

Остроумова О.Д.^{1,2}, Каравашкина Е.А.²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

¹127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ²119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Комплексная терапия когнитивных и эмоциональных нарушений у больных артериальной гипертензией

Статья посвящена проблеме когнитивных (КН) и эмоциональных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Подчеркивается важность их коррекции для повышения приверженности лечению. Обсуждаются механизмы действия, клиническая эффективность, результаты исследований стандартизованного экстракта Гинкго билоба (Egb 761®). Приведен клинический случай, иллюстрирующий эффективность и безопасность препарата у пациентки с АГ, КН и эмоциональными нарушениями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; эмоциональные расстройства; когнитивные нарушения; лечение.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Каравашкина ЕА. Комплексная терапия когнитивных и эмоциональных нарушений у больных артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):84–89.

Combination therapy for cognitive and emotional impairments in patients with arterial hypertension

Ostroumova O.D.^{1,2}, Karavashkina E.A.²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ²11, Rossolimo St., Moscow 119021

The paper deals with the problem of cognitive and emotional impairments (CI and EI) in patients with arterial hypertension (AH). It stresses the importance of their correction to improve adherence to treatment. The mechanisms of action and clinical efficacy of standardized Ginkgo biloba extract (Egb 761®) and the results of its trials are discussed. The paper describes a clinical case illustrating the efficacy and safety of the drug in a female patient with AH, CI, and EI.

Keywords: arterial hypertension; emotional impairments; cognitive impairments; treatment.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Karavashkina EA. Combination therapy for cognitive and emotional impairments in patients with arterial hypertension. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(1):84–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-84-89>

Когнитивные и эмоциональные нарушения при артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения (в том числе инсульт и деменция) являются основными причинами инвалидности и смертности во всем мире, в том числе в Российской Федерации [1–3]. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [2], в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины артериального давления (АД) с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, при этом антигипертензивная терапия может отсрочить их появление.

Исследование почти 6 тыс. больных АГ выявило достоверную отрицательную обратную связь между уровнем систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД и показателями когнитивных функций [4]. В.А. Парфенов и соавт. [5, 6] изучали когнитивные функции у пациентов среднего и пожилого возраста (средний возраст – 58,4±7,8 года), длительно страдающих АГ. Показано, что когнитивные нарушения (КН) встречаются у 73,7% пациентов с АГ, при отсутствии инсульта в анамнезе в большинстве случаев они являются легкими (46,7%), реже – умеренными (26,7%) [7, 8]. В исследовании Ю.А. Старчиной [6] деменция наблюдалась

только у пациентов, перенесших инсульт. Выявлено снижение показателей слухоречевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации. Особенно значимым было снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга: усвоение и закрепление программы действия, способность к обобщению и анализу, концептуализации, количество perseverаций и хаотичных ответов. КН затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов) [5]. При этом прослеживалась достоверная корреляция между выраженностью КН и уровнем САД, а также возрастом пациентов [5, 6].

Наличие и выраженность КН у пациентов с АГ тесно связаны с эмоциональными расстройствами [6–8]. Так, по данным Ю.А. Старчиной и соавт. [9, 10], в группе пациентов с АГ диагностирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень депрессии (12,6±6,5 балла по шкале депрессии Бека) и личностной тревожности (49±11,6 балла по шкале Спилберга) по сравнению с группой контроля (8,8±5 и

43±7,9 балла соответственно). Эмоциональные расстройства были выявлены у 62% пациентов с АГ, их выраженность не зависела от степени АГ, эти расстройства характеризовались наличием легкой депрессии и умеренно выраженной конституциональной и ситуационной тревожности. Только депрессивные расстройства отмечались лишь у 3,3% пациентов, преимущественно тревожные — у 15%, комбинированные тревожно-депрессивные — у 43,3%, т. е. в большинстве случаев. При этом жалобы на снижение памяти, которые предъявляли 76,7% пациентов, ассоциировались с более высоким уровнем депрессии и конституциональной тревожности: уровень депрессии по шкале Бека — 13,8±5,4 балла против 8,6±8,3 балла ($p<0,05$), конституциональной тревожности по шкале Спилбергера — 50,6±11 баллов против 44,3±12 баллов ($p<0,05$) по сравнению с пациентами без таких жалоб. Эмоциональные расстройства оказывали влияние на когнитивные функции: обнаружена корреляция между показателями депрессии по шкале Бека и тревожности по шкале Спилбергера и показателями краткой шкалы оценки психического статуса — КШОПС ($r=-0,3$; $p<0,05$), теста на запоминание 10 слов ($r=0,3$; $p<0,05$), бостонского теста называния ($r=0,4$; $p<0,05$), пробы Шульце ($r=0,3$; $p<0,05$). В то же время пациенты с выраженными эмоциональными расстройствами чаще предъявляли жалобы на снижение памяти (57,8%) по сравнению с больными с умеренно выраженными эмоциональными нарушениями (42,2%) [9, 10].

