



¹ Российский
кардиологический
научно-
производственный
комплекс

² Институт
медико-
биологических
проблем

Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

А.А. Федорович^{1, 2}, Г.Н. Соболева¹

Адрес для переписки: Андрей Александрович Федорович, faa-micro@yandex.ru

Цель: изучить динамику капиллярного русла в коже у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца и нарушениями когнитивных функций в процессе антигипертензивной и нейрометаболической терапии.

Материал и методы. 60 пациентов с артериальной гипертензией второй-третьей стадии и ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения первого-второго функционального класса) с легкими и умеренными нарушениями когнитивных функций были рандомизированы на две группы. В первой группе антигипертензивная терапия была дополнена курсовым приемом препарата нейрометаболического механизма действия (Актовегин). Пациенты второй группы (группы сравнения) получали только антигипертензивную терапию. Всем пациентам проводили исследование микроциркуляции в коже ногтевого ложа методом капилляроскопии и тестирование когнитивных функций на устойчивость внимания (проба Шульте). Состояние оценивалось в динамике: T0 – до начала коррекции антигипертензивной терапии, T1 – перед выпиской после достижения целевых значений артериального давления, T2 – через четыре-пять недель в амбулаторном порядке.

Результаты. Подбор эффективных комбинаций и дозировок антигипертензивных препаратов различных классов позволил достичь целевого уровня артериального давления у всех пациентов в обеих группах без достоверных различий. В основной группе в точках T1 и T2 отмечалось достоверное ($p < 0,001$) улучшение когнитивных функций, увеличение количества функционирующих капилляров ($p < 0,05$), уменьшение функциональной rareфикации, уменьшение степени гидратации интерстициального пространства ($p < 0,05$). У пациентов группы сравнения достоверной положительной динамики на уровне капиллярного русла кожи и когнитивных функций выявлено не было.

Выводы. Достижение целевого уровня артериального давления не приводит к улучшению когнитивных функций. Дополнение антигипертензивной терапии препаратом нейрометаболического действия (Актовегин) не оказывает влияния на уровень артериального давления, но увеличивает количество функционирующих капилляров, уменьшает скрытую задержку воды в тканях и способствует улучшению нарушенных когнитивных функций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, микроциркуляция, капилляроскопия, rareфикация, когнитивные функции, Актовегин



Введение

По состоянию на 2002 г. артериальной гипертензией в мире страдали 26,4% (957–987 млн) взрослого населения планеты. По прогнозам, к 2025 г. заболеваемость достигнет значений в 29,2%, охватив таким образом почти 1,5 млрд человек [1].

Нарушение когнитивных функций – одно из ранних проявлений поражения головного мозга как органа-мишени артериальной гипертензии [2]. Легкие и умеренные расстройства наблюдаются у 73% пациентов среднего и пожилого возраста с длительным (более пяти лет) течением заболевания [3]. Существенный вклад в развитие когнитивных нарушений вносит атеросклеротический процесс, который часто сопутствует артериальной гипертензии. В последние годы взаимосвязь между ишемической болезнью сердца и нарушениями когнитивных функций отмечена в ряде работ [4–6].

Когнитивные расстройства характеризуются прогрессирующим течением с неизбежной трансформацией в деменцию. Принципиально деменцию от легких и умеренных форм когнитивных расстройств отличает наличие инвалидизации (невозможность поддерживать профессиональную деятельность) и социальной и бытовой дезадаптации [7]. В проспективном исследовании было показано, что через четыре года с момента диагностирования умеренных когнитивных расстройств деменция развивалась у 70% пациентов, а через пять лет – у 100% больных [8].

Нормализация уровня артериального давления считается одним из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией [9–11]. Тем не менее когнитивные нарушения могут сохраняться даже на фоне достижения целевых уровней артериального давления, что не только способствует сокращению продолжительности

и качества жизни, но и уменьшает приверженность пациентов лечению [11–13].

С одной стороны, состояние тонуса сосудов на уровне микроциркуляторного русла определяет показатели периферического сопротивления и, как следствие, становление артериальной гипертензии. Медикаментозная коррекция нарушений микроциркуляции, таким образом, представляет собой патогенетически обоснованную стратегию лечения артериальной гипертензии [14]. С другой стороны, находясь под системным воздействием нейрогуморальных изменений, характерных для артериальной гипертензии, сосуды микроциркуляции одновременно сами становятся мишенью патологии. А. Triantafyllou и соавт. [15] наглядно показали, что нарушения в системе микроциркуляции относятся к наиболее распространенным формам поражения органов-мишеней у пациентов, которые не получали антигипертензивную терапию.

