9]. Результаты исследования 1115 лиц старше 85 лет показали значительные нарушения когнитивной функции у больных с уровнем АД выше 165 мм рт.ст. или ниже 125 мм рт.ст. по сравнению с лицами, у которых уровень давления был в диапазоне 126 и 139 мм рт.ст. [10].

Таким образом, когнитивная дисфункция – это частый спутник АГ во всех возрастных группах, но преобладает среди людей пожилого и старческого возраста. Этот факт можно объяснить тем, что с возрастом увеличивается частота повышенного АД вследствие ремоделирования сосудов, представляющих потенциальный механизм развития когнитивной дисфункции. Доказано, что жесткость сосудов и уровень АД играют большую роль в ухудшении познавательных способностей у больных ГБ [11]. Снижение памяти у лиц пожилого возраста ассоциируется с жесткостью аорты в результате недостаточной церебральной микроциркуляции, повреждения ткани мозга, усугубляющихся на фоне эпизодов гипотензии [12, 13].

Cooper L.L. и Mitchell G.F. считают, что жесткость сосудов представляет более существенный предиктор когнитивных нарушений, чем уровень АД, и именно сосуды должны стать мишенью медикаментозного вмешательства у больных ГБ для предупреждения когнитивных нарушений [14].

Механизмы, которые лежат в основе развития когнитивных нарушений и деменции при АГ – комплексные, разноплановые, от субклеточного до макроструктурного уровня. По мнению большинства исследователей, АГ рассматривается как значительный фактор специфического поражения сосудов головного мозга, способствует акселерации атеросклероза, вызывает апоптоз и некроз нейронов, что приводит к дегенерации белого вещества мозга, возникновению церебральных микрогеморрагий, лакунарных инфарктов, увеличению периваскулярного пространства, подтвержденных при магнитно-резонансном (МРТ) и морфологическом исследованиях [15–17].

Следовательно, избрав точкой приложения медикаментозного вмешательства повышенное АД, можно предотвратить или замедлить церебральные осложнения АГ.

Проведенные рандомизированные исследования, изучавшие влияние антигипертензивной терапии в целом и конкретного препарата на состояние когнитивной функции у больных АГ, малочисленны и неоднозначны. Так, в двойное слепое плацебо-контролируемое исследование HYVEMOG вошли больные АГ старше 80 лет, у которых изучали когнитивные функции и регистрировали случаи деменции в динамике антигипертензивной терапии. Однако продолжительность наблюдения была недостаточной, мета-анализ показал небольшое преимущество такой лечебной тактики [18].

В соответствии с обзором электронного кокреновского ресурса, в исследованиях, которые включали 15 936 больных АГ (средний возраст – 75,4 года, уровень АД – 171/86 мм рт.ст.), не найдено подтверждения, что снижение АД в пожилом возрасте предупреждает развитие деменции или ухудшение когнитивных функций у больных без анамнеза цереброваскулярных заболеваний [19]. Вместе с тем, в исследовании Syst-Eur получены доказательства снижения частоты когнитивных нарушений, обусловленных инсультом у больных, получавших антигипертензивную терапию. Тем не менее, исследователи предлагают подтвердить полученные результаты проведением более масштабных исследований [20].

Обнадеживающие результаты получены в субисследовании PROGRESS, согласно которому путем снижения АД возможно влиять на морфологические изменения головного мозга, выявляемые прижизненно при МРТ в виде гиперинтенсивных фокусов в белом веществе, ассоциированных с повышенным риском инсульта, когнитивных нарушений, деменцией [21].

Статья Соса А. (2016) в своем названии содержит вопрос: может ли лечение АГ у лиц среднего возраста предупредить развитие деменции у пожилых? Судя по содержанию статьи, ответ на этот вопрос утвердительный, однако необходимы дальнейшие наблюдения [22]. В ряде публикаций подчеркивается, что несмотря на важное значение антигипертензивной терапии для профилактики когнитивных нарушений у больных АГ, окончательно не решены вопросы в отношении лечебной тактики у данной категории лиц, особенно учитывая пожилой и старческий возраст, поиск достижения оптимального уровня АД, способного адекватно обеспечивать перфузию головного мозга [23, 24].

В практической деятельности необходимо уделять внимание клиническим проявлениям ГБ, выступающих в качестве детерминант, провоцирующих когнитивные нарушения. К таким факторам риска относятся:

- неконтролируемая АГ с эпизодами гипертензивных кризов, за данными холтеровского мониторинга – значительная вариабельность АД;
- неадекватная антигипертензивная терапия с медикаментозной ортостатической гипотензией;

– большое пульсовое давление у пациентов с окклюзией сонных и магистральных артерий головы [25].

Разработаны требования к антигипертензивной терапии с целью предупреждения когнитивной дисфункции:

- эффективный контроль повышенного АД, что обеспечивается постоянным приемом препарата(ов) пролонгированного действия для исключения гипертензивных кризов;
- улучшение суточного профиля АД – отсутствие ортостатической гипотензии, особенно в ночные часы у лиц пожилого возраста;
- уменьшение утреннего подъема АД.

Эти требования правомочны, потому что нарушения циркадного ритма АД у больных ГБ является чувствительным прогностическим маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, в том числе смертности от инсульта. Чрезмерное повышение АД в утренние часы представляет индикатор риска цереброваскулярной и сердечно-сосудистой смертности [26].