Невротические расстройства, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства (по МКБ-10 F40-48) в виде повышенной тревожности или снижения фона настроения являются самой частой причиной субъективных жалоб на снижение памяти [7, 8, 11]. Особенно велика вероятность легких депрессивных и субдепрессивных (дистимия) нарушений при наличии жалоб на снижение памяти у лиц молодого или среднего возраста [7, 8]. Следовательно, выявление и коррекция эмоциональных расстройств у больных с АГ будут способствовать улучшению качества жизни и повышению приверженности лечению.

Эффективными средствами терапии эмоциональных расстройств и КН, обусловленных эмоциональными расстройствами, являются психотропные препараты, особенно антидепрессанты [7]. Однако наличие ряда побочных эффектов и нежелание пациентов принимать препараты этого класса приводят к их редкому использованию. Поэтому крайне важным представляется поиск лекарственных средств других классов, эффективных при КН и эмоциональных расстройствах у больных АГ. Среди таких препаратов — стандартизованный экстракт Гинкго билоба (Egb 761®, танакан). Действующими веществами препарата являются флавоноидные гликозиды и терпеновые лактоны. Он оказывает положительное воздействие на КН различного генеза благодаря нескольким важным механизмам: вазорегуляторному влиянию на артерии, вены и капилляры; наличию в его составе флавоноидных гликозидов, которые ингибируют фермент фосфодиэстеразу, что приводит к расслаблению гладкомышечных волокон в стенках артериол и увеличению кровотока в микроциркуляторном русле [7, 12]. Под влиянием гинкголидов, входящих в состав Egb 761®, происходит улучшение реологических свойств крови [13]. Кроме того, повышается утилизация клетками кислорода и глюкозы, восстанавливается аэробный гликолиз, накапливаются АТФ и гликоген [7].

Наиболее важным механизмом действия Egb 761® в отношении психических нарушений и возможности коррекции КН, обусловленных эмоциональными факторами, является его влияние на нейромедиаторные процессы. В эксперименте было показано, что Egb 761® усиливает высвобождение из пресинаптических терминалей и обратный захват нейромедиаторов, что способствует нормализации психического состояния. Кроме того, препарат повышает чувствительность пресинаптических рецепторов к ацетилхолину в ЦНС [7, 14–16].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что Egb 761® благоприятно влияет не только на КН [17, 18], но и на настроение [19]. Обнаружено, что он оказывает антистрессорное, а также мягкое анксиолитическое и антидепрессивное действие [19–21]. На фоне лечения Egb 761® отмечено улучшение внимания, краткосрочной зрительной памяти, а также ряда операционных характеристик, особенно у больных с гипореактивностью и депрессией [22–26].

Результаты исследований [5, 9, 27] показывают, что включение Egb 761® в комбинированную терапию у пациентов с АГ позволяет существенно улучшить самочувствие. При нейропсихологическом исследовании установлено, что у пациентов с АГ на фоне приема Egb 761® по 120 мг/сут в течение 2 мес наблюдалось достоверное улучшение когнитивных функций [5, 9]. При этом у большинства больных уменьшились эмоциональные расстройства (показатели депрессии по шкале Бека и личностной тревожности по шкале Спилбергера) [5].

В другое открытое пострегистрационное наблюдательное исследование было включено 54 пациента 18–45 лет (средний возраст — 32,8±7,5 года), преимущественно женщины (63%), с легкими КН на фоне эмоциональных нарушений [28]. Egb 761® назначали в суточной дозе 120 мг (по 40 мг 3 раза в день) в течение 3 мес [28]. Такая терапия способствовала улучшению состояния больных, оцененного по опроснику САН (самочувствие, активность, настроение): среднее значение опросника достоверно увеличилось с 3,86±0,91 до 4,84±0,71 балла. Анализ полученных результатов продемонстрировал улучшение показателей всех трех шкал опросника САН на фоне терапии Egb 761®. Важно подчеркнуть, что среднее значение шкалы «настроение» возросло с 4,25±1,10 до 5,14±0,64 балла после завершения исследования, улучшение на ≥1 баллов зарегистрировано у 37% больных, при этом у подавляющего большинства пациентов самооценка настроения в конце исследования была в пределах нормальных значений. Лечение Egb 761® также способствовало заметному улучшению краткосрочной вербальной памяти и внимания [28].