Современная антигипертензивная терапия в подавляющем большинстве случаев позволяет достичь целевых значений артериального давления, но сохраняющиеся на этом фоне у некоторых пациентов когнитивные нарушения требуют применения дополнительных лекарственных средств нейрометаболического типа действия. Одним из препаратов данной группы является Актовегин, который, по результатам многочисленных исследований, не только способствует регрессу когнитивных нарушений [16], но и оказывает непосредственное влияние на сосуды микроциркуляторного русла, улучшая параметры микрогемодинамики и вазомоторной активности микрососудистого эндотелия [17–19].

Цель

Неинвазивное изучение динамики капиллярного кровотока в коже у больных артериальной гипертензией в сочетании

с ишемической болезнью сердца и нарушением когнитивных функций в процессе терапии антигипертензивными препаратами и Актовегином.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет с артериальной гипертензией второй-третьей стадии, ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения первого-второго функционального класса и имеющие легкие или умеренные когнитивные расстройства (по заключению невролога). Критерием исключения было наличие сахарного диабета, диффузных заболеваний соединительной ткани, нарушения ритма сердца, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда или нарушений мозгового кровообращения в анамнезе. Средняя длительность артериальной гипертензии (от момента установления диагноза и начала антигипертензивной терапии) составляла $8,4 \pm 3,4$ года.

Всем пациентам при госпитализации проводили обследование и коррекцию антигипертензивной терапии. Назначались такие гипотензивные препараты, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторы. Препараты с диуретическим эффектом принимали только три пациента при поступлении и двое на момент выписки. 45 больных в связи с нарушениями липидного обмена получали гиполипидемическую и антиагрегантную терапию, которая в процессе исследования коррекции не требовала.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов на две группы. В первую группу вошли 30 пациентов, которым с целью коррекции нарушений когнитивных функций на протяжении периода госпитализации вводили дополнительные ежедневные инфузии 250,0 мл (8 мг/мл) Актовегина в течение десяти

Неврология



Таблица 1. Основные характеристики пациентов анализируемых групп

Параметр	Основная группа (Актовегин)		Группа сравнения		
	исходно	выписка	исходно	выписка	
Возраст	62,3 ± 7,3		58,3 ± 11,2		
Пол (м/ж)	12/18		14/16		
Длительность артериальной гипертензии (терапии)	8,7 ± 3,9		8,2 ± 3,7		
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	140,4 ± 16,4	122,7 ± 6,9	141,8 ± 19,6	121,4 ± 8,3	
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	81,5 ± 8,1	72,9 ± 5,5	82,9 ± 11,3	74,8 ± 8	
Частота сердечных сокращений, уд/мин	68,1 ± 7,9	66,9 ± 8,3	65,8 ± 8,5	67,2 ± 9,1	
Индекс массы тела, кг/м ²	30,5 ± 5,4		30,4 ± 2,9		
Общий холестерин, ммоль/л	5,61 ± 1,29		5,67 ± 1,69		
Триглицериды, ммоль/л	1,28 ± 0,53		1,76 ± 0,91		
Глюкоза, ммоль/л	5,51 ± 0,84		5,33 ± 0,68		
Гипотензивная терапия	один препарат	6	3	8	3
	два препарата	9	11	9	12
	три препарата	15	16	13	15
	диуретики	1	1	2	1
Статины + антиагреганты	21	21	24	24	

дней. После выписки из стационара пациенты данной группы продолжали прием таблетированной формы Актовегина в дозе 1200 мг/сут (400 мг три раза в день) на протяжении четырех недель. Вторая группа – группа сравнения – состояла из 30 пациентов, которые получали только антигипертензивную терапию. Пациенты обеих групп исходно и перед выпиской были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 1).

Исследование микроциркуляции проводили в помещении с постоянно поддерживаемой температурой на уровне $+23 \pm 1$ °C после 15-минутного периода адапта-

ции. Во время периода адаптации пациенты проходили тестирование на определение устойчивости внимания с использованием пробы Шульце.

Для исследования капиллярного кровотока использовали прибор «Капилляроскан-1» (ООО «Новые энергетические технологии», Москва, Сколково, Россия). Пациент находился в положении сидя, рука располагалась на уровне сердца. Для изучения выбиралась ногтевая фаланга безымянного пальца или мизинца правой или левой кисти, в зависимости от «качества» объекта исследования (ногтевого ложа). В процессе динамического наблюдения капилляроскопию проводили в одном и том же для каждого испытуемого пальце.

Средний размер перикапиллярной зоны (линейный размер от наиболее близкой точки переходного отдела капилляра до максимально удаленной точки кожного сосочка (рис. 1)) определяли по 15–20 ($17,3 \pm 2,1$) капиллярам в области ногтевого ложа. В данной области капилляры располагаются горизонтально относительно поверхности кожи, что позволяет визуализировать их на всем протяжении. Величина перикапил-

лярной зоны отражает степень гидратации интерстициального пространства кожи и косвенно позволяет оценивать эффективность функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ и скрытую задержку жидкости в тканях.

