

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ РАННІХ ПОРУШЕНЬ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О.С. Погорєлова¹, А.А. Краснюков

/Медичний інститут СумДУ¹, МСЧ заводу ім. Фрунзе, Суми/

Стан органів-мішеней у визначені прогнозу у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) має вирішальне значення. За визначенням «Рекомендацій ESH та ESC по веденню та лікуванню пацієнтів з АГ, 2007 р.», пов'язані з АГ субклінічні зміни в кількох органах вказують на прогресування розвитку серцево-судинних захворювань, що значно збільшує ризик серцево-судинних катастроф у порівнянні з наявністю факторів ризику без змін органів-мішеней. Розвиток змін в останніх проходить кілька етапів, початковим з яких є зміни на клітинному рівні та субклінічні прояви. В останні роки отримані дані про роль АГ в розвитку когнітивних розладів (КР), як прояву уражень головного мозку (ГМ), що має залежність як від систолічного та діастолічного тиску, так і від порушень добової динаміки АТ [1–4]. Ураження ЦНС, які призводять до КР, найчастіше проявляються субкортикальною артеріосклеротичною енцефалопатією та мультиінфарктними змінами ГМ. Морфологічна картина при цьому представлена артеріосклерозом зі звуженням просвіту дрібних артерій перивентрикулярної білої речовини, зонами некрозу, дифузним спонгіозом, розпадом мієліну осьових циліндрів та лакунарними інфарктами в білій речовині мозку та підкоркових ядрах [5]. За даними літератури зазначена картина є проявом неускладненого перебігу АГ. Встановлено, що у 77% пацієнтів із неускладненим перебігом АГ, без транзиторних ішемічних атак та інфарктів мозку в анамнезі, відмічається велика кількість вогнищ ішемічного ушкодження з переважним розташуванням лакунарних інфарктів субкортикально та перивентрикулярно в півкулях ГМ, та ознаки його атрофії. При цьому співвідношення шансів виявлення вогнищ ішемії у хворих на АГ у 8,4 разу більше, ніж у здоровій популяції [6].

За свідченням деяких авторів, АГ є фактором ризику КР не тільки судинного, але й нейродегенеративного характеру [7]. Су-

динні фактори ризику при цьому викликають розвиток патологічних змін у речовині ГМ у вигляді лейкоареозу, «німих» лакунарних інфарктів, інсультів, тощо, які, в свою чергу, провокують зниження оптимальної церебральної перфузії та прискорюють клінічну картину нейродегенеративного процесу чи призводять до зростання важкості його перебігу [8].

Незважаючи на механізми розвитку ушкодження ГМ при АГ, КР з'являються вже на початку клінічного прояву підвищення артеріального тиску (АТ) і проявляються у вигляді порушень просторової, слухової та зорової пам'яті, подовження часу реакції, аналізу інформації та вирішення завдань, порушення процесів активності, уваги тощо. Як правило, прогресування КР у таких пацієнтів призводить до зниження соціальних навичок, здатності до самообслуговування, а в подальшому – до повної соціальної дезадаптації [9]. Крім того, АГ є незалежним фактором ризику когнітивної дисфункції у всіх вікових групах, що потребує докладного вивчення проблем ранньої діагностики та попередження розвитку КР [10]. У дослідженні Старчина Ю.А. встановлено, що у всіх пацієнтів середнього та похилого віку, що страждають на АГ більше 5 років виявлено КР неамнестичного типу, які розповсюджувалися на усі сфери розумової діяльності, але в більшій мірі – на речову активність, здатність до концентрації уваги та швидкість психомоторних процесів [11]. Причому КР є першими проявами хронічного судинного ураження ГМ при АГ, в той час як скарги на головний біль, запаморочення тощо частіше є симптомами комбінованих неврологічних захворювань. Авторами не знайдено розладів пам'яті гіпокампаального типу, які характерні для первинних нейродегенеративних захворювань. Але разом з тим не можна виключати, що в подальшому за відсутності адекватної терапії АГ в них не можуть розвинути й амнестичні розлади, оскільки є дані, що АГ в середньому та старечому віці є фактором ризику розвитку хвороби Альцгеймера [2].