Клинический опыт применения Egb 761®

Мы наблюдали 33 больных (15 женщин, 18 мужчин) в возрасте от 41 года до 64 лет (средний возраст — 52,9±5,7 года) с гипертонической болезнью II стадии (средняя длительность заболевания — 4,2±2,4 года), не менее 3 мес находившихся на стабильной фиксированной антигипертензивной терапии; на фоне терапии у пациентов имелось стойкое АД <140/90 мм рт. ст., но в то же время отмечались КН. В качестве антигипертензивной терапии назначали один раз в сутки утром фиксированную комбинацию либо метопролола сукцината/фелодипина (15, или 45,5% пациентов), либо валсартана/амлодипина (18, или 54,5%). К терапии был добавлен

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Egb 761* в дозе 80 мг 3 раза в сутки в течение 12 нед. На протяжении всех 12 нед дозу и схему назначения предшествующей антигипертензивной терапии не меняли, и пациенты не принимали каких-либо других лекарственных средств.

Основными критериями исключения из исследования были: деменция; АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. до назначения антигипертензивной терапии; клинически значимое заболевание сердца, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы (включая сахарный диабет), иммунологическое заболевание, психическое заболевание или расстройство, неврологическое заболевание (в том числе инсульт или транзиторная ишемическая атака любой давности); злоупотребление лекарственными средствами и/или алкоголем; непереносимость лактозы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; индивидуальная непереносимость компонентов исследуемых препаратов; одновременный прием препаратов, которые могут повлиять на изучаемые параметры в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения и до окончания исследования; беременность, лактация.

Для оценки эмоциональных расстройств у наших пациентов до и после лечения Egb 761* использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) [29]. Перед назначением Egb 761* средний балл по шкале «тревога» составил $12,3 \pm 3,2$, по шкале «депрессия» — $10,8 \pm 2,4$. По шкале «тревога» 63,6% больных имели ≥ 11 баллов, 33,3% — 8–10 баллов и только 1 (3,1%) пациент — < 8 баллов. По шкале «депрессия» ≥ 11 баллов зарегистрировано у 51,5% пациентов, 8–10 баллов — у 30,3%, ≤ 7 — у 18,2%. Через 12 нед лечения результаты опросника HADS были оценены у 31 пациента, 2 больных исключены из исследования. Отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение среднего балла по обоим шкалам: по шкале «тревога» до $9,8 \pm 2,6$ балла, по шкале «депрессия» до $8,7 \pm 1,8$ балла. При этом из 21 пациента, у которого исходно по шкале «тревога» было ≥ 11 баллов, у 90,5% отмечена положительная динамика, причем у 11 из них количество баллов стало соответствовать субклинически выраженной тревоге (8–10 баллов), а у 3 — даже отсутствию тревоги (≤ 7 баллов). По шкале «депрессия» из 17 больных с исходной оценкой ≥ 11 баллов положительная динамика выявлена у 94,1% случаев, у 8 из них количество баллов стало соответствовать субклинически выраженной депрессии (8–10 баллов), а у 2 — отсутствию депрессии (≤ 7 баллов).

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 58 лет, домохозяйка, обратилась с жалобами на снижение работоспособности, головную боль при умственной работе, нарушение памяти, внимания, повышенную утомляемость, повышенную эмоциональную лабильность, снижение настроения.

Около 7 лет страдает АГ. Периодически измеряет АД, которое, как правило, находится в пределах 150–160/до 100 мм рт. ст. При таком АД раньше чувствовала себя нормально, поэтому не лечилась. Максимальное АД — 180/120 мм рт. ст. Последний год при САД ≥ 170 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт. ст. принимает каптоприл 25 мг сублингвально. Ухудшение самочувствия отмечается в течение 3–4 последних месяцев, когда появились и стали нарастать указанные жалобы.

Перенесенные заболевания: корь, острая пневмония. Никогда не курила, алкоголем не злоупотребляет, любит мучную пищу. Семейный анамнез: мать пациентки страдала АГ, по-

стоянной формой фибрилляции предсердий, умерла от повторного инсульта в возрасте 76 лет. Отец скончался в 71 год от острого повторного инфаркта миокарда.