Следует обратить внимание, что в обсервационных исследованиях недостаточно освещены возможности моно- и комбинированной антигипертензивной терапии воздействовать на патогенетические звенья церебральных осложнений АГ [27]. Одним из патогенетических феноменов, который осуществляет агрессивную роль при АГ в процессе старения, является оксидативный стресс, повреждающий специфические генные промоуторы, постмитотические клетки нейронов [28]. Последствия такого эпигенетического механизма проявляются репрессивным состоянием транскрипции и синаптической регуляцией [29].

В коре головного мозга человека при старении снижается экспрессия генов, которые отвечают за нейрональную синаптическую пластичность – способность нейронов к адаптации в условиях повреждающих внешних факторов [30]. Возрастные изменения сопровождаются повреждением митохондриальных мембран, потерей клеточной интеграции и ухудшением нейрональных функций в результате экспрессии митохондриальных генов, что было доказано в эксперименте на животных [31].

Вполне логично, что превентивная стратегия когнитивных нарушений у больных ГБ не может ограничиваться лишь контролем характеристик повышенного АД, назначением препаратов с гиполлипидемическими, антикоагулянтными и антитромбоцитарными эффектами. Она должна быть направлена на восстановление метаболических и окислительных процессов в нервных клетках, улучшение микроциркуляции в ткани головного мозга, нормализацию синаптической проводимости.

Фармакологическая коррекция когнитивных нарушений базируется на патогенетических принципах с учетом роли нейрометаболитов (гамма-аминомасляная кислота – ГАМК, серотонин, дофамин) в центральной регуляции кровообращения, обеспечения нервных и энергетических процессов. Установлено, что инволютивные возрастные изменения способны вызвать дефицит нейротрансмиттерных систем, прежде всего ГАМК-эргической, что проявляется как снижением синаптической концентрации, так и количеством постсинаптических ГАМК-рецепторов [32].

Определено значение ГАМК в патогенезе заболеваний, для которых характерны выраженные когнитивные нарушения. Эти научные факты содействовали теоретическому обоснованию для создания ноотропных препаратов с целенаправленными церебропротективными эффектами, а именно: нормализация биоэнергетических процессов, восстановление регионарного кровообеспечения головного мозга, улучшение памяти, внимания и мыслительной деятельности. К таким препаратам относятся Олатропил® (в состав которого входят аминалон (125 мг) и пирацетам (250 мг)).

Таким образом, ГБ имеет мультидисциплинарную направленность с вовлечением в патологический процесс различных систем и органов. Поражение головного мозга характеризуется как функциональными, так и органическими проявлениями по мере старения пациента, поэтому в клинической практике церебральные проявления АГ диктуют необходимость фармакологической коррекции и дополнительных назначений к антигипертензивной терапии препаратов специфического действия с нейропротективными свойствами.

Цель исследования: оценка влияния комбинированного ноотропного препарата Олатропил® на нейровегетативные, психоэмоциональные и когнитивные нарушения, суточный профиль АД у пациентов с ГБ на фоне антигипертензивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено восьминедельное открытое контролируемое исследование, в котором приняли участие 55 больных ГБ II и III стадии. Пациенты были разделены на две группы. В основную группу (n=27) вошли 11 мужчин и 16 женщин, средний возраст которых составил 57,2 года, продолжительность заболевания – от 7 до 16 лет. В группу сравнения (n=28) вошли 10 мужчин и 18 женщин, средний возраст которых составил 56,8 года, продолжительность заболевания – от 6 до 18 лет.

Верификацию диагноза проводили на основании клинического, лабораторного и инструментального обследования с использованием критериев, рекомендованных Европейским обществом АГ и Украинским обществом кардиологов. По характеристикам демографических, клинических и гемодинамических параметров больные двух групп достоверно не отличались. У всех обследованных невропатологом установлен диагноз дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). В основной группе ДЭП I–II стадии на фоне АГ выявлена у 14 больных, ДЭП II–III стадии гипертензивного и атеросклеротического генеза – у 13 больных. В группе сравнения гипертензивная ДЭП I–II стадии выявлена у 14 больных, ДЭП смешанного генеза II–III стадии – у 14 больных.

Пациенты обеих групп получали однотипные схемы антигипертензивной терапии с включением ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, антагонистов кальция. Пациентам основной группы дополнительно назначали Олатропил® по 3 капсулы в сутки на протяжении 8 нед. Больные группы сравнения на фоне базисной терапии получали монотерапию пирацетамом 400 мг 2 раза в сутки.

Для определения психокоррекционных мишеней у больных до и после лечения были проанализированы клинические проявления заболевания и проведено нейропсихологическое обследование. С целью оценивания нейровегетативного состояния был использован опросник для выявления признаков вегетативных нарушений (А.М. Вейн).

Диагностику психосоматических нарушений, тревоги, депрессии проводили с помощью следующих методик:

- анкета психосоматической ориентации;
- госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS);
- тест Спилберга.