Таким чином, ранній розвиток КР у хворих на АГ потребує адекватного та комплексного лікування як первинного захворювання, так і активної профілактики ушкодження органів-мішеней, в тому числі розвитку порушень когнітивної сфери. На сьогодні є достатньо даних щодо попередження розвитку деменції та КР у хворих на АГ при застосуванні адекватної антигіпертензивної терапії. Доказаний позитивний вплив на КР тільки блокуаторів кальцієвих каналів [12], інгібіторів АПФ [13] та блокуаторів рецепторів до ангіотензину-II [14]. В той же час для діуретиків і -локаторів не виявлено позитивного впливу на когнітивні функції при їх використанні протягом 54 місяців у пацієнтів синільного віку [15]. У той же час, лікування АГ розпочинається в багатьох випадках вже після розвитку клінічних проявів підвищення тиску та ураження органів-мішеней. У цьому випадку є необхідність додавання препаратів, які мають властивості підсилювати нейропротекцію та нейропластичність – фундаментальних процесів, що відбуваються в нервовій системі. За свідченням Meresanu D.F., нейропротекція повинна починатися ще до появи клінічної картини КР, оскільки нейрональну загибель необхідно зупиняти на ранніх стадіях розвитку [16]. Серед механізмів клітинної смерті нейронів при АГ мають місце як некроз, так і апоптотичні переродження клітин. Основну роль при обох механізмах відіграють порушення енергетичного обміну клітини та ушкодження мембрани як самого нейрону, так і його внутрішньоклітинних структур. На сьогодні перевагу в лікуванні будь-якої патології мають комбіновані препарати, що дозволяє підвищити комплаєнс і знизити вартість терапії. Тому **метою** нашої роботи стало дослідження стану когнітивних функцій у хворих на АГ та вивчення клінічної ефективності комбінації есенціальних фосфоліпідів, вітамінів групи В та токоферолу в лікуванні та профілактиці КР у зазначеного контингенту хворих на тлі базової антигіпертензивної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведене на базі Сумської обласної клінічної лікарні та Поліклініки МСЧ заводу ім. Фрунзе (м. Суми). У дослідженні приймало участь 64 хворих віком від 38 до 56 років із верифікованим діагнозом АГ. Які були розподілені на дві клінічні групи за рівнем артеріального тиску – помірна АГ та тяжка АГ. За даними анамнезу в першій групі переважали пацієнти з анамнезом АГ не більше 5 років, в той час як другу групу склали особи з тривалістю захворювання більш ніж 5 років. Всім хворим проводили оцінку індивідуального профілю ризику кардіоваскулярних ускладнень, надавали рекомендації щодо корекції стилю життя та призначали базову антигіпертензивну терапію, основу якої складали антагоністи кальцію (амлодипін) та інгібітори АПФ (лізіноприл) з додаванням діуретиків у разі потреби. Аналіз ефективності антигіпертензивного лікування протягом першого місяця спостереження встановив що у хворих 1-ї групи для досягнення цільового рівня АТ комбінованої терапії потребували 59% хворих, натомість в 2-й клінічній групі всі особи отримували комбіновану терапію. З метою оцінки ефективності застосування мембранопротекторної терапії в межах кожної клінічної групи було відокремлено підгрупу, хворим якою на тлі базової антигіпертензивної терапії додатково призначався препарат ГЕПАФОРТЕ (Bosnalijek, Сараєво), який в своєму складі містить 300 мг есенціальних фосфоліпідів, та комплекс вітамінів – нікотинамід, піридоксин, рибофлавін, тіамін і токоферол. Застосування даного комплексу

обумовлене його вираженими мембранопротекторними, регенераторними та антиоксидантними властивостями. Високий вміст вітамінів групи В має виражений стимулюючий вплив на білковий і вуглеводний обмін у нейронах головного мозку. Гепафорте призначався трьохмісячним курсом, перший місяць – по 2 капсули три рази на добу, далі – по 1 капсулі тричі на добу. Повторні курси препарату призначались ще двічі протягом року з перервами по 1 місяцю.