Состояние удовлетворительное. Питание избыточное. Индекс массы тела — 27,8 кг/см², окружность талии — 97 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Пульс — 72 в минуту, ритмичный. АД — 166/96 мм рт. ст. Левая граница относительной сердечной тупости расширена: 2 см кнаружи от левой среднеключичной линии в пятом межреберье. Частота дыханий — 20 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отмечаются вязкость мышления, раздражительность, сужение круга интересов, а также снижение интеллекта. Клинические анализы крови и мочи без отклонений от нормы. Биохимический анализ крови: креатинин — 83 мкмоль/л, глюкоза — 5,8 ммоль/л, общий холестерин — 5,79 ммоль/л, триглицериды — 1,47 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (по Фридвальду) — 4,29 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности — 0,83 ммоль/л, калий — 4,5 ммоль/л, мочевиная кислота — 272 мкмоль/л.

Электрокардиография: патологии не выявлено, синусовый ритм 76 ударов в минуту. Эхокардиография: уплотнение стенок аорты, створок митрального клапана; сократительная функция миокарда удовлетворительная, гипертрофия миокарда левого желудочка.

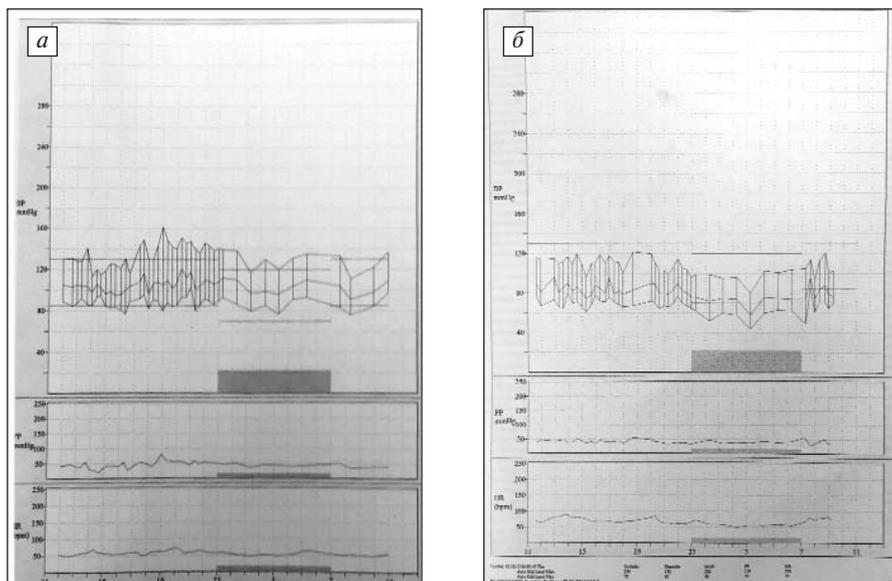
Консультация окулиста — ангиопатия сосудов сетчатки.

Цветное дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий: комплекс интима-медиа общих сонных артерий слева — до 1,1 мм, справа — до 1,1 мм, интима уплотнена; плавные С-образные извитости обеих внутренних сонных артерий; с обеих сторон в просвете дистального отдела общей сонной артерии с распространением в область бифуркации, в устье и проксимальном отделе внутренней сонной артерии визуализируются мелкие гипохолерные пристеночные атеросклеротические бляшки, не влияющие на гемодинамику; непрямолинейность хода позвоночных артерий между поперечными отростками шейных позвонков.

В качестве антигипертензивной терапии назначена фиксированная комбинация эксфорж (валсартан 80 мг/амлодипин 5 мг) 1 раз в сутки утром.

Через 2 нед отмечена положительная динамика: головная боль уменьшилась, немного улучшилась работоспособность. АД — 135/85 мм рт. ст. Побочных эффектов нет. Рекомендовано продолжить терапию эксфоржем в прежней дозе. Через 14 нед положительные изменения стали более выраженными: головная боль практически не беспокоила, несколько улучшились оперативная память, внимание, работоспособность. Однако сохранялись эмоциональная лабильность, пониженное настроение. АД по дневникам самоизмерения — 133/82 мм рт. ст. (норма $< 135/85$ мм рт. ст.); АД на приеме — 136/84 мм рт. ст. Побочных эффектов нет.

Суточное мониторирование АД (СМАД; см. рисунок, а). Среднесуточное АД: САД — 130 мм рт. ст., ДАД — 80 мм рт. ст., вариабельность САД — 16,1 мм рт. ст., ДАД — 11,1 мм рт. ст. Среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС) — 77 в минуту. Среднедневное АД: САД — 131 мм рт. ст., ДАД — 82 мм рт. ст., вариабельность САД — 15,2 мм рт. ст., ДАД — 10,6 мм рт. ст. Средне ночное АД: САД — 127 мм рт. ст., ДАД — 76 мм рт. ст., вариабельность САД — 10,4 мм рт. ст., ДАД — 9,0 мм рт. ст. Степень ночного снижения: САД — 3,1%, ДАД —



СМАД у пациентки Б., 58 лет, до (а) и после (б) лечения Egb 761®

7,4%. Тип суточного профиля АД — non-dipper. Заключение: отмечаются повышение САД и ДАД в ночные часы, увеличение variability САД и ДАД в дневные и ночные часы, недостаточная степень снижения САД и ДАД в ночное время.