Для анализа когнитивных функций использовали методики оценивания зрительной памяти на числа, образы, «исключение понятий». Оценку качества жизни исследуемых пациентов проводили на основании анкетирования в соответствии с опросником SF-36 (The Short Form). Суточный профиль АД изучали на основании мониторингования его с помощью аппарата ТМ 2421 (фирма А&D Япония). Анализ результатов исследования и лечения был проведен с использованием методов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с результатами опроса больных установлено, что как в основной, так и в группе сравнения имеются вегетативные нарушения у 100% лиц, при этом общая сумма баллов составила соответственно $37,37 \pm 1,6$ и $41,0 \pm 2,3$ балла (рис. 1). По данным опросника А.М. Вейна, сумма баллов свыше 15 рассматривается как высокая вероятность вегетативной дисфункции. Наиболее частыми жалобами больных были: приступообразная головная боль, поверхностный неглубокий сон с частыми пробуждениями, чувство усталости, снижение работоспособности, быстрая утомляемость, онемение конечностей.

После проведенного лечения в обеих группах констатировали достоверное уменьшение вегетативных нарушений, более выраженное в группе больных, получавших Олатропил®. Так, в основной группе сумма баллов снизилась до $17,19 \pm 1,7$ балла ($p < 0,01$), в группе сравнения – до $25,85 \pm 1,9$ балла ($p < 0,05$).

При опросе больных, согласно анкеты психосоматической ориентации, пациенты обеих групп отмечали такие жалобы: угнетенное настроение, чувство безнадежности, плохой сон, переживания и другие. В группах обследованных отмечено более 6 утвердительных ответов на опросник, в основной группе – $9,32 \pm 0,15$, в группе сравнения – $7,75 \pm 0,12$ (рис. 2).

Выявлено, что после проведенного лечения у больных обеих групп уменьшилось количество утвердительных ответов психосоматической направленности. В основной группе суммированный показатель после лечения достоверно снизился до $4,61 \pm 0,52$ ($p < 0,05$), в то время как в группе больных, получавших пираретам, достоверных различий не установлено – $7,71 \pm 0,32$ ($p > 0,05$).

Для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги была использована шкала HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale), которая разработана и внедрена A.S. Zigmond, R.P. Snaith в 1983 году и представляет собой опросник, доступный в общей медицинской практике. Простота применения и обработки данных делает доступным этот тест для семейных врачей, терапевтов, кардиологов. Каждому вопросу теста соответствует вариант ответа, отражающий степень выраженности симптоматики.

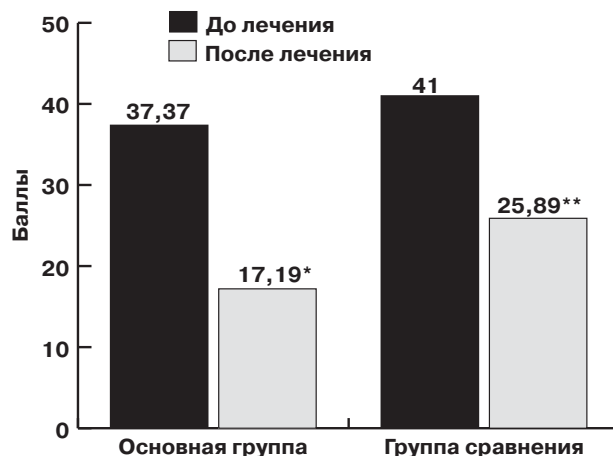
После обработки показателей можно интерпретировать 3 градации значений:

- норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);
- субклинически выраженная тревога/депрессия;
- клинически выраженная тревога/депрессия.

При анализе результатов опроса больных по шкале HADS установлено, что в основной группе количество лиц без симптомов тревоги и депрессии составило 22,22%, в контрольной группе – 17,86%. Субклинически выраженная тревога/депрессия выявлена в основной группе в 62,97% случаев, в группе сравнения – в 64,29% случаев, клинически выраженная тревога/депрессия – в 14,81% и 17,86% соответственно (рис. 3).

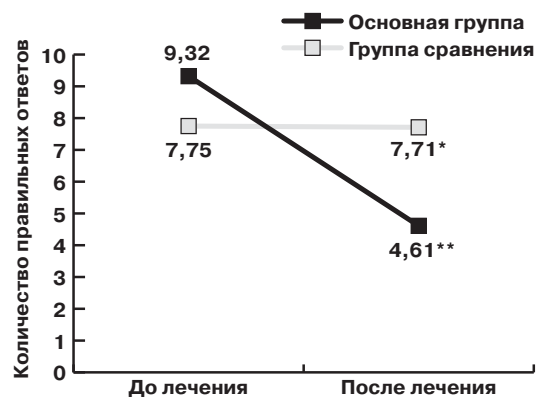
После дополнительного назначения к антигипертензивной терапии Олатропила® количество больных с клинически выраженной тревогой/депрессией достоверно уменьшилось, то есть отмечается достоверное увеличение количество больных с отсутствием признаков тревоги/депрессии. В группе сравнения существенной динамики перераспределения лиц с симптоматикой тревоги/депрессии после лечения пираретамом не выявлено.

