

---

**КОРПОРАТИВНА МЕДИЦИНА**

---

УДК 616.839-085:616.12-008.331.1:613.98

Надійшла 13.05.2015

Н. В. КУЗЬМІНОВА<sup>1</sup>, Н. Ю. ОСОВСЬКА<sup>1</sup>, І. І. КНЯЗЬКОВА<sup>2</sup>**ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ:  
ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ОЛАТРОПІЛУ® ДЛЯ КОРЕКЦІЇ  
КОГНІТИВНОЇ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЙ  
НА ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова;<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет <iknyazkova@ukr.net>

*Вивчали клінічну ефективність та вплив комбінованої антигіпертензивної терапії з включенням церебропротектора Олатропілу® на рівень артеріального тиску (АТ), показники нейрокогнітивного тестування, вегетативний статус у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) похилого віку і когнітивними порушеннями (КП). Під спостереженням знаходилось 75 хворих з АГ похилого віку (67,4 року  $\pm$  3,1 року), 37 чоловіків і 38 жінок. Критерієм включення у дослідження була наявність у хворих з АГ і КП легкого та помірного ступеня. В основну групу увійшло 39 хворих, які, крім комбінованої антигіпертензивної терапії (АГТ), отримували препарат Олатропіл® (0,25 г пірацетаму та 0,125 г аміналону; виробництво OlainFarm, Латвія) по 1 капсулі 3 рази на день протягом 3 міс. Групу порівняння становили 36 хворих, які отримували тільки адекватну, індивідуально підбрану, аналогічну за складом АГТ, як і хворі основної групи, проте без включення Олатропілу®. Групи були порівнянні за віком, статтю, антропометричними параметрами, діагнозом, тривалістю АГ, проявами і ступенем КП. Всім пацієнтам, включеним в дослідження, проводили повне клініко-лабораторне та інструментальне дослідження із застосуванням методів нейрокогнітивного тестування й оцінки вегетативної дисфункції за сучасними вимогами до призначення лікування та через 12 тиж від його початку. Контрольну групу становили 26 клінічно здорових осіб відповідного віку та статі. Результати клінічної оцінки когнітивної функції,*

*психоневрологічного стану та вегетативного статусу хворих з АГ та КП похилого віку в динаміці лікування свідчили про високу ефективність запропонованої комбінованої АГТ з включенням церебропротектора Олатропілу®. Крім нормалізації АТ і психоемоційного стану, визначено достовірне зменшення когнітивного дефіциту (покращання пам'яті, прискорення швидкості сенсомоторних реакцій, підвищення стійкості й концентрації уваги) та проявів вегетативної дисфункції при задовільному сприйнятті призначеного лікування і відсутності побічних реакцій. Отримані результати дозволяють рекомендувати включення церебропротектора Олатропілу® до комплексної терапії хворих похилого віку з АГ і КП для корекції когнітивної та вегетативної дисфункцій.*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, похилий вік, когнітивні порушення, вегетативна дисфункція, психоемоційний стан, Олатропіл®.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з найголовніших проблем охорони здоров'я в усьому світі, бо є одним з провідних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, основною причиною цереброваскулярних хвороб, інвалідизації і смертності населення [17, 22, 31, 43]. Сучасна демографічна ситуація як у світі, так і в Україні характеризується безперервним збільшенням в популяції осіб старших вікових груп [30]. За геронтологічною градацією розподіл за віком є таким: молодий вік – до 45 років, середній – 45–59 років, похилий – 60–74 роки, старечий 75–90 років, особи старше 90 років – довгожителі. Дані більшості проспективних досліджень, проведених серед популяцій з різними географічними, культурними й соціально-економічними характеристиками, показали прямий зв'язок рівня артеріального тиску (АТ) з віком [30, 45]. Тривале підвищення рівня АТ може призвести до ураження органів-мішеней і розвитку ряду ускладнень: інсульту, гіпертензивної енцефалопатії (ГЕ), серцевої і ниркової недостатності тощо. АГ впливає на стан здоров'я, якість і тривалість життя, особливо хворих літнього віку, є однією з найголовніших причин виникнення і прогресування когнітивного дефіциту [10]. Встановлено, що когнітивні розлади виявляють майже у 73,7 % хворих з АГ [12]. Відомо, що тривало існуюча АГ часто супроводжується порушенням когнітивних функцій в похилому віці [2, 24]. Так, в дослідженні SCORE було показано, що підвищення АТ в осіб похилого віку призводить до погіршення пізнавальних функцій та розвитку деменції [42]. Вік хворих, в свою чергу, є важливим предиктором розвитку більш тяжких когнітивних порушень (КП) [12, 33]. Ще в 1993 р. V. Nachinski [40] запропонував термін «судинні когнітивні розлади» для визначення порушення когнітивних функцій, що виникають внаслідок цереброваскулярного захворювання. Наявність і вираженість КП у хворих на АГ не завжди відповідає скаргам когнітивного характеру, що свідчить про необхідність об'єктивної оцінки когнітивних функцій у таких хворих. При цьому спостерігається достовірний кореляційний зв'язок між вираженістю когнітивних розладів та рівнем систолічного (АТ<sub>с</sub>) [12, 44]. Протективні властивості антигіпертензивних препаратів щодо органів-мішеней протягом багатьох років вважають одними з важливих критеріїв ефективності терапії АГ, а останніми роками до так званих кінцевих точок у лікуванні АГ приєдналася надзвичайно важлива проблема когнітивної дисфункції. Нині доведена необхідність стійкого зниження рівня АТ до цільового для раціональної профілактики як КП легкого ступеня, так і деменції [17, 23, 26]. Внаслідок анатомічних особливостей кровопостачання головного мозку неконтрольована АГ уражує в першу чергу підкоркові базальні ганглії і глибокі відділи білої речовини напівкуль, спричинюючи розвиток лейкоареозу. Ці структури, що належать до так званих найулюбленіших місць локалізації лакунарного інфаркту, є стратегічними для когнітивної діяльності. Помірні когнітивні розлади (ПКР) у хворих з дифузним ураженням білої речовини проявляються за умови об'єму ураження понад 10 % загального об'єму білої речовини напівкуль. ПКР – недостатність однієї або декількох когнітивних функцій, що виходять за межі вікової норми, проте не обмежують повсякденної активності та не досягають деменції [12, 15]. В численних дослідженнях підтверджено статистичний зв'язок між вираженістю лейкоареозу,