КШОПС — 28 баллов (дважды ошиблась в серийном счете). Имеются трудности в пробах на обобщение: в ответ на вопрос, что общего между часами и линейкой, уверенно сказала «штрихи». Проба на литеральные ассоциации — 12 слов, проба на категориальные ассоциации — 16 животных. Рисование пересекающихся пятиугольников, кубика, часов — без патологии. Наибольшие трудности испытывает в тесте связи цифр и букв (trail making test, part B), который выполняет за 188 с (норма для соответствующего возраста и уровня образования — не более 106 с). Выполнение теста связи цифр (trail making test, part A) не нарушено.

По шкале HADS отмечены лабильность и сниженное настроение; шкала «тревога» — 14 баллов, шкала «депрессия» — 12 баллов.

Учитывая результаты нейропсихологического обследования, тестирования по шкале HADS, изменения суточного профиля АД, было решено добавить к лечению танакан по 80 мг 3 раза в день в течение 3 мес. Антигипертензивная терапия оставлена без изменений.

Через 3 мес жалоб нет, отмечает существенное улучшение оперативной памяти, концентрации внимания, настроения. Побочные эффекты на лекарственные препараты отсутствуют. АД по дневникам самостоятельного измерения — 130/73 мм рт. ст., АД на приеме — 128/72 мм рт. ст. При СМАД (см. рисунок, б) среднесуточное АД составило: САД — 123 мм рт. ст., ДАД — 69 мм рт. ст., variability САД — 10,8 мм рт. ст., ДАД — 8,2 мм рт. ст. Среднесуточная ЧСС — 76 в минуту. Среднедневное АД: САД — 130 мм рт. ст., ДАД — 74 мм рт. ст., variability САД — 10,9 мм рт. ст., ДАД — 7,9 мм рт. ст. Среднечасовое АД: САД — 107 мм рт. ст., ДАД — 58 мм рт. ст., variability САД — 4,7 мм рт. ст., ДАД — 3,3 мм рт. ст. Степень ночного снижения: САД — 17,7%, ДАД — 19,7%. Тип суточного профиля АД — dipper. Заключение: среднее САД и ДАД за сутки, в дневные и ночные часы — в пределах целевых значений. По сравнению с исходными данными

отмечается снижение variability САД и ДАД в дневные и ночные часы. Нарушений циркадного ритма АД нет.

КШОПС — 30 баллов (норма). Называет 13 слов на букву «с» (норма), 16 животных (норма). Тест связи цифр и букв (trail making test, part B) — 102 с (норма). Заключение: улучшение когнитивных функций; показатели нейропсихологических тестов — в пределах возрастной нормы. HADS: шкала «тревога» — 9 баллов, шкала «депрессия» — 7 баллов.

Обсуждение. Назначенная антигипертензивная терапия привела к нормализации «офисного» АД уже через 2 нед, однако практически все жалобы (кроме головной боли) сохранились, интенсивность их не изменилась через 3 мес лечения. Выполненное через 3 мес антигипертензивной терапии СМАД выявило повышение уровня САД и ДАД

в ночные часы, повышенную variability САД и ДАД в дневные и ночные часы, а также недостаточную степень снижения САД и ДАД в ночное время. Нейропсихологическое тестирование позволило обнаружить КН, а тестирование по шкале HADS — наличие тревоги и депрессии. Лечение Egb 761® через 3 мес привело к практическому исчезновению КН (как субъективных, так и по данным нейропсихологического тестирования), а также существенному уменьшению выраженности тревоги и депрессии. Особый интерес представляет динамика АД по данным СМАД, поскольку антигипертензивную терапию не изменяли. На фоне лечения Egb 761® выявлена существенная положительная динамика: нормализовалось АД в ночное время, уменьшилась variability АД в дневные и ночные часы, нормализовался суточный профиль АД. Все эти изменения имеют значительное влияние на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Вариability АД — колебания АД, превышающие физиологические [30]. Различают несколько видов variability АД, в том числе суточную variability АД, — избыточные колебания АД в течение суток (отдельно в дневные и ночные часы или, правильнее, в периоды сна и бодрствования) по данным СМАД [30]. В ряде крупных исследований указано на значение повышенной variability АД в дневные и ночные часы для риска развития инсульта при АГ [31–34]. Обнаружено, что variability среднедневного САД и ДАД, среднечасового САД является независимым предиктором развития цереброваскулярных событий [31]. Большое значение variability САД по данным СМАД как предиктора цереброваскулярных событий выявлено и в исследовании ASCOT (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [32].