Всім пацієнтам проводили стандартне неврологічне обстеження до та через рік після початку лікування. У ті ж терміни проводили оцінку когнітивної функції, використовуючи нейропсихологічні тести Векслера [17]: оцінку слухової короткострокової пам'яті, продуктивності запам'ятовування та довгострокової пам'яті (запам'ятовування 10 слів, відтворення рядів цифр в прямому та зворотному порядку), зорової короткострокової та довгострокової пам'яті (графічне відтворення 5 елементів), оптико-просторовий гнозис (проба Ревена), мислення (тлумачення прислів'їв, «спільність»), дослідження просторового мислення (проба Іеркса), динаміку психічної діяльності та уваги (таблиці Шульте, коректурна проба, «шифровка»). Статистичну обробку проводили в програмі MS EXCEL з використанням параметричного t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

За даними стандартного неврологічного обстеження у всіх хворих не виявлено вогнищевої симптоматики. Результати нейропсихологічного тестування показали,

що у пацієнтів 1-ї групи порушення когнітивної функції має місце у 65,7% випадків. Серед КР найчастіше зустрічається зниження уваги, мислення, слухової короткої та довготривалої пам'яті та зменшення психомоторної функції. У той же час ми майже не виявили порушень конструктивно-просторового праксису. Серед пацієнтів другої групи порушення когнітивної функції виявлено у 96,3% випадків, що свідчить про прогресування пошкоджень ГМ при довготривалому перебігу АГ, особливо за відсутності адекватного лікування.

Призначення антигіпертензивної терапії пацієнтам з помірною АГ призвело до покращень результатів тестів через рік спостереження. Адекватний довготривалий контроль АТ призвів до зростання показників довготривалої пам'яті та уваги, і хоча час проходження коректурної проби достовірно не змінився, число виявлених помилок було достовірно більшим через рік після початку лікування (табл. 1). За результатами проби Равена відбулося покращення оптико-просторового гнозису у більшості пацієнтів. У хворих другої групи призначення антигіпертензивної терапії також призвело до покращення когнітивних функцій, але ступінь корекції був значно меншим, ніж у першій групі пацієнтів (табл. 2). Це свідчить про стабільні зміни функціонування нейронів ГМ та викликає необхідність додаткового використання нейропротекторних і нейропластичних лікарських засобів.

Призначення довготривалого курсу комплексного препарату Гепафорте дозволило відновити чи значно покращити

Таблиця 1. Показники когнітивної функції у хворих з помірною АГ

Тест	Одиниці вимірів	Базова терапія (n=17)		Базова терапія + Гепафорте (n=15)	
		до лікування	через рік	до лікування	через рік
Проба на запам'ятовування 10 слів	кількість слів, відтворених після першого пред'явлення	5,3±0,2	5,5±0,3	5,2±0,1	5,9±0,2*
	кількість відтворених слів через 30 хвилин	6,4±0,2	7,1±0,2*	6,5±0,2	7,5±0,3*
Графічне відтворення 5 елементів	кількість графічних фігур через 30 хвилин	7,2±0,3	7,9±0,5	7,1±0,2	8,1±0,4*
Таблиця Шульте	час, сек	238,3±43,2	231,5±36,4	241,4±39,3	229,4±27,4
Повторювання цифр	кількість цифр	11,4±0,6	11,9±0,9	10,9±0,8	11,7±0,6
Тест «Спільність»	бали	24,6±0,6	25,3±0,4	24,2±0,4	25,9±0,5*
Тест «Шифровка»	кількість знаків	46,8±0,8	49,4±0,9*	46,1±1,2	50,8±1,6*
Коректурна проба	час, сек	156,5±11,3	153,6±9,7	157,1±8,6	152,4±10,2
	кількість помилок	3,8±0,6	2,3±0,4*	3,7±0,3	1,7±0,4*
Проба Іеркса	%	94,5±4,6	97,2±6,2	93,1±5,2	98,9±3,1
Проба Равена	бали	2,2±0,2	2,7±0,1*	2,2±0,3	2,9±0,2*

Примітка: * z < 0,05 у порівнні з результатами до лікування.

більшість когнітивних функцій у пацієнтів обох груп. Так, у хворих з помірною АГ додаткове призначення комплексу фосфоліпідів та вітамінів дозволило відновити короткострокову та довгострокову слухову та зорову пам'ять, оптико-просторовий гнозис і мислення (табл. 1). Значно покращилися показники просторового мислення, динаміки психічної діяльності та уваги. Триразовий курс препарату Гепафорте протягом року призвів також до значного покращення всіх досліджуваних показників у пацієнтів другої клінічної групи (табл. 2).