кількістю лакунарних інфарктів і тяжкістю когнітивних розладів у хворих з АГ [12, 46]. Одним з ранніх симптомів судинного ураження підкоркових структур головного мозку є зниження швидкості реакції і концентрації уваги, що клінічно проявляється у загальмованості психічних процесів, інтелектуальній ригідності та підвищеній втомлюваності. При цьому, на відміну від первинного дегенеративного ураження головного мозку, пам'ять про поточні події життя може залишатись відносно інтактною [12, 14]. Саме тому у хворих похилого віку розвиток КП й високий рівень АГ недооцінюють, оскільки тривалий час клінічних проявів може не виникати. Проте достовірно відомо, що безпосередньо похилий вік є вагомим фактором ризику розвитку когнітивної дисфункції [12, 25, 33]. Останнім часом доведено, що в основі розвитку різних церебральних захворювань лежить дисфункція систем, які регулюють мозковий кровоток, в тому числі систем авторегуляції мозкової гемодинаміки, регуляції системної і церебральної гемодинаміки, зокрема рівня АТ [30, 44]. На постійні емоційні та інформаційні навантаження найбільше реагує вегетативна (автономна) нервова система, що спричинює порушення адаптаційних механізмів, нейрогуморальної регуляції та розвиток вегетативної дисфункції [6, 7, 17, 19, 23, 26]. Це зумовлює пошук методів лікування, що підвищують індивідуальну стійкість органів і систем організму, зокрема головного мозку й церебральної гемодинаміки, особливо в осіб похилого віку [30].

Система гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) головного мозку бере участь в центральній регуляції кровообігу, при її активації спостерігається пригнічення симпатичної активності, зниження рівня АТ [4, 5, 8, 19]. Роль ГАМК у патогенезі вікових порушень діяльності ЦНС надзвичайно важлива. З віком зменшується маса мозку, кількість синапсів, змінюється активність ГАМК-, дофамін-, норадренергічної та інших нейротрансмітерних систем. Відомо, що при старінні спостерігається значний дефіцит ГАМК-ергічної медіації як за рахунок зниження її активної синаптичної концентрації, так і кількості постсинаптичних ГАМК-рецепторів [4]. Ці інволюційні зміни знижують нейрональну пластичність – здатність нейронів до змін функціональних властивостей у відповідь на зовнішні фактори [4, 5, 13, 14]. Зниження нейрональної пластичності призводить до зменшення компенсаторних можливостей головного мозку (так званого церебрального резерву) [14]. Саме послаблення ГАМК-ергічних процесів є суттєвою ланкою розвитку хронічного збудження, отже, подальшого виснаження відповідних структур мозку. Зазначений фактор стає основою для подальшого розвитку нервової і психічної астенизації та маніфестації відповідних форм патології [4]. Активно обговорюється роль ГАМК у патогенезі таких поширених форм віковозалежної патології, як хвороби Паркінсона та Альцгеймера [4]. Тому пошук засобів спрямованої дії на ГАМК-ергічні процеси в мозку є актуальним напрямом фармакопрофілактики, зокрема геропroteкції [4].

З віком не тільки збільшується частота розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), атеросклерозу, АГ, ураження ЦНС, а й змінюється клінічна картина захворювань [16, 32]. Саме тому знання особливостей клініки й удосконалення методів діагностики та лікування хворих похилого й старечого віку мають особливу актуальність і значення. Слід пам'ятати, що особи похилого віку мають підвищену чутливість до побічних дій більшості психотропних препаратів. Часто відмічається безконтрольний прийом лікарських засобів з формуванням залежності від бензодіазепінових транквілізаторів і комбінованих седативних засобів, що містять фенобарбітал (корвалол, барбовал), які накопичуються в організмі, виявляють токсичний вплив, погіршують когнітивні функції. Тому хворим похилого віку показано призначення безпечної терапії і потрібна особлива увага лікаря при її виборі.