Очень важным представляется снижение уровня среднечасового АД на фоне лечения Egb 761®. В специальном субанализе исследования ASCOT (ASCOT ABPM substudy) отмечено, что лучшие показатели выживаемости и снижения риска развития инсульта у пациентов, получавших комбинацию амлодипин/периндоприл, были связаны

с более эффективным контролем ночного АД при ее применении [35]. Также в этом субанализе обнаружено, что подъем средненочного САД на 14 мм рт. ст. увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений на 26%, средненочное САД ≥ 122 мм рт. ст., даже при нормальных значения АД при рутинном измерении, является самостоятельным прогностически неблагоприятным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта [35]. Более существенное значение ночного АД по сравнению с его средненочным уровнем как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений продемонстрировано также в Dublin Outcome Study [36], в котором участвовали 5292 больных АГ. Согласно полученным результатам, повышенное ночное АД было самостоятельным прогностически неблагоприятным фактором риска независимо от исходных характеристик пациентов, уровня АД по данным рутинного измерения и уровня средненочного АД по данным СМАД [36].

Степень ночного снижения АД представляет собой соотношение между средненочным и средненочным АД (в норме во время сна АД снижается) [3]. Различают следующие типы циркадного ритма АД [37]: *over-dipper* (снижение $>20\%$), *dipper* (снижение 10–20%), *non-dipper* (снижение $<10\%$), *night-peaker* (АД ночью выше, чем днем). Доказано, что у пациентов с недостаточным снижением ночного АД выше частота сердечно-сосудистых событий, в том числе инсульта [38, 39]. Так, в крупный метаанализ, проведенный по Международной базе данных СМАД (IDACO – International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes), вошло 11 проспективных популяционных исследований (7458 участников, средний возраст – 56,8 года) [38]. По результатам этого метаанализа степень ночного снижения САД коррелировала с риском общей, не сердечно-сосудистой и сердечно-сосудистой смертности (соответственно отношение рисков – 1,12; 1,14; 1,10; $p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,05$). Также было продемонстрировано, что уровень АД в ночные часы, а также соотношение САДночь/САДдень являются более значимыми по сравнению с уровнем АД в дневные часы предикторами общей, сердечно-сосудистой и не сердечно-сосудистой смертности независимо от получаемой антигипертензивной терапии [38]. Т. Ohkubo и соавт. [40] выявили, что уменьшение ночного снижения АД на 5% повышает риск сердечно-сосудистых событий, смерти на 20%. У больных, имеющих *non-dipper*-тип суточного профиля АД, выше распространенность эпизодов ишемии миокарда [41], утолщения комплекса «интима-медиа» [42], КН [43] и др.

Среди факторов риска недостаточного снижения АД в ночное время особое значение имеют пожилой и старческий возраст, ожирение и метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая невропатия, синдром ночного апноэ [3, 37]. Кроме того, к возможным причинам отсутствия ночного снижения АД относят расстройства сна и вегетативную дисфункцию [3]. Эти состояния могут приводить к нарушениям циркадного ритма АД за счет общих патофизиологических механизмов: повышения тонуса симпатической нервной системы, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункции эндотелия, системного воспаления [37]. Распространенность *non-dipper*- и *night-peaker*-типов циркадного ритма АД у больных с АГ велика и в среднем составляет 50% [37].

С учетом факторов риска недостаточного снижения АД представляется актуальной нормализация ночного сна, в том числе при тревожных расстройствах. На наш взгляд, снижение ночного АД и нормализация суточного профиля АД, наблюдаемые на фоне лечения Egb 761[®], обусловлены наличием у этого препарата положительного влияния на эмоциональный статус, что подробно рассматривалось выше. Специальных исследований влияния Egb 761[®] на коррекцию инсомнии не проводилось, однако в работе Е.Г. Филатовой и М.В. Наприенко [7] терапия Egb 761[®] в течение 3 мес приводила к улучшению качества ночного сна, согласно анкете клинической оценки качества ночного сна. Качество ночного сна в среднем в группе до лечения было снижено (< 20 баллов), на фоне терапии у 27 из 30 пациентов отмечена нормализация сна с полным его восстановлением к 3-му месяцу.