Для оценки тревожности у обследованных использовали тест Спилберга (State-Trait Anxiety Inventory, STAI). Тест Спилберга включает высказывания, позволяющие определять реактивную (ситуативную) и личностную тревожность. В соответствии с методикой, уровень тревожности до 30 баллов рассматривали как низкий, от 30 до 45 баллов – умеренный, от 46 баллов и выше – высокий. Установлено, что в ос-



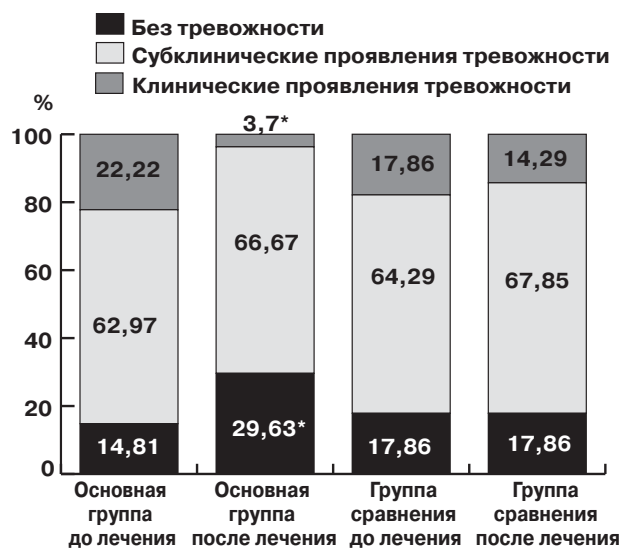
Примечание: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,05$.

Рис. 1. Частота вегетативной дисфункции у обследованных лиц в динамике лечения по А.М. Вейну, общая сумма баллов



Примечание: * – $p < 0,05$, ** $p > 0,05$.

Рис. 2. Психосоматические жалобы обследованных больных в динамике лечения по шкале самооценки тревоги (О.С. Чабан), количество утвердительных ответов



Примечание: * – $p < 0,05$.

Рис. 3. Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по результатам анкетирования шкалы HADS до и после лечения, %

новой группе низкий уровень ситуативной тревожности отмечен у 15% больных, умеренный уровень – у 70% и высокий уровень – у 15% больных (рис. 4).

В этой же группе выявлено преобладание низкого и умеренного уровней тревожности, у 4 больных – высокий уровень тревожности. После лечения Олатропиллом® в группе больных с ситуативной тревожностью произошло достоверное увеличение подгруппы больных с низким уровнем тревожности до 33%, отмечена тенденция к уменьшению количества больных с умеренным уровнем тревожности, в подгруппе с высоким уровнем тревожности остался 1 больной по сравнению с 4 больными до лечения Олатропиллом®.

В группе сравнения низкий уровень ситуативной тревожности зарегистрирован у 18% больных, умеренный – у 68% и высокий – у 14% больных (рис. 5). После лечения парацетамом отмечается тенденция к недостоверному увеличению лиц с категориями тревожности: низкий и умеренный уровень. Различия в изменении количества больных в подгруппе несущественны – 4 пациента до лечения и 3 – после лечения.

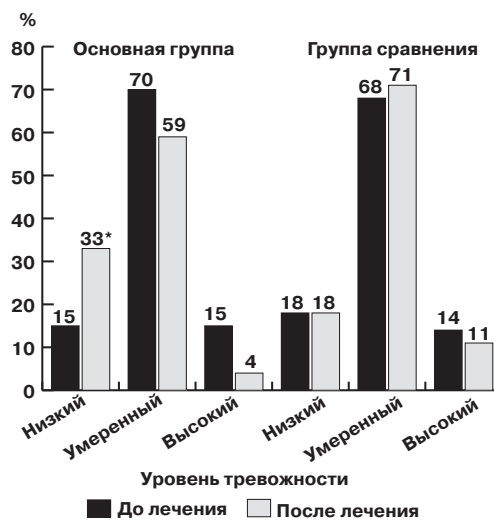
При характеристике групп по показателям личностной тревожности в динамике лечения установлена аналогичная тенденция – смещение шкалы тревожности к низкому уровню и уменьшение высокого уровня тревожности, однако эти различия оказались недостоверны (рис. 5).

Таким образом, при сравнении изучаемых показателей в основной группе установлено, что при лечении Олатропиллом® достоверно увеличивается количество больных с низким уровнем тревожности, отмечалась тенденция к уменьшению больных с высоким уровнем тревожности, что характерно для ситуативной формы тревожности. В группе больных, получавших парацетам, не выявлено существенных различий в изменении уровня ситуативной тревожности после лечения. Проведенная терапия ноотропными препаратами не оказала влияние на уровень личностной тревожности.

Одним из критериев когнитивной функции является память, то есть способность запоминать, хранить и воспроизводить полученную информацию. Оценка состояния данного показателя когнитивных функций возможна на основании субъективных характеристик. При этом наибольшее значение имеют активные жалобы больного, которые высказываются самостоятельно, а именно – снижение памяти по сравнению с предыдущим периодом времени. В качестве объективных методик оценки памяти в процессе лечения пациентов выбраны нейропсихологические тесты: «память на числа», «память на образы». Для оценки способности к сопоставлению информации у больных до и после проведенного лечения в основной и контрольной группах использована методика «исключение понятий».

Установлено, что больные ГБ обеих групп в соответствии с критериями методики относятся к категории «нужно тренировать память». Показатели образной памяти в обеих группах оказались ниже нормативного параметра, так как больные воспроизводили менее 6 образов (табл. 1).

После лечения ноотропными препаратами показатели тестов «память на числа» и «память на образы» в основной группе и показатели теста «память на числа» в группе срав-



Примечание: * – p<0,05.