Для определения плотности капилляров в 1 мм² кожи объектив капилляроскопа перемещали от ногтевого ложа в сторону межфалангового сустава, где капилляры располагаются перпендикулярно поверхности кожи и можно визуализировать только переходный отдел капилляров. Оценку параметров функциональной и структурной rareфикации проводили в два этапа. Первый снимок в режиме стоп-кадра делали исходно (функциональная rareфикация), второй снимок – через две минуты венозной окклюзии (рис. 2), для чего в предварительно наложенной на плечо манжете нагнетали давление до 60 мм рт. ст. (структурная rareфикация).

Неинвазивное исследование капиллярного кровотока в коже и оценка когнитивных функций проводились трижды: при поступлении в стационар (Т0), на 10–12-й день госпитализации не-

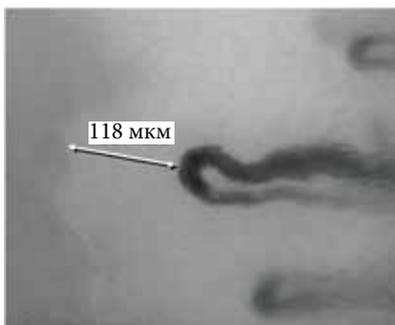


Рис. 1. Капилляроскопия в области ногтевого ложа для определения размера перикапиллярной зоны



посредственно перед выпиской из стационара (Т1) и на амбулаторном этапе через 40–50 дней от момента первого исследования (Т2). Полученные результаты представлены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Для оценки достоверности динамики анализируемых параметров применяли непараметрический метод с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon test) для парных сравнений, для определения различий показателей между группами – критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test). Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи различных показателей использовали метод ранговых корреляций по Спирмену (Spearman). Взаимосвязь считали достоверной при значениях $p < 0,05$. Статистическую обработку выполняли с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Результаты

Исследование микроциркуляции и когнитивных функций в точках Т0 и Т1 проведено всем пациентам в обеих группах. Контрольное исследование в Т2 на амбулаторном этапе в группе Актовегина прошли 29 пациентов: 24 в интервале четыре-пять недель после выписки, пять в интервале пять-шесть недель. Один пациент от контрольного исследования отказался. В контрольной группе исследование в точке Т2 удалось выполнить только 22 пациентам: девяти в интервале четыре-пять

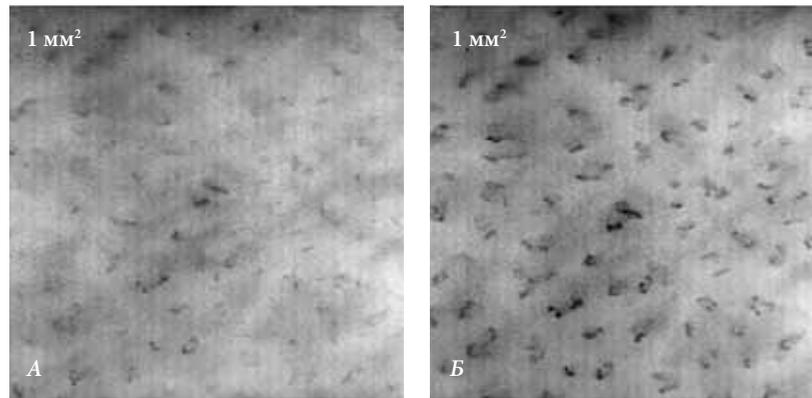


Рис. 2. Капилляроскопия кожи ногтевой фаланги пальца в непосредственной близости от межфалангового сустава для определения плотности капилляров в 1 мм² и оценки элементов функциональной (исходно – А) и структурной rareфикации (венозная окклюзия две минуты – Б)

недель и 13 в интервале пять – семь недель после выписки. Восемь пациентов от контрольного исследования отказались. Артериальное давление и частоту сердечных сокращений измеряли пациенту на левой руке в положении сидя на десятой минуте периода адаптации после выполнения пробы Шульте. Местную температуру кожи измеряли инфракрасным термометром «Beurer» (Германия) непосредственно в области ногтевого ложа индивидуально для каждого пациента (левая/правая кисть, четвертый-пятый палец) непосредственно перед капилляроскопией. Данные приведены в табл. 2. Достоверных различий между группами по данным показателям не получено. Результаты пробы Шульте показали, что в основной группе имело место достоверное уменьшение среднего времени (по пяти

таблицам) на момент выписки из клиники (Т1) и через четыре-пять недель (Т2) по сравнению с исходными данными (Т0). В группе сравнения такой динамики не отмечено. При отсутствии достоверных различий в исходном уровне устойчивости внимания на этапах Т1 и Т2 между группами результаты тестирования достоверно различались (табл. 3). Результаты исследования капиллярного русла продемонстрировали достоверное уменьшение размера перикапиллярной зоны в группе Актовегина, что свидетельствует об уменьшении степени гидратации интерстициального пространства (рис. 3). У пациентов без медикаментозной коррекции когнитивных нарушений динамика перикапиллярной зоны находилась в диапазоне погрешности измерений линейных размеров, которая