Таким чином, підвищений АТ є причиною розвитку порушень когнітивної функції у пацієнтів із некоригованою АГ. Вираженість КР залежить від тривалості перебігу АГ і щільно корелює зі ступенем тяжкості перебігу АГ та ступенем підвищення АТ. Призначення адекватної довготривалої антигіпертензивної терапії здатне значно покращити когнітивні функції, а додаткове призначення комбінації есенціальних фосфоліпідів і вітамінів (ГЕПАФОРТЕ, Bosnalijek, Сараєво) стимулює зворотний розвиток порушень когнітивної сфери у всіх пацієнтів, що обу-

мовлене комплексною дією препарату на енергетичний і пластичний обмін нейронів, а також вираженими мембранопротекторними властивостями.

Література

1. Cacciatore F., Abete P., Ferrara N. et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 135–142.
2. de la Torre J.C. Alzheimer Disease as a Vascular Disorder: Nosological Evidence // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 1152–1162.
3. Freitag M.H., Peila R., Masaki K. et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 33–37.
4. Kilander L., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men // Hypertension. – 1998. – Vol. 31. – P. 780–786.
5. Gass A., Filippi M., Grossman R.I. The contribution of MRI in the differential diagnosis of posterior fossa damage / J. Neurol Sci. – 2000. – Vol. 172. – P. S43–S49.
6. Смоленская О.Г., Комельских К.А. Структурные изменения головного мозга и значение церебропротекции при лечении артериальной гипертензии // Кардиология. – 2008. – Т. 48, №2. – С. 38–41.
7. Shah R.C., Wilson R.S., Bienias J.L. et al. Relation of blood pressure to risk of incident Alzheimer's disease and change in global cognitive function in older persons // Neuroepidemiology. – 2006. – Vol. 26. – P. 30–36.
8. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике // Невролог. журн. – 2006. – №1. – С. 4–12.
9. Fabrigoule C., Rouch I., Tabery A. et al. Cognitive process in preclinical phase of dementia // Braine. – 1999. – Vol. 121. – P. 135–141.
10. Skoog I. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // Lancet. – 1996. – Vol. 337. – P. 1141–1145.
11. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией // Журн. неврологии и психиатрии. – 2008. – №4. – С. 19–23.
12. Forette F., Seux M.I., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1347–1351.
13. Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al. Effect of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 1069–1075.
14. Trenkwalder P. The study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)-recent analyses // J Hypertension. – 2006. – Vol. 24. – P. 107–114.
15. Prince M.J., Bird A.S., Blizard R.A. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's treatment trial of hypertension in older adults // BMJ. – 1996. – Vol. 312. – P. 801–805.
16. Meresanu D.F. Нейропротекция и нейропластичность – целостный подход и перспективы // НейроNEWS. – 2008. – №1. – С. 55–59.
17. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. Manual. – New York: Psychological Corporation, 1987.

Таблиця 2. Показники когнітивної функції у хворих з тяжкою АГ

Тест	Одиниці вимірів	Базова терапія (n=14)		Базова терапія + Гепафорте (n=18)	
		до лікування	через рік	до лікування	через рік
Проба на запам'ятовування 10 слів	кількість слів, відтворених після першого пред'явлення	4,8±0,3	5,2±0,4	4,7±0,3	5,5±0,1*
	кількість відтворених слів через 30 хвилин	6,1±0,3	6,9±0,5	6,0±0,3	7,2±0,4*
Графічне відтворення 5 елементів	кількість графічних фігур через 30 хвилин	6,7±0,3	7,5±0,2*	6,8±0,3	7,7±0,2*
Таблиця Шульце	час, сек	241,3±27,5	237,2±41,2	242,8±27,9	231,2±42,5
Повторювання цифр	кількість цифр	10,3±0,4	11,1±1,1	10,4±0,6	11,4±0,5
Тест «Спільність»	бали	23,4±0,5	24,2±0,7	23,2±0,3	24,8±0,4*
Тест «Шифровка»	кількість знаків	44,2±0,7	47,8±0,5*	44,7±0,8	49,3±0,9*
Коректурна проба	час, сек	159,2±12,5	150,8±11,3	158,9±10,3	151,3±11,6
	кількість помилок	3,9±0,5	3,1±0,6	4,0±0,4	2,3±0,7*
Проба Іеркса	%	92,7±2,4	95,3±5,8	91,9±6,7	97,6±3,0
Проба Равена	бали	2,0±0,3	2,5±0,2*	2,1±0,2	2,8±0,2*

Примітка: з ≤0,05 у порівнні з результатами до лікування.