



ПРИВОДИМ К НОРМЕ

Авторы:



Ольга Дмитриевна Остроумова,
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой
терапии и полиморбидной патологии
им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, Москва, Россия



Наталья Андреевна Шаталова,
ассистент кафедры терапии и полиморбидной
патологии им. акад. М.С. Вовси
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Москва, Россия

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА. ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

А ртериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание в мире: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ею страдают 1,28 млрд взрослых в возрасте 30–79 лет во всем мире, две трети из которых проживают в странах с низким и средним уровнем дохода [1].

АГ – это синдром повышения систолического артериального давления (АД) до 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолического АД до 90 мм рт. ст. и выше.

В основе развития АГ лежит множество факторов, таких как наследственная предрасположенность, избыточная масса тела / ожирение, гиподинамия, хронический стресс и т.д. Одним из основных предрасполагающих факторов к возникновению АГ является изменение активности нейрогуморальной системы и вегетативной нервной системы (ВНС). Так, АГ связана с усилением симпатической активности, ослаблением парасимпатической активности и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, влияющими на ВНС [2, 3]. Дисфункция ВНС не только способствует повышению АД [4, 5], но и ускоряет развитие поражения органов-мишеней, в частности сердца (гипертрофии миокарда) [6]. Головной мозг также является органом-мишенью при АГ, клиническим признаком поражения которого являются когнитивные нарушения (КН) разной степени тяжести, как додементные, так и деменция [7]. Считается, что более 9,5 млн случаев деменции во всем мире связаны с неконтролируемой АГ [8].

Другим немаловажным этиологическим фактором развития АГ является психоэмоциональный статус пациента. Доказано, что распространенность АГ выше среди пациентов с тревожными расстройствами [9, 10]. Депрессия также увеличивает риск развития АГ [11]. Кроме того, как тревожные, так и депрессивные расстройства способствуют формированию нездорового образа жизни у пациента (малоподвижный образ жизни, курение, злоупотребление алкоголем), что, в свою очередь, увеличивает риск развития АГ [10].

КАКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕЖАТ В ОСНОВЕ НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С АГ?

Ключевые патологические механизмы органов-мишеней, причиной которых, как предполагается, является АГ, включают острое нарушение мозгового кровообращения с последующим развитием постинсультных КН, хроническую ишемию головного мозга, микрокровоизлияния, ускоренную атрофию мозга, ремоделирование сосудистой сети (феномен рарификации (разрежения) капилляров), эндотелиальную дисфункцию, нарушение гематоэнцефалического барьера и нейровоспаление. Ремоделирование мелких сосудов головного мозга при АГ обусловлено повреждением эндотелия, липоглианозом, фибриноидным некрозом, микроаневризмами и повреждением перicyтов [12]. АГ является фактором риска развития атрофии головного мозга – ключевого признака нейро-

дегенеративных заболеваний. Так, повышенное АД ассоциировано с атрофией головного мозга и увеличением количества амилоидных бляшек в неокортексе и гиппокампе, а также нейрофибриллярных клубков, согласно аутопсии [13]. Другие механизмы включают окислительный стресс с повреждением сосудов малого калибра, хроническое воспаление и изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера с активацией микроглии и накоплением амилоида [14, 15].

Дополнительными факторами риска развития КН у пациентов с АГ являются гиподинамия, курение, нарушение липидного обмена / атеросклероз, сопутствующие ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, ожирение, высокий уровень гомоцистеина [16].

КАКИЕ ЖАЛОБЫ МОЖЕТ ПРЕДЪЯВЛЯТЬ ПАЦИЕНТ С НАРУШЕНИЯМИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ?

У пациентов с КН на фоне АГ самыми ранними и характерными симптомами являются нарушение внимания и трудности поддержания интеллектуальной активности в течение необходимого времени [16]. Другими словами, пациенты не могут организовать свою деятельность, быстро бросают начатое дело, не могут одновременно работать с несколькими источниками информации и переключаться с одной задачи на другую [16]. У пациентов возникают трудности с определением сходств и различий между понятиями, построением алгоритма действий, выделением первостепенного и второстепенного при работе с информацией [16].

Одновременно с этим пациенты могут предъявлять жалобы на слабость и «тяжесть» в голове [16].

У пациентов с КН на фоне АГ сохраняется память на важные жизненные события, но страдает память при запоминании менее значимой информации [16]. При этом с помощью подсказки или предложенного выбора из альтернатив пациент правильно воспроизводит забытую информацию [16].

Дополнительно у таких пациентов могут обнаруживаться эмоциональные расстройства в виде эмоциональной лабильности, снижения настроения, насильственного плача и/или смеха [16].

При расспросе пациента важно определить, насколько данные жалобы влияют на его повседневную деятельность [16].