Таблица 2. Динамика артериального давления, частоты сердечных сокращений и местной температуры кожи у пациентов анализируемых групп

Параметр	Основная группа (Актовегин)			Группа сравнения		
	Т0	Т1	Т2	Т0	Т1	Т2
Температура, °С	32,8 ± 3,0	32,1 ± 2,9	31,9 ± 2,6	32,4 ± 2,7	31,8 ± 3,3	31,3 ± 1,9
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	134,4 ± 12,1	119,7 ± 11,9	121,2 ± 11,8	135 ± 12,5	117,6 ± 15,4	120,2 ± 13,6
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	78,9 ± 10,5	71,8 ± 9,5	72 ± 9,9	78,5 ± 10,7	71,1 ± 9,4	73,7 ± 10,1
Частота сердечных сокращений, уд/мин	62,3 ± 7,9	61,7 ± 7,3	62,5 ± 6,8	63,6 ± 8,1	65,8 ± 8,9	63,9 ± 7,9



Таблица 3. Результаты тестирования устойчивости внимания в группах, с

Этап	Основная группа (Актовегин)	Группа сравнения
T0	53,4 ± 4,1	54,1 ± 4,0
T1	42,3 ± 2,7*	51,9 ± 4,1***
T2	42,9 ± 2,8**	51,1 ± 3,6****

* $p < 0,001$; ** $p < 0,005$ (критерий Вилкоксона) – значения достоверны относительно исходных значений T0.

*** $p < 0,01$; **** $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни) – значения достоверны относительно показателя в основной группе (Актовегин).

при данном увеличении и разрешающей способности матрицы цифровой видеокамеры капилляроскопа составляет ± 3 мкм.

Результаты оценки плотности капиллярной сети показали, что у пациентов основной группы в процессе коррекции когнитивных нарушений достоверно увеличилось количество функционирующих в состоянии покоя капилляров в 1 мм^2 с $56,1 \pm 1,7$ до $62,8 \pm 1,4$ ($p < 0,05$) и $62,2 \pm 1,3$ кап/мм² ($p < 0,05$) в точках T1 и T2 соответственно (рис. 4). У пациентов группы сравнения данный показатель продемонстрировал слабую и недостоверную положительную динамику: с $55,8 \pm 1,9$ до $57,4 \pm 1,6$ ($p = 0,69$)

и $58,1 \pm 1,3$ кап/мм² ($p = 0,53$) соответственно. Общее количество капилляров, определяемое при венозной окклюзии и отражающее наличие элементов структурной редификации, в обеих группах осталось без динамики. В основной группе данный показатель составил $70,4 \pm 2,1$ (T0), $71,1 \pm 1,9$ (T1), $70,8 \pm 1,9$ кап/мм² (T2), а в группе сравнения $71,1 \pm 2$, $71,7 \pm 1,7$ и $71,9 \pm 1,8$ кап/мм² соответственно.

Достоверных корреляционных взаимосвязей между различными анализируемыми показателями выявлено не было. Единственная и очень слабая с тенденцией к достоверности отрицательная взаимосвязь ($r = -0,17$; $p = 0,095$) обнаружена между уровнем систолического артериального давления перед капилляроскопией (табл. 2) и количеством функционирующих капилляров (функциональная редификация) для всей группы ($n = 60$).

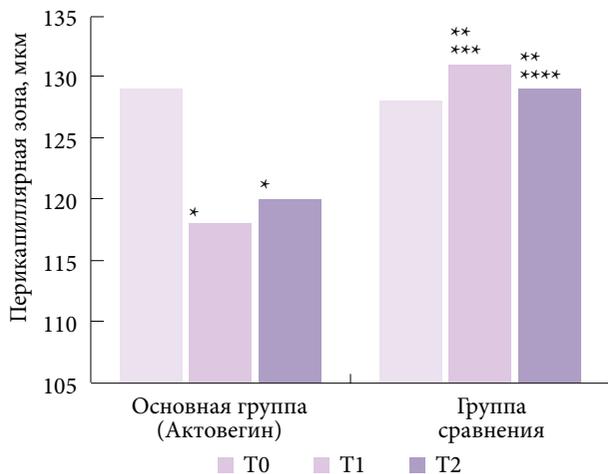
Обсуждение

У всех без исключения пациентов, включенных в исследование, добиться снижения артериального давления до целевых значений удалось благодаря коррекции дозировок и комбинаций гипотензивных препаратов различных классов. Только у 10% пациентов снижение артериального давления достигнуто на фоне приема одного препарата, остальным потребовалась комбинация из двух-трех препаратов различных групп.