Рис. 4. Распределение больных в динамике лечения по результатам анкетирования по тесту Спилберга (ситуативная тревожность), баллы

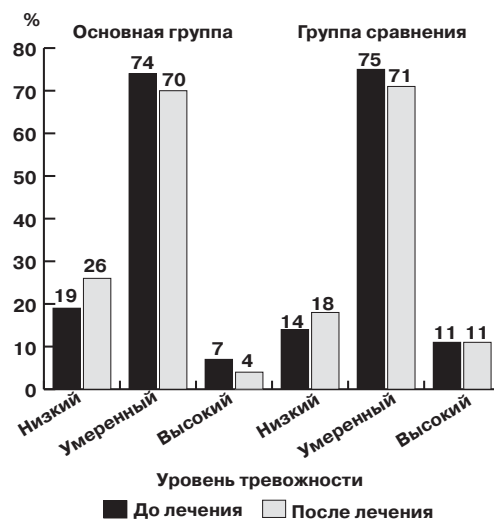


Рис. 5. Распределение больных в динамике лечения по результатам анкетирования по тесту Спилберга (личностная тревожность), баллы

нения достоверно увеличились. После лечения показатели тестов «память на числа» в обеих группах и показатели теста «память на образы» в основной группе превысили нормативный порог. Показатели теста «память на образы» в группе сравнения и показатели теста «исключение понятий» в обеих группах имели тенденцию к увеличению, однако различия по сравнению с результатами до лечения были недостоверны.

Таблица 1

Показатели памяти больных в динамике лечения по данным тестов, баллы

| Показатели | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--------------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Память на числа | 5,24±1,3 | 8,59±1,8* | 5,63±2,1 | 7,11±2,4* |
| Память на образы | 4,15±1,6 | 7,06±2,1* | 4,96±1,9 | 5,07±2,3 |
| Исключение понятий | 3,24±1,1 | 4,23±1,14 | 4,63±1,3 | 5,0±1,9 |

Примечание: * – p<0,05.

Показатели шкалы опросника SF-36 в основной группе в динамике лечения, баллы

| Показатель | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Физическое функционирование | 20±1,6 | 23±1,8 | 21±2,3 | 22±1,8 |
| Ролевое физическое функционирование | 23±2,4 | 25±1,7 | 26±1,8 | 25±2,1 |
| Социальное функционирование | 19±4,3 | 22±3,18 | 19±1,7 | 20±3,1 |
| Ролевое эмоциональное функционирование | 37±1,9 | 43±2,7* | 37±2,1 | 38±2,9 |
| Общее состояние здоровья | 31±2,6 | 38±1,8* | 31±2,5 | 33±1,9 |
| Эмоциональная активность | 38±1,9 | 45±2,2* | 37±4,2 | 45±4,7* |
| Психологическое здоровье | 27±2,4 | 33±2,3* | 27±2,5 | 29±3,0 |

Примечание: * – $p < 0,05$.

Для оценки качества жизни больных был использован опросник SF-36, состоящий из вопросов, ответы на которые путем самооценки пациентом своего здоровья позволяют врачу сделать заключение об уровне физического и психологического здоровья обследуемого.

Вопросы сгруппированы в шкалы:

- физическое функционирование или физическая активность (ФФ);
- ролевое физическое функционирование (РФФ);
- общее состояние здоровья (ОЗ);
- социальное функционирование (СФ);
- ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ);
- эмоциональная активность (Э);
- психологическое здоровье (ПЗ).

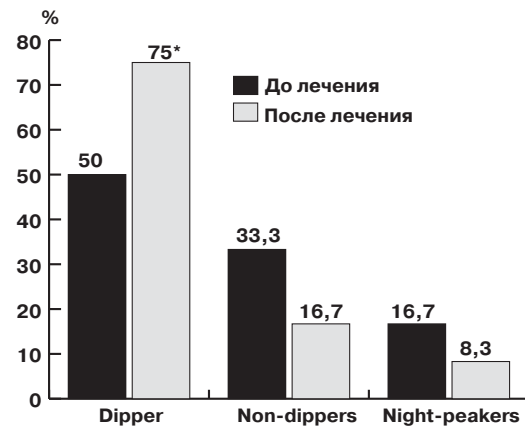
Шкалы 1–3 отражают оценку пациентом своего физического здоровья (Physical Component Summary), а шкалы 5–7 – основные параметры психологического здоровья (Mental Component Summary). Анализ ответов осуществлялся на основании количества баллов, максимальное значение показателей достигает 100.

При анализе результатов анкетирования больных основной группы установлено, что показатели по шкалам достаточно низкие, то есть при ГБ у больных возникают ограничения как физического функционирования, так и психологического здоровья, что в целом снижает качество жизни (табл. 2).

После лечения больных Олатропилом® отмечалось увеличение показателей по всем шкалам опросника, достоверные изменения выявлены для компонентов психологического здоровья. В группе сравнения достоверные различия получены по показателю «эмоциональная активность».

До начала лечения 17 больным основной группы провели суточное мониторирование АД (СМАД) в обычном режиме с интервалом измерений 15 мин в дневной период и 30 мин в ночной период. Как известно, параметры АД характеризуются изменениями в течение суток и сопряжены с физиологическими механизмами хронобиологических процессов. У здоровых людей суточные колебания АД характеризуются двухфазным ритмом со снижением в ночной период с минимальными значениями от 0 до 4 ч утра (dippers). При развитии и прогрессировании ряда патологических состояний, в частности ГБ, отмечается уменьшение степени снижения АД в пассивный период и формирование специфических типов суточного профиля АД.