Важливо також, що вікові особливості організму суттєво змінюють фармакокінетику і фармакодинаміку лікарських засобів [47]. В осіб похилого та старечого віку підвищується вірогідність інтоксикації лікарськими препаратами, фармакологічної несумісності, підвищеної чутливості до них. З віком не тільки скорочується межа між ефективною і небезпечною дозою лікарських препаратів,

але й організм стає більш чутливим до їх ефектів. Фармакокінетика лікарських засобів в осіб похилого і старечого віку характеризується сповільненням всмоктування в травному каналі, зміною розподілу в організмі, зниженням перетворення і метаболізму лікарських засобів у печінці, зменшенням їх виведення [16, 27, 47].

В геріатричній практиці найбільш поширеним способом введенням лікарських засобів в організм є пероральний, тобто прийом внутрішньо. Зменшення всмоктувальної поверхні, зниження кровопостачання в мезентеріальних судинах, порушення мікроциркуляції та моторики травного каналу в осіб похилого віку призводять до порушення всмоктування, сповільнюючи фармакотерапевтичний ефект. Особливе значення мають порушення моторики кишечника: запор сприяє збільшенню всмоктування лікарських препаратів, навпаки, послаблення випорожнення або прийом проносних засобів зменшують засвоєння препарату і гальмують терапевтичний ефект. Відомо, що в організмі лікарські засоби спочатку надходять в паренхіматозні органи, де що повільніше – в м'язи і ще повільніше – в жирову тканину. Зменшення з віком м'язової маси і, навпаки, збільшення жирової тканини призводять до завищення дози лікарського препарату в осіб похилого і старечого віку. В організмі лікарський препарат зв'язується з білками, в основному з альбумінами, і його зв'язана частка стає неактивною. З віком знижується синтез альбумінів у печінці, внаслідок чого підвищується активна частка лікарського препарату в сироватці крові. Крім того, з віком прогресивно знижується кількість функціонуючих нефронів, тому виведення продуктів метаболізму, в тому числі й лікарських засобів, сповільнюється, отже, підвищується ризик кумуляції [16, 27, 47].

Таким чином, враховуючи особливості фармакокінетики і фармакодинаміки лікарських засобів в організмі осіб старше 60 років, їх доза в геріатричній практиці повинна бути нижчою (в 1,5–2 рази) порівняно з такою для осіб молодого та середнього віку.

Крім того, обов'язковими вимогами до лікарських засобів, що призначають хворим похилого віку, є задовільне сприйняття – збереження або покращання якості життя та відсутність взаємодії з іншими препаратами, які часто використовують в осіб похилого віку.

При призначенні лікування хворим похилого та старечого віку необхідно дотримуватись такої тактики: режим прийому препаратів повинен бути простим, за можливості мінімальна кількість лікарських засобів, крім того, лікування повинне бути доступним для пацієнта. В геронтології існують певні принципи терапії: лікування починають з низької дози препаратів, збільшуючи поступово до мінімально ефективною; на етапі підбору дози перевагу надають препаратам короткої дії (зменшується ризик кумуляції), в стадії тривалого лікування – пролонговані препарати в мінімально ефективній дозі; лікування не повинно погіршувати перебіг супутніх захворювань; необхідно уникати поліпрагмазії (одночасне призначення багатьох препаратів); бажано обирати прості схеми лікування (прийом 1–2 рази на день), за необхідності роз'яснення надавати у письмовій формі, узгоджувати схеми терапії і методи контролю з членами родини або родичами хворого [16]. Отже, лікар, який опікується хворими літнього віку, несе велику відповідальність.

Важливим є пошук шляхів мінімізації кількості лікарських засобів, які необхідно призначати даній категорії хворих, впливаючи при цьому на максимальну кількість симптомів [24]. Одним з підходів вирішення в нейрофармакології питання пошуку та розробки нових більш ефективних та безпечних засобів церебропротективної дії є дизайн комбінованих препаратів на основі поєднання їх фармакологічних ефектів, але з різним механізмом дії. Це пов'язано із спробою взаємного посилення головних фармакодинамічних властивостей препаратів, що входять до складу комбінацій, а також одержання засобу з поліфункціональною фармакологічною активністю. Дослідження українських вчених в цьому напрямі дозволили розробити новий препарат під назвою «Олатропіл» – лікарська форма капсули, до складу якого входять пірацетам – 0,25 г та аміналон – 0,125 г [2, 37].

Ідея створення такого препарату полягала в тому, що обидва компоненти пірацетам і аміналон, володіючи ноотропною церебропротекторною активністю, реалізують фармакологічний вплив, діючи на різні ланки регуляції функціонального стану нейронів головного мозку. Аміналон як  $\gamma$ -аміномасляна кислота в першу