Первым положительным результатом приема Актовегина со стороны капиллярного русла

стало достоверное уменьшение размера перикапиллярной зоны. Аналогичный результат был получен и при остром фармакологическом тесте у здоровых добровольцев [17, 18]. Увеличение размера перикапиллярной зоны свидетельствует о повышении степени гидратации интерстициального пространства, обусловленном нарушением процессов реабсорбции или функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ с преобладанием процессов фильтрации, что характерно для больных артериальной гипертензией [20]. В любом случае увеличение перикапиллярной зоны указывает на скрытую задержку жидкости в тканях, что продемонстрировано в ряде работ [21, 22]. Естественно, увеличение степени гидратации интерстициального пространства имеет негативные метаболические последствия, обусловленные увеличением дистанции кровь←клетка для питательных веществ и продуктов тканевого метаболизма. Таким образом, размер перикапиллярной зоны не только отражает эффективность функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ, но и может служить косвенным показателем состояния тканевого метаболизма.

Вторым положительным результатом курсового приема Актовегина стало достоверное увеличение количества функционирующих капилляров в состоянии покоя, то есть уменьшение элементов функциональной редификации. В группе сравнения на фоне достижения целевого уровня артериального давления также наблюдалась некоторая положительная тенденция, но данная динамика была менее выражена и не достигла достоверных значений. Общее количество капилляров, определяемое при двухминутной венозной окклюзии и отражающее элементы структурной редификации, в обеих группах осталось неизменным на протяжении всего периода наблюдения.



* $p < 0,05$, ** не достоверно (критерий Вилкоксона) – достоверность относительно исходных значений в группе.

*** $p < 0,01$, **** $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни) – значения достоверны относительно показателя в основной группе (Актовегин) на соответствующем этапе исследования.

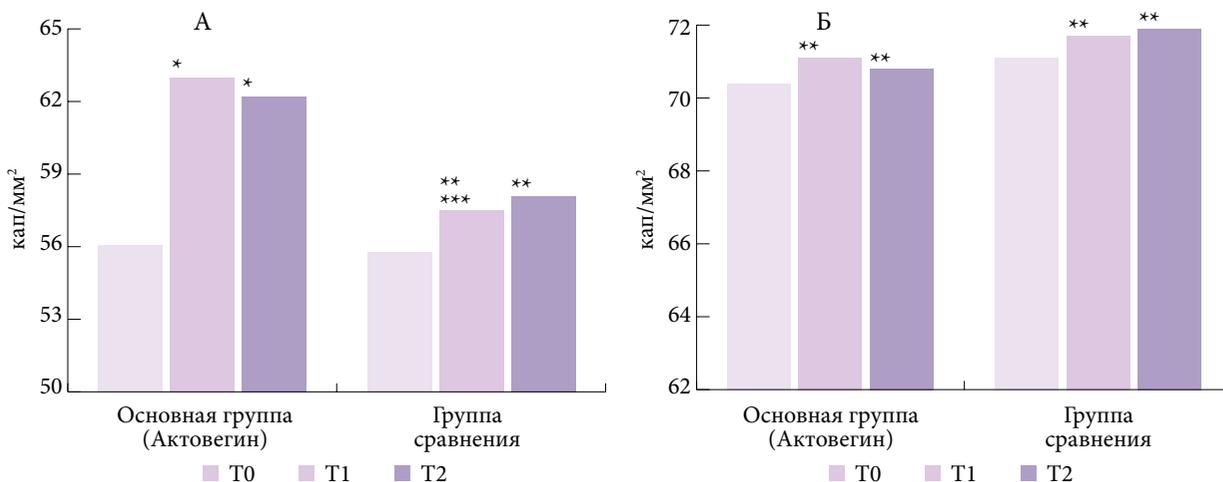
Рис. 3. Динамика размера перикапиллярной зоны в контрольных точках T0, T1, T2



Разрежение капиллярного русла кожи у больных артериальной гипертензией отмечается в большом количестве исследований и рассматривается как один из возможных патогенетических механизмов развития данного заболевания [23–32]. Некоторые исследователи выявляют достоверную корреляцию между количеством капилляров и уровнем артериального давления [31, 32]. Эффективная антигипертензивная терапия приводит к уменьшению элементов как функциональной, так и структурной rareфикации. Однако во всех опубликованных работах исходное состояние капиллярного русла оценивалось на фоне отсутствия антигипертензивной терапии. При этом в исследовании включалось большое количество пациентов и длительность терапии составляла не менее 24 недель, а положительный эффект отмечался далеко не для всех классов антигипертензивных препаратов [27, 28, 31–34]. Несмотря на малую выборку и короткий срок наблюдения, в основной группе была получена достоверная положительная динамика со стороны не-

посредственно капиллярного русла. Увеличение количества функционирующих капилляров на фоне коррекции когнитивных нарушений может быть обусловлено сочетанием нескольких факторов. Один из основных, на наш взгляд, – уменьшение артериоло-венулярного шунтирования кровотока в коже с преимущественным поступлением крови непосредственно в капиллярное русло, что является одним из характерных эффектов Актовегина [19]. В качестве второго механизма можно рассматривать снижение элементов экстравазальной компрессии на фоне уменьшения гидратации интерстициального пространства, что также обусловлено влиянием Актовегина на уровне обменного звена сосудистого русла. Учитывая состав Актовегина (более 200 физиологически активных «молекул»), с большой долей вероятности можно предполагать наличие и других положительных механизмов действия (например, антиапоптотического, антиоксидантного), которые также могут способствовать уменьшению элементов функциональной rareфикации.