При оценке степени снижения АД в ночной период у 16,7% обследованных наблюдали феномен «night-peakers» (профиль АД при зарегистрированной ночной АГ, степень снижения АД менее 0%), 33,3% пациентов характеризовались недостаточным снижением АД в пассивный период с формированием циркадного ритма «non-dippers» (недостаточное снижение АД в ночной период – менее 10%) (рис. 6).



Примечание: * – $p < 0,05$.

Рис. 6. Характеристика циркадного ритма АД у больных в динамике лечения Олатропилом®, %

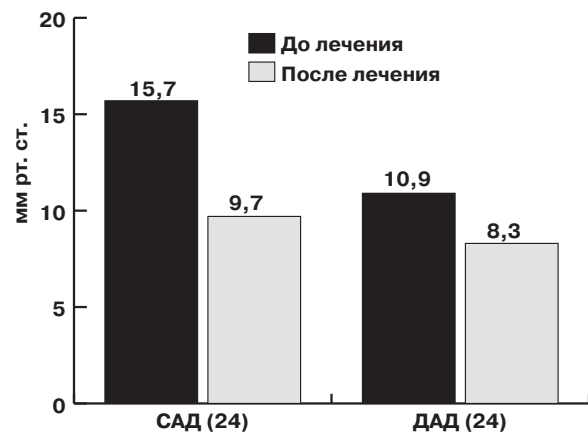


Рис. 7. Показатели вариабельности АД у больных в динамике лечения Олатропилом®, мм рт.ст. у больных в динамике лечения Олатропилом®, %

После проведенного курса терапии отмечалось достоверное улучшение показателя, отражающего физиологический суточный ритм АД (dipper), вдвое уменьшилось количество больных с недостаточным снижением АД в ночной период суток.

На основании проведения СМАД у обследованных, получавших Олатропил®, проведен анализ вариабельности АД. Согласно данным исследований, высокая среднесуточная вариабельность АД является одним из негативных факторов, отражающих неблагоприятное течение АГ, так как с ней

ассоциируется раннее поражение органов-мишеней, большая частота развития острых сердечно-сосудистых осложнений: инфаркта миокарда, инсульта, развитие церебральной недостаточности. Нестабильность АД и высокая его вариабельность тесно коррелирует с тяжестью ретинопатии и развитием хронической почечной недостаточности.

Установлено, что до лечения в группе больных отмечали повышенную среднесуточную вариабельность САД, показатели среднесуточной вариабельности ДАД не выходили за рамки референтных значений (рис. 7).

При анализе данного показателя после проводимой терапии Олатропилом® отмечалось статистически достоверное уменьшение вариабельности систолического АД (-30,6%), снижение его к нормальным значениям, также отмечалось и снижение вариабельности диастолического АД (-16,5%)

Следовательно, дополнение антигипертензивной терапии ноотропными препаратами улучшает показатели суточного мониторирования АД, восстанавливает физиологический суточный ритм, снижает цифры АД в пассивный период суток, уменьшает количество больных с феноменами «night-peakers» и «non-dippers». Такие эффекты комбинации антигипертензивной терапии с ноотропными препаратами благоприятны для клинического течения ГБ, так как установлено, что «ночная» АГ более тесно коррелирует с повреждением органов-мишеней, чем «дневная» [33]. Пациенты с АГ в ночное время, в ночное/дневное время имеют более высокий риск дисфункции левого желудочка, чем нормотензивные лица и больные с АГ в дневное время [34].

Таким образом, включение в терапию больных ГБ комбинированного ноотропного препарата Олатропил® оказывает благоприятные эффекты: нормализует вегетативную дисфункцию, восстанавливает эмоциональную устойчивость, уменьшает количество психопатологических синдромов, снижает количество патологических типов циркадного ритма АД.

Фармакологическая активность препарата обусловлена его нейромедиаторными, нейрометаболическими и нейропротективными эффектами. Сочетание двух классических ноотропов уменьшает процессы возбуждения, выраженность тревоги, раздражительность, нервозность. Преимущество препарата состоит в наличии двух компонентов с многообразными механизмами воздействия на патогенетические звенья церебральных осложнений, которые развиваются при прогрессировании ГБ.

Оптимізація лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою О.М. Ковальова

Мета дослідження: оцінювання впливу фіксованої комбінації ноотропного препарату Олатропил® на нейровегетативні, психо-емоційні, когнітивні порушення, циркадний профіль артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) на тлі антигіпертензивної терапії.

Матеріали та методи. Було проведено восьмижизне відкрите контрольоване дослідження 55 хворих на ГХ, які були розподілені на дві групи. До основної групи (n=27) увійшло 11 чоловіків та 16 жінок, до групи порівняння (n=28) – 10 чоловіків та 18 жінок. Хворі обох груп отримували однотипні схеми антигіпертензивної терапії. Хворим основної групи додатково призначали Олатропил® 3 капсули на добу, пацієнтам групи порівняння – пірацетам 400 мг 2 рази на добу. З метою оцінювання ефективності ноотропних препаратів усім пацієнтам було проведено нейропсихологічне тестування. У 17 хворих основної групи у динаміці лікування вивчали характеристики циркадного профілю АТ на підставі його добового моніторування (ДМАТ).

Снижение дозы входящих в состав Олатропила® препаратов следует рассматривать как аргументированный феномен, эффект которого состоит в снижении побочных свойств препаратов, что особенно важно для больных пожилого возраста, у которых отмечаются инволютивные изменения фармакокинетики и фармакодинамики.