КАК ДИАГНОСТИРОВАТЬ КН У ПАЦИЕНТОВ С АГ?

Основным методом исследования для диагностики КН у пациентов с АГ является проведение нейропсихологических тестов. Пациентам с жалобами на снижение памяти и/или концентрации внимания, трудности с планированием своего дня для уточнения КН рекомендовано проводить исследование когнитивных функций с использованием специальных скрининговых тестов или шкал, особенно в группе лиц пожилого возраста [7, 17].

В настоящий момент нет единственной рекомендованной шкалы для оценки когнитивных функций у пациентов с АГ.

Самыми распространенными, а также удобными в использовании являются шкала «Мини-Ког», тест рисования часов, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (англ. Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС, англ. Mini Mental State Examination, MMSE), тест символьно-цифрового кодирования (англ. The Symbol Digit Modalities Test, SDMT).

Скрининговый тест «Мини-Ког». Мини-Ког включает 3 задачи:

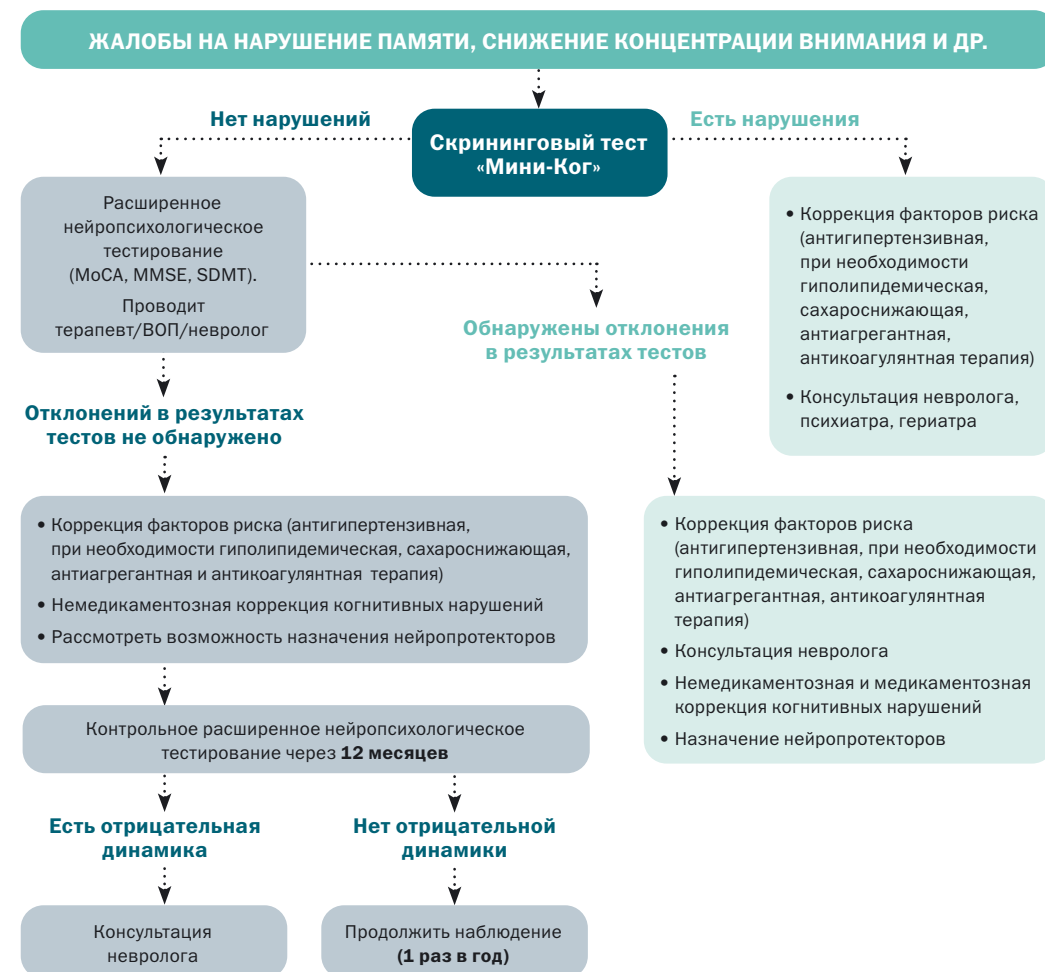
- 1) запомнить и повторить три слова, которые сказал врач, например, «лимон», «ключ», «шар». Слова могут быть использованы любые, общеупотребимые, хорошо знакомые пациенту;
- 2) нарисовать часы (большой круглый циферблат) и установить стрелки на заданное время (например, без пятнадцати два);
- 3) вспомнить три слова, которые были произнесены в первом задании.

Результаты оцениваются следующим образом: за каждое правильно названное слово пациент получает 1 балл. Если пациент набрал 3 балла и менее, это может свидетельствовать о наличии КН [18].