Совершенно очевидно, что между улучшением когнитивных функций и положительной динамикой на уровне обменного звена большого круга кровообращения (капиллярное русло кожи) есть определенная взаимосвязь, которую, к сожалению, по данным корреляционного анализа выявить не удалось. В этом отношении очень интересны результаты работы М.В. Иванова и соавт., которые показали, что между когнитивными функциями и показателями функции эндотелия (концентрация оксида азота, эндотелина 1 и различными факторами апоптоза) существуют достоверные корреляционные взаимоотношения [35]. Улучшение когнитивных функций на фоне приема Актовегина продемонстрировано в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения [16], а также в открытых исследованиях. В работе Е.Д. Остроумовой и соавт. терапия Актовегином когнитивных нарушений, возникших на фоне артериальной гипертензии, приводила к субъективному и объ-



* $p < 0,05$, ** не достоверно (критерий Вилкоксона) – достоверность относительно исходных значений в группе.

*** $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни) – значения достоверны относительно показателя в основной группе (Актовегин) на соответствующем этапе исследования.

Рис. 4. Количество капилляров в 1 мм² кожи в контрольных точках T0, T1, T2: А – количество функционирующих капилляров исходно (функциональная rareфикация); Б – количество капилляров после двухминутной венозной окклюзии (структурная rareфикация)



активному улучшению памяти и внимания, которое сохранялось в течение шести месяцев после окончания приема препарата [36].

В.В. Захаров и соавт. изучали терапевтическое действие Актовегина в отношении когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, разделенных на две подгруппы: с наличием сопутствующей артериальной гипертензии, признаков ишемической болезни сердца и гемодинамически значимых стенозов сонных артерий или отсутствием вышеперечисленной патологии [37]. После трехмесячного курса терапии оказалось, что наибольшая динамика показателей когнитивных функций отмечалась в группе пациентов, у которых диабет сочетался с другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска. В основе когнитивных нарушений в этой категории пациентов наряду с другими факторами лежит тканевая гипоксия, обусловленная макро- и микрососудистым повреждением. Вероятно, Актовегин за счет улучшения параметров микроциркуляторного кровотока оказывает дополнительный положительный эффект при сосудистых когнитивных расстройствах, которые обуславливают поражение сосудов малого калибра.

Таким образом, эффекты Актовегина объясняются плейотропным механизмом его действия, ведущее место в котором отводится активирующему влиянию на энергетический метаболизм клеток различных органов [38, 39], снижению окислительного стресса, апоптоза

и увеличению числа синаптических связей между нейронами [40]. На основе полученных в ходе настоящего исследования данных можно сделать вывод о том, что в коррекции когнитивных нарушений не последнюю роль играет улучшение различных параметров кровотока непосредственно в системе микроциркуляторного русла головного мозга.

На первый взгляд, данное утверждение может показаться спорным, поскольку полученные результаты отражают положительную динамику только в микрососудистом русле кожи, одной из основных функций которой является участие в процессах терморегуляции. Однако результаты исследований, проведенных в последние два десятилетия, с применением и капилляроскопии, и лазерной доплеровской флоуметрии [41–46] свидетельствуют о том, что функциональное состояние микрососудистого русла кожи может отражать состояние процессов микроциркуляции и в других органах и системах [47].

Заключение

Проведенное исследование показало, что курсовой прием Актовегина не оказывает непосредственного воздействия на значения артериального давления. Достиж целевых уровней артериального давления в обеих группах больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца удалось за счет подбора эффективных комбинаций и дозировок антигипертензивных препаратов различных классов. Однако антигипертензивная и гипопо-

пидемическая терапия не повлияла на нарушенные функции головного мозга, которые улучшились на фоне терапии Актовегином. Необходимость коррекции нарушенных функций головного мозга не вызывает сомнений, поскольку это не только положительно сказывается на длительности и качестве жизни, но и способствует приверженности пациентов лечению.

Ко всем известным на сегодняшний день эффектам Актовегина, которые обуславливают плейотропность механизма его действия, необходимо добавить еще и прямое влияние непосредственно на параметры капиллярного кровотока (увеличение количества функционирующих капилляров) и эффективности функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ (уменьшение степени гидратации интерстициального пространства). Учитывая системный характер действия препарата, можно с большой долей вероятности предполагать благоприятный результат курсового приема Актовегина при артериальной гипертензии в сочетании с атеросклерозом и без него в отношении и других органов-мишеней – сердца, почек, что требует дальнейших исследований.