Комбинация двух ноотропных препаратов в составе Олатропила® способствует повышению приверженности больных ГБ к лечению, обеспечивает повышение эффективности лечения когнитивных нарушений на фоне антигипертензивной терапии.

ВЫВОДЫ

У пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) при проведении нейропсихологического тестирования выявлена вегетативная дисфункция, тревожные и депрессивные расстройства, снижение памяти, ухудшение качества жизни, нарушение циркадного ритма артериального давления.

Применение препарата Олатропил® на протяжении 8 нед в комплексе с антигипертензивной терапией привело к уменьшению вегетативных нарушений, перераспределению больных с категориями тревога/депрессия в направлении субклинических вариантов, достоверно увеличилось количество больных с низким уровнем тревожности, отмечалась тенденция к уменьшению количества больных с высоким уровнем тревожности.

После лечения ноотропными препаратами Олатропилом® и пирацетамом отмечается улучшение характеристик памяти. После лечения показатели тестов «память на числа» в обеих группах и показатели теста «память на образы» в основной группе превысили нормативный порог. Показатели теста «память на образы» в группе сравнения и показатели теста «исключение понятий» в обеих группах имели тенденцию к увеличению.

Показатели качества жизни больных в динамике антигипертензивной терапии с добавлением препарата Олатропил® характеризуются улучшением параметров преимущественно за счет компонентов психологического здоровья.

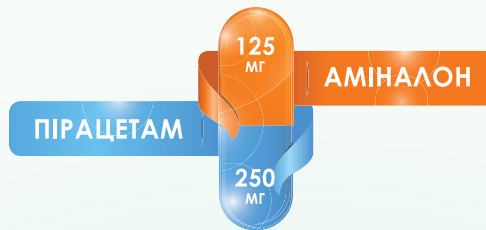
После проведенного курса терапии Олатропилом® выявлено восстановление физиологического суточного ритма АД у 75% больных, уменьшение количества больных с недостаточным снижением АД в ночное время суток – «night-peakers» и «non-dippers». Установлено статистически достоверное уменьшение вариабельности систолического артериального давления и снижение его к нормальным значениям.

Результати. У результаті лікування препаратами Олатропил® та пірацетам у хворих на ГХ на тлі антигіпертензивної терапії спостерігалось достовірне зменшення вегетативних порушень, більш виражене в основній групі. У динаміці терапії препаратом Олатропил® вірогідно знизилася кількість психосоматичних скарг, у групі порівняння розбіжності не достовірні. Додаткове призначення препарату Олатропил® достовірно зменшувало кількість хворих з клінічно вираженою тривогою/депресією, збільшувало кількість хворих з низьким рівнем тривожності, покращувало показники характеристик пам'яті, які досягли нормативного рівня. На підставі проведення ДМАТ встановлено, що після курсу терапії препаратом Олатропил® відновився фізіологічний ритм АТ у 75% хворих, зменшилась кількість хворих з несприятливими типами змін АТ у нічні години.

Заключення. Комбінація ноотропного препарату Олатропил® з антигіпертензивною терапією у пацієнтів з гіпертонічною хворобою здійснює позитивні ефекти: нормалізує вегетативну дисфункцію, зменшує кількість психосоматичних скарг, покращує параметри когнітивної функції, психологічні компоненти якості життя, знижує патологічні типи профілю артеріального тиску в нічні години.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, когнітивна функція, ноотропна терапія, Олатропил®.

ОЛАТРОПІЛ®



КОМБІНАЦІЯ ДВОХ КЛАСИЧНИХ НООТРОПІВ

ЗАБЕЗПЕЧУЄ ПОЄДНАННЯ НЕЙРОМЕТАБОЛІЧНОЇ ТА НЕЙРОМЕДІАТОРНОЇ ДІЇ
ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ



ВИРАЖЕНИЙ СИНЕРГІЗМ ДІЇ

ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ

Optimization of treatment in hypertensive patients

O. N. Kovalyova

The objective: assesment the influence of fixed-dose combination of two nootropic drugs – aminalonal and piracetam (Olatropil®) on the neurovegetative, psychoemotional disorders, cognitive decline, circadian blood pressure profile in hypertensive patients, which treated by antihypertensive drugs.

Patients and methods. 55 hypertensive patients were included in open, controlled study of 2 months duration. The patients were divided into two groups – basic and control. The basic group consists of 11 male and 16 female, second group – 10 male and 18 female. The patients of both groups have received identical antihypertensive treatment. Additionally, the basic group was given Olatropil® 3 capsules daily, the control group was given piracetam 400 mg twice daily. For evaluation of the efficacy of examined nootropic drugs the patients have been underwent the neuropsychological testing. Circadian blood pressure profile was obtained using 24-h ambulatory pressure monitoring (ABPM) In 17 patients in basic group.

Results. The autonomic system disorders was significantly reduced in patients in both groups, however, more pronounced reduction was noticed in basic group after treatment with examined nootropic drugs added to antihypertensive drugs. After including Olatropil® in anti-hypertensive scheme, the number of patients with clinical anxiety/depression was significantly decreased and the number of patients with low level of anxiety was increased. No significant change of these parameters was found in patients treated with piracetam. Treatment with Olatropil® in hypertensive patients improved the memory characteristics, which reached the normative range. According to data obtained from ABPM, the treatment with Olatropil® was associated with restoration of physiological rhythm of blood pressure in 75% of patients, decreasing of unfavorable types of nocturnal blood pressure dipping.