Таким образом, назначение Egb 761[®] пациентам с АГ обеспечивает улучшение когнитивных функций, нормализацию эмоционального состояния, улучшение ночного сна и снижение выраженности вегетативных нарушений, что в итоге способствует дополнительному снижению АД, особенно в ночное время, вариабельности АД и нормализации суточного профиля АД. Включение Egb 761[®] в комплексную терапию у пациентов с АГ, имеющих неврологические расстройства, будет способствовать улучшению качества жизни, приверженности лечению и уменьшению риска цереброваскулярных и коронарных осложнений.

Таким образом, назначение Egb 761[®] пациентам с АГ обеспечивает улучшение когнитивных функций, нормализацию эмоционального состояния, улучшение ночного сна и снижение выраженности вегетативных нарушений, что в итоге способствует дополнительному снижению АД, особенно в ночное время, вариабельности АД и нормализации суточного профиля АД. Включение Egb 761[®] в комплексную терапию у пациентов с АГ, имеющих неврологические расстройства, будет способствовать улучшению качества жизни, приверженности лечению и уменьшению риска цереброваскулярных и коронарных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet. Reviewed June 2016, cited 2016-08-26. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- Чазова ИЕ, Ратова ЛГ, Бойцов СА, Небиеридзе ДВ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;(3):5-26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendations of the Russian medical society on arterial hypertension and Russian scientific society of cardiology). *Sistemnye gipertenzii*. 2010;(3):5-26. (In Russ.)].
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- 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 Dec;58(12):1308-15.
- Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-130
- Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;(4):39–43. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;(4):39–43. (In Russ.)].
- Филатова ЕГ, Наприенко МВ. Терапия нарушений памяти и внимания у молодых пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(3):18-23. [Filatova EG, Naprienko MV. Therapy for memory and attention impairments in young patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(3):18–23. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2334