Благодарность

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, который может восприниматься как наносящий ущерб беспристрастности исследования. Данная работа была поддержана грантом, предоставленным компанией «Такеда». *

Литература

1. *Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet*. 2005. Vol. 365. № 9455. P. 217–223.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации РМОАГ // *Кардиологический вестник*. 2015. № 1. С. 5–30.
3. *Старчина Ю.А., Парфенов В.А.* Память и другие когнитивные функции у больных с артериальной гипертензией // *Клиническая геронтология*. 2004. № 8. С. 33–39.
4. *Lima L.M., Carvalho Md., Ferreira C.N. et al.* Atheromatosis extent in coronary artery disease is not correlated with apolipoprotein-E polymorphism and its plasma levels, but associated with cognitive decline // *Curr. Alzheimer. Res.* 2010. Vol. 7. № 6. P. 556–563.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой.

Показания к применению: Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью: Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы: Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru

www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: апрель 2015.



5. Dregan A., Stewart R., Gulliford M.C. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study // *Age Ageing*. 2013. Vol. 42. № 3. P. 338–345.
6. Ancelin M.L., Ripoche E., Dupuy A.M. et al. Gender-specific associations between lipids and cognitive decline in the elderly // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24. № 7. P. 1056–1066.
7. Henderson A.S. Dementia. Geneva: World Health Organization, 1994.
8. Larrieu S., Lettenez L., Orgogozo J.M. et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort // *Neurology*. 2002. Vol. 59. № 10. P. 1594–1599.
9. Forette F., Seux M.L., 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. № 9137. P. 1247–1351.
10. Trenkwalder P. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) – recent analyses // *J. Hypertens. Suppl.* 2006. Vol. 24. № 1. P. S107–114.
11. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы // *Consilium Medicum*. 2009. Т. 11. № 2. С. 55–61.
12. Kilander L., Nyman H., Boberg M. et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men // *Hypertension*. 1998. Vol. 31. № 3. P. 780–786.
13. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М.: Медиграфикс, 2006.
14. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? // *Circulation*. 2001. Vol. 104. № 6. P. 735–740.
15. Triantafyllou A., Anyfanti P., Zambelis X. et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014. Vol. 8. № 8. P. 542–549.
16. Saletu B., Grünberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials // *Neuropsychobiology*. 1990–1991. Vol. 24. № 3. P. 135–148.
17. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // *Microvasc. Res.* 2012. Vol. 84. № 1. P. 86–93.
18. Федорович А.А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013. № 2. С. 15–25.
19. Учкин И.Г., Зудин А.М., Багдасарян А.Г., Федорович А.А. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микроциркуляторного русла // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014. № 2. С. 27–35.
20. Antonios T.F., Singer D.R., Markandu N.D. et al. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality // *Hypertension*. 1999. Vol. 34. № 4. Pt. 1. P. 655–658.
21. Kanishcheva E., Fedorovich A., Loukianov M., Boytsov S. Capillary nail bed parameters in hypertensives and normotensives in age group of 60–80 years // *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28. Suppl. A. P. e182.
22. Гурфинкель Ю.И., Макеева О.В., Острожинский В.А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии // *Функциональная диагностика*. 2010. № 2. С. 18–25.
23. Hudetz A.G. Percolation phenomenon: the effect of capillary network rarefaction // *Microvasc. Res.* 1993. Vol. 45. № 1. P. 1–10.
24. Prasad A., Dunnill G.S., Mortimer P.S., MacGregor G.A. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension // *J. Hypertens.* 1995. Vol. 13. № 2. P. 265–268.
25. Noon J.P., Walker B.R., Webb D.J. et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. № 8. P. 1873–1879.
26. Serne E.H., Gans R.O., ter Maaten J.C. et al. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction // *Hypertension*. 2001. Vol. 38. № 2. P. 238–342.
27. Antonios T.F., Rattray F.M., Singer D.R. et al. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension // *Heart*. 2003. Vol. 89. № 2. P. 175–178.
28. Debbabi H., Uzan L., Mourad J.J. et al. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2006. Vol. 19. № 5. P. 477–483.
29. Feihl F., Liaudet L., Waeber B., Levy B.I. Hypertension: a disease of the microcirculation? // *Hypertension*. 2006. Vol. 48. № 6. P. 1012–1017.
30. Cheng C., Dascalakis C., Falkner B. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2008. Vol. 2. № 2. P. 79–88.
31. Kaiser S.E., Sanjuliani A.F., Estato V. et al. Antihypertensive treatment improves microvascular rarefaction and reactivity in low-risk hypertensive individuals // *Microcirculation*. 2013. Vol. 20. № 8. P. 703–716.
32. Serné E.H., Stehouwer C.D., ter Maaten J.C. et al. Microvascular function relates to insulin sensitivity and blood pressure in normal subjects // *Circulation*. 1999. Vol. 99. № 7. P. 896–902.
33. Penna G.L., Garbero R., Neves M.F. et al. Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction // *Clinics*. 2008. Vol. 63. № 5. P. 613–618.
34. Debbabi H., Bonnin P., Levy B.I. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2010. Vol. 23. № 10. P. 1136–1143.
35. Иванов М.В., Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б. Эндотелиальная дисфункция и процессы апоптоза в патогенезе когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией // *Бюллетень сибирской медицины*. 2009. № 1. С. 27–32.
36. Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю., Первичко Е.И. Коррекция когнитивных нарушений Актосегномом