Conclusions. Combination of nootropic drug Olatropil® with anti-hypertensive treatment is associated with positive effects such as normalization of vegetative dysfunction, improvement of some cognitive parameters, and decrease in pathological types of night-time blood pressure.

Key words: hypertension, cognitive function, nootropic therapy, Olatropil®.

Сведения об авторе

Ковалева Ольга Николаевна – Харьковский национальный медицинский университет, 61000, г. Харьков, просп. Науки, 4; тел.: (057) 707-73-80

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients // *J Hypertens* 2009; 27:846–853.
- Gorelick PB, Nyenhuis D, American Society of Hypertension Writing Group. Materson BJ, Calhoun DA, Elliott WJ, Phillips RA, Taler SJ, Townsend RR. Blood pressure and treatment of persons with hypertension as it relates to cognitive outcomes including executive function // *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(5):309–315.
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study // *Am J Epidemiol*. 1993;138:353–364.
- Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H., Foley D., Havlik R.J. The association between mid-life blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study // *JAMA*. – 1995. – Vol. 274. – P. 1846–1851.
- Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study // *J. Clin. Epidemiol*. – 2005. – Vol. 58. – P. 1308–1315.
- Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension // *J Hum Hypertens*. – 2009 Feb;23(2):86–96.
- Elias P.K., D'Agostino R.B., Elias M.F., Wolf P.A. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance // *Exp. Aging. Res*. – 1995. – Vol. 21. – P. 393–417.
- Киландер Л., Ниман Н., Боберг М. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов // *Обзоры клинической кардиологии*. – 2005. – № 2. – С. 37–49.
- Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, et al.. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs // *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):578–585.
- Weidung B, Littbrand H, Nordström P, Carlberg B, Gustafson Y. The association between SBP and mortality risk differs with level of cognitive function in very old individuals // *J Hypertens*. 2016;34(4):745–752.
- Singer J, Trollor JN, Baune BT, Sachdev PS, Smith E. Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review. // *Ageing Res Rev*. 2014;15:16–27.
- Scuteri A, Tesaro M, Gugliani L, Lauro D, Fini M, Di Daniele N, et al. Aortic stiffness and hypotension episodes are associated with impaired cognitive function in older subjects with subjective complaints of memory loss // *Int J Cardiol*. 2013;169:371–7.
- Hajjar J, Goldstein FC, Martin GS, Quyyumi AA. Roles of arterial stiffness and blood pressure in hypertension-associated cognitive decline in healthy adults // *Hypertension*. 2016; 67(1):171–175.
- Cooper LL, Mitchell GF. Aortic stiffness, cerebrovascular dysfunction, and memory // *Pulse (Basel)* 2016;4(2–3):69–77.
- Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2010;341.
- Raz N, Yang YQ, Rodrigue KM, Kennedy KM, Lindenberger U, Ghisletta P. White matter deterioration in 15 months: latent growth curve models in healthy adults. // *Neurobiol Aging*. 2012;33(2):429–435.
- Hering D, Piskunovic M. Hypertension and ischaemic stroke subtypes. In: Coca A, Manica G, Rosei EA, editors. Hypertension and brain damage. European Society of Hypertension, Working Group Hypertension and the Brain; 2016.
- Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVETCOG): a double-blind, placebo controlled trial // *Lancet Neurology*. – 2008; 7:683–689.
- McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD004034.
- Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, et al., Systolic Hypertension in Europe Investigators The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) study // *Arch Intern Med*. 2002; 162(18):2046–2052.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J, PROGRESS Collaborative Group Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069–1075.
- Coca A, Monteagudo E, Doménech M, Camafort M, Sierra C. Can the Treatment of Hypertension in the Middle-Aged Prevent Dementia in the Elderly? // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. – 2016;23(2):97–104.
- Sierra C, Doménech M, Camafort M, Coca A. Hypertension and mild cognitive impairment. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Dec;14(6):548–55.
- Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. // *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Nov 3;16(1):208.
- Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Hypertension*. 2008;51(1):99–104.
- Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M. et al. Prognostic significance of night-time, early morning and daytime blood pressure on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasame Study // *J. Hypertension*. – 2006. 24. 1841–1848.
- Kherada N, Heimowitz T, Rosendorff C. Antihypertensive therapies and cognitive function: a review // *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(10):79.
- Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, Richardson A, Van Remmen H. Trends in oxidative aging theories // *Free Radic Biol Med*. 2007;43:477–503.
- Loerch PM, et al. Evolution of the aging brain transcriptome and synaptic regulation. *PLoS ONE*. 2008;3:e3329
- Lu T, et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain // *Nature*. 2004;429:883–891.
- Sedensky MM, Morgan PG. Mitochondrial respiration and reactive oxygen species in mitochondrial aging mutants // *Exp Gerontol*. 2006;41:237–245.
- Yankner BA, Lu T, Loerch P. The aging brain // *Annu Rev Pathol*. 2008;3:41–66.
- Yang Y, XU J.Z., Wang Y. Ambulatory versus clinic blood pressure in predicting overall subclinical target organ progression in essential hypertensive patients: a 3-year follow-up study. – 2016; 21 (6); 319–326.
- Nadic M., Cuspidi C., Pencic-Popovic B. The influence of night-time hypertension on left ventricular mechanics // *Am. J Hypertens* 2017. 6. doi: 10.1093/ajh/hpx096

Статья поступила в редакцию 11.07.17