MoCA-тест позволяет оценить такие когнитивные функции, как внимание и способность концентрироваться, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственная деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Примерное количество времени, которое затрачивает пациент на прохождение теста, – 10 минут. Максимальное количество баллов – 30, норма – 26 и более баллов [19].

КШОПС включает ряд вопросов, направленных на определение нарушений функций памяти, внимания, восприятия, ориентировки

Алгоритм ведения пациентов с подозрением на когнитивные нарушения



в месте, во времени и в пространстве, способности к счету и письму. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что будет соответствовать наиболее высоким когнитивным способностям. Результаты теста трактуют следующим образом: 28–30 баллов – норма, 24–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 20–23 балла – легкая деменция, 11–19 баллов – умеренная деменция, менее 10 баллов – тяжелая деменция [20].

SDMT позволяет охарактеризовать зрительно-пространственное восприятие, скорость мыслительных процессов и концентрацию внимания. Пациенты с помощью специального ключа должны подобрать цифру к символу. На выполнение теста дается 90 секунд. Нормой у пожилых считается 45 и более баллов [21].

Однако даже при нормальных показателях нейропсихологического тестирования у пациентов с АГ могут диагностироваться так называемые субъективные когнитивные нарушения (личный опыт когнитивных проблем в повседневной жизни, таких как трудности с памятью, например забывчивость, и со скоростью обработки информации, например замедление выполнения простых задач), нарушения исполнительных функций (например, проблемы с планированием или рассуждением), которые также нуждаются в коррекции, так как их наличие ассоциировано с повышенным риском развития деменции [22].

Алгоритм ведения пациентов с подозрением на когнитивные нарушения представлен на рисунке.

КАК ЛЕЧИТЬ ПАЦИЕНТОВ С КН?

При ведении пациентов с КН врач должен преследовать две цели:

- 1) профилактику прогрессирования когнитивных расстройств (профилактика деменции) [16];
- 2) уменьшение выраженности когнитивных расстройств и их влияния на жизнь пациента [16].

Существуют медикаментозные и немедикаментозные виды лечения КН.

Немедикаментозное лечение когнитивной дисфункции у пациентов с АГ включает в себя:

- соблюдение правил здорового питания (средиземноморская диета);
- физическую активность;
- отказ от курения;
- постоянное выполнение упражнений для стимуляции когнитивных функций [16].

Вид когнитивного тренинга подбирается индивидуально с учетом тяжести когнитивных расстройств, их характера и приверженности пациента к определенному виду тренинга [16].

Медикаментозное лечение включает в себя коррекцию антигипертензивной терапии с целью достижения целевых уровней АД, при необходимости назначение липидснижающей, сахароснижающей, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Также пациенты нуждаются в назначении нейропротективной терапии, которая является неотъемлемой частью их ведения.

КАКИЕ ЦЕЛЕВЫЕ ЦИФРЫ АД У ПАЦИЕНТОВ С КН НА ФОНЕ АГ?

Пациентам моложе 65 лет, получающим антигипертензивную терапию, рекомендуется снижать систолическое АД (САД) до значений 120–130 мм рт. ст. [17].

Пациентам в возрасте 65–79 лет без старческой астении, получающим антигипертензивную терапию, рекомендуется снижать САД первично до целевых значений <140 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости до <130 мм рт. ст. [17].

Пациентам в возрасте 65–79 лет с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) рекомендуется снижать САД первично до целевых значений 140–150 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости до 130–139 мм рт. ст., но с осторожностью, если исходное диастолическое АД (ДАД) <70 мм рт. ст. [17].

Пациентам в возрасте 80 лет и старше с ИСАГ рекомендуется снижать САД первично до целевых значений 140–150 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости до 130–139 мм рт. ст., но с осторожностью, если исходное ДАД <70 мм рт. ст. [17].

КОГДА НЕОБХОДИМО НАЗНАЧАТЬ НЕЙРОПРОТЕКТИВНУЮ ТЕРАПИЮ?

Применение нейропротекторов у пациентов с АГ рекомендовано при значениях по шкале МоСА ниже 26 баллов, а при использовании теста символьно-цифрового кодирования – ниже 45 баллов (символов) за 90 секунд [7]. Применение нейропротекторов должно быть рассмотрено у пациентов с АГ и субъективными КН.

КАКОЙ ПРЕПАРАТ ВЫБРАТЬ ДЛЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ?