- у больных гипертонической болезнью // Больница – все для ЛПУ. 2012. № 4. С. 22–26.
37. Захаров В.В., Соснина В.Б. Применение антигиперсанта в лечении когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом // Неврологический журнал. 2008. № 5. С. 39–43.
38. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // Wien Med. Wochensh. 2011. Vol. 161. № 3–4. P. 80–88.
39. Machicao F., Muresanu D.F., Hunsberger H. et al. Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты актовегина // Нервно-мышечные болезни. 2012. № 4. С. 28–35.
40. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular Med. 2011. Vol. 13. № 4. P. 266–274.
41. Rossi M., Taddei S., Fabbri A. et al. Cutaneous vasodilation to acetylcholine in patients with essential hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997. Vol. 29. № 3. P. 406–411.
42. Shamin-Uzzaman Q.A., Pfenninger D., Kehrer C. et al. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses // Clin. Sci. 2002. Vol. 103. № 3. P. 267–273.
43. Stewart J., Kohen A., Brouder D. et al. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. Vol. 287. № 6. P. 2687–2696.
44. Hansell J., Henareh L., Agewall S., Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function – relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2004. Vol. 24. № 6. P. 317–322.
45. Dubiel M., Królczyk J., Gasowski J., Grodzicki T. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure // Cardiol. J. 2011. Vol. 18. № 3. P. 270–276.
46. Coulon P., Constans J., Gosse P. Impairment of skin blood flow during post-occlusive reactive hyperemia assessed by laser Doppler flowmetry correlates with renal resistive index // J. Hum. Hypertens. 2012. Vol. 26. № 1. P. 56–63.
47. Holovatz L.A., Thompson-Torgerson C.S., Kenney W.L. The human cutaneous circulation as model of generalized microvascular function // J. Appl. Physiol. 2008. Vol. 105. № 1. P. 370–372.

Correction of Cognitive Impairments by Actovegin in Patients with Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease

A.A. Fedorovich^{1,2}, G.N. Soboleva¹

¹ Russian Cardiological Research and Manufacturing Complex

² Institute of Biomedical Problems

Contact person: Andrey Aleksandrovich Fedorovich, faa-micro@yandex.ru

Objective: to investigate dynamics of capillary bed in the skin of patients with arterial hypertension combined with ischemic heart disease and impaired cognitive functions during the process of anti-hypertensive and neurometabolic therapy.

Materials and Methods. 60 patients with arterial hypertension (stage 2–3) and ischemic heart disease (effort angina class I–II) with mild and moderate disorders of cognitive functions were randomized into two groups. In group 1, antihypertensive therapy was supplemented with a course therapy of neurometabolic drug (Actovegin). In group 2 (comparison group) patients received antihypertensive therapy alone. All patients were examined for state of microcirculation in the skin of the nail bed by capillaroscopy, and cognitive functions such as sustained attention was tested as well (Schulte test). Patients' condition was examined in dynamics: T0 – before the onset of applying correcting antihypertensive therapy, T1 – before discharge from hospital after reaching target level of arterial pressure, T2 – 4–5 weeks afterwards in outpatient setting.

Results. Selection of effective combinations and dose regimens for anti-hypertensive drugs of different classes resulted in reaching target level of arterial pressure in all examined patients in both groups without significant differences. It was found that at T1 and T2 time points in main group there were improved cognitive functions ($p < 0.001$), upregulated amount of functional capillaries ($p < 0.05$) – lowered functional rarefaction, and lowered hydration degree of interstitial space ($p < 0.05$). In comparison group, no significant positive dynamics at skin capillary bed and cognitive functions were found.

Conclusions. By reaching target level of arterial pressure, it did not result in improving cognitive functions. By adding a neurometabolic drug (Actovegin) to anti-hypertensive therapy it did not affect the level of arterial pressure, but upregulated amount of functional capillaries, lowered hidden water retention in the tissues and contributed to improving impaired cognitive functions.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, microcirculation, capillaroscopy, rarefaction, cognitive functions, Actovegin

Неврология