8. Преображенская ИС. Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. Фарматека. 2013; (54-13):14-8. [Preobrazhenskaya IS. Light and moderate cognitive disorders – clinical manifestations, etiology, pathogenesis, the possibility of using nootropic therapy. *Farmateka*. 2013; (54-13): 14-8. (In Russ.)].
9. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные функции и эмоциональное состояние больных, перенесших инсульт, на фоне антигипертензивной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(15):39–44. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive function and emotional status of stroke patients on the background of antihypertensive therapy. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;(15):39–44. (In Russ.)].
10. Старчина ЮА. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств при артериальной гипертензии. Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2006. [Starchina YuA. Early diagnosis and treatment of cognitive disorders in arterial hypertension. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2006].
11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр. Т. 1. Москва: Медицина; 1995. 765 с. [International statistical classification of diseases and health-related problems, 10th revision. Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1995. 765 p].
12. Захаров ВВ, Локшина АБ. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями. Москва, 2007. 30 с. [Zakharov VV, Lokshina AB. *Vedenie patientsov s kognitivnymi narusheniyami*. Moscow, 2007. 30 p].
13. Grylewski RJ, Korbut R, Robak J, Swies J. On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem Pharmacol*. 1987 Feb 1;36(3):317–22.
14. Hofferberth B. Influence of Gingo biloba extract (EGb761) on neurophysiological and neuropsychological measurements in patients suffering from psychoorganic syndrome. In: Christen Y, Courtois Y, Droy-Lefaix MT, editors. Effects of Gingo biloba extract (EGb761) on aging and age-related disorders. Advances in Gingo biloba Extract Research. Paris: Elsevier; 1995. P. 141–8.
15. Rapin JR, Franchert S, Grieu R. Effect of EGb761 on drain acetylcholine turnover. In: De Feudis FV, editor. Gingo biloba extract (EGb761). Pharmacological activities and clinical application. Paris: Elsevier; 1987. 17/18:2-12.
16. Taylor J. In vitro interaction of EGb761 with biogenic amine uptake sites and NMDA receptors syndrome. In: Christen Y, Courtois Y, Droy-Lefaix MT, editors. Effects of Gingo biloba extract (EGb761) on aging and age-related disorders. Advances in Gingo biloba Extract Research. Paris: Elsevier; 1995. 4:1-6.
17. Brondino N, De Silvestri A, Re S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Ginkgo biloba in Neuropsychiatric Disorders: From Ancient Tradition to Modern-Day Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:915691. doi: 10.1155/2013/915691. Epub 2013 May 28.
18. DeFeudis FV, Drieu K. Ginkgo Biloba Extract (EGb 761[®]) and CNS Functions: Basic Studies and Clinical Applications. *Curr Drug Targets*. 2000 Jul;1(1):25-58.
19. Cieza A, Maier P, Pöppel E. The effect of ginkgo biloba on healthy elderly subjects. (In Russ.]. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-2-17-23
20. Woelk H, Arnoldt KH, Kieser M, Hoerr R. Ginkgo biloba special extract EGB 761[®] in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2007 Sep;41(6):472-80. Epub 2006 Jun 30.
21. Jezova D, Duncko R, Lissanova M, et al. Reduction of rise in blood pressure and cortisol release during stress by Ginkgo biloba extract (EGB 761[®]) in healthy volunteers. *J Physiol Pharmacol*. 2002 Sep; 53(3):337-48.
22. Краснов ВН, Вельтишев ДЮ. Неврастения как вариант астенического синдрома: фармакотерапевтический анализ на модели терапии Танаканом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999;99(7):37-40. [Krasnov VN, Veltishchev DYU. Neurasthenia as a variant of the asthenic syndrome: pharmacological analysis of a model of therapy with Tanakan. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1999;99(7):37-40. (In Russ.)].
23. Милопольская ИМ. Лечение Танаканом астенических расстройств. Терапевтический архив. 2001;73(10):45-7. [Milopol'skaya IM. Treatment of asthenic disorders with Tanakan. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2001;73(10):45-7. (In Russ.)].
24. Незнамов ГГ, Телешова ЕС, Сюняков СА и др. Влияние танакана на психофизиологическое состояние больных с астеническими расстройствами. Экспериментальная и клиническая психофармакология. 2002;65(1):22-8. [Neznamov GG, Teleshova ES, Syunyakov SA, et al. Effect of tanakan on the psychophysiological state of patients with asthenic disorders. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya psikhofarmakologiya*. 2002;65(1):22-8. (In Russ.)].
25. Незнамов ГГ, Сюняков СА, Давыдова ИА, Телешова ЕС. «Быстрые» и «медленные» компоненты психотропного действия препаратов с ноотропными свойствами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000;100(6):33-7. [Neznamov GG, Syunyakov SA, Davydova IA, Teleshchova ES. «Fast» and «slow» components of psychotropic action of drugs with nootropic properties. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000;100(6):33-7. (In Russ.)].
26. Незнамов ГГ, Давыдова ИА, Кошелев ВВ и др. Перспективы применения Танакана в качестве антиастенического средства. Социальная и клиническая психиатрия. 1999;(2):21-6. [Neznamov GG, Davydova IA, Koshelev VV, et al. Prospects for the use of Tanakan as antiasthenic drug. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 1999;(2):21-6. (In Russ.)].
27. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Лечение танаканом неврологических расстройств у больных с артериальной гипертензией. Русский Медицинский Журнал. 2005;(22):1462-5. [Parfenov VA, Starchina YuA. Tanakan in the treatment of neurological disorders in patients with arterial hypertension. *Russkii Meditsinskiy Zhurnal*. 2005;(22):1462-5. (In Russ.)].
28. Парфенов ВА, Соловьева ЕЮ, Антоненко ЛМ и др. Лечение комбинированных когнитивных и эмоциональных расстройств у больных молодого и среднего возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):17-23. [Parfenov VA, Solov'eva EYu, Antonenko LM, et al. Treatment for mixed cognitive impairments and emotional disorders in young and middle-aged patients. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):17-23. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-2-17-23
29. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.
30. Остроумова ОД. Вариабельность артериального давления и риск развития инсульта при гипертонической болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(10):45-50. [Ostroumova OD. Blood pressure variability and risk of stroke in hypertension. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(10):45-50. (In Russ.)].
31. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2007 Feb;20(2):154-61.
32. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010 Mar 13;375(9718):895-905. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
33. Fratolla A, Parati G, Guspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens*. 1993 Oct;11(10):1133-7.
34. Parati G, Ulian L, Santucci C, et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens Suppl*. 1995 Dec;13(4):S27-34.
35. Dolan E, Stanton AV, Thomc S, et al on behalf of the ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4): 876-85. doi: 10.1097/HJH.0b013e328322cd62.
36. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):156-61. Epub 2005 Jun 6.
37. 2013 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the diagnosis of Adult Hypertension. Assessment of Cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int*. 2013 Apr;30(3):355-410. doi: 10.3109/07420528.2013.750490.
38. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1219-29.
39. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009 Oct;23(10):645-53. doi: 10.1038/jhh.2009.9. Epub 2009 Feb 19.
40. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002 Nov;20(11):2183-9.
41. Pierdomenico S, Buccì A, Costantini F, et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jun;31(7):1627-34.
42. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001 Sep;19(9):1539-45.
43. Guo H, Tabara Y, Igase M, et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study. *Hypertens Res*. 2010 Jan;33(1):32-6. doi: 10.1038/hr.2009.172. Epub 2009 Oct 23.

Поступила 17.09.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.