Оригинальный (референтный) этилметилгидроксипиридина сукцинат – Мексидол® – отечественный препарат, молекула которого состоит из двух соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и сукцината [23]. Мексидол® препятствует развитию глутаматной эксайтотоксичности – важного компонента оксидативного стресса, а также ингибирует аскорбатзависимое (неферментативное) и НАДФН2-зависимое (ферментативное) железоиндуцированное перекисное окисление липидов. Он также способен связывать супероксидные анионные радикалы и повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы [24]. Мексидол® регулирует активность сигнальных ферментов, таких как аденилатциклаза, а также рецепторов бензодиазепинов, гамма-аминомасляной кислоты и ацетилхолина. Он способствует улучшению микроциркуляции и реологических свойств крови, а также снижает агрегацию тромбоцитов [25, 26]. Таким образом, Мексидол® обладает мультимодальным действием, включающим выраженные антиоксидантный, мембраностабилизирующий и антигипоксанта́нный эффекты [27].

Применение Мексидола совместно с антигипертензивной терапией доказанно уменьшает выраженность когнитивных расстройств у пациентов. Было проведено международное крупное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование МЕМО (Мексидол – хроническая ишемия МОЗга) по изучению эффективности

и безопасности Мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) [27], в рамках которого был выполнен ряд субанализов.

Целью одного из субанализов была оценка эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол® (внутривенно) и Мексидол® ФОРТЕ 250 (перорально) в группах пациентов с АГ и без таковой в аспекте влияния препарата на когнитивное функционирование, а также выраженность астенических, тревожных, вегетативных и двигательных нарушений и качество жизни при ХИМ [28]. В рамках субанализа пациенты с ХИМ были разделены на 4 подгруппы: 1-я – пациенты с АГ, получавшие препараты Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (n=144); 2-я – пациенты с АГ, получавшие плацебо (n=146); 3-я – пациенты без АГ, получавшие Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (n=15); 4-я – пациенты без АГ, получавшие плацебо (n=12). В конце периода наблюдения были выявлены статистически значимые различия в динамике баллов по шкале МоСА между группами пациентов, получавших Мексидол® и плацебо (p<0,0001), свидетельствующие о превосходящей эффективности применения Мексидола в подгруппе пациентов с АГ в плане коррекции КН. При этом на фоне терапии Мексидолом, в отличие от плацебо, медианное значение балла по шкале МоСА в конце периода наблюдения достигло нормы у всех пациентов. При оценке вторичных конечных точек эффективности статистически значимое преимущество Мексидола над плацебо в популяции пациентов с АГ на конечном визите было достигнуто по следующим параметрам: улучшение управляющих функций (тест замены цифровых символов), коррекция симптомов астении (шкала оценки астении MFI-20), уменьшение выраженности тревожных расстройств (шкала тревоги Бека), улучшение двигательных расстройств / коррекция нарушений походки (вестибуломожжечковый синдром; шкала Тинетти), улучшение качества жизни (психологический компонент здоровья по опроснику качества жизни SF-36).

Очень важным является тот факт, что профиль безопасности Мексидола был сопоставим с плацебо.

Полученные результаты дают основания рекомендовать длительное последовательное применение препарата Мексидол® в комплексном лечении пациентов с АГ и ХИМ в качестве инструмента защиты головного мозга

как органа-мишени при АГ и средства патогенетически обоснованной терапии когнитивных, эмоциональных, астенических, вегетативных и двигательных нарушений.

Дополнительным фактором, определяющим безопасность фармакотерапии Мексидолом, является тот факт, что он практически не вступает в межлекарственные взаимодействия и благодаря этому сочетается с другими препаратами для лечения соматических заболеваний [29].

КАКАЯ СХЕМА РЕКОМЕНДОВАНА?

Для максимального раскрытия терапевтического потенциала препарата и достижения результатов лечения, сопоставимых с результатами рандомизированных контролируемых исследований, рекомендована последовательная терапия: Мексидол® по 10 мл (500 мг) 1 раз в сутки внутривенно капельно или внутривенно струйно медленно на протяжении 14 дней с последующим приемом препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение последующих 60 дней.

КАКОВО МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ?

В 2023 году опубликована резолюция Совета экспертов «Возможности нейропротективной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями» [7]. Согласно положениям резолюции назначение нейропротекторов пациентам с КН на фоне АГ является патогенетически оправданным. Нейропротекция должна служить неотъемлемой частью ведения пациентов с АГ. При выборе нейропротектора врач должен опираться на доказательную базу конкретного препарата, подтверждающую его безопасность и эффективность. Предпочтительными являются лекарственные средства с мультимодальным действием, благодаря которым можно одновременно влиять на несколько патологических звеньев поражения головного мозга как органа-мишени при АГ и при этом избежать полипрагмазии. Авторы резолюции положительно охарактеризовали Мексидол® в качестве препарата, уменьшающего КН на фоне АГ. Экспертами рекомендовано дополнить алгоритм медикаментозного лечения пациентов с АГ путем включения этилметилгидроксипиридина сукцината в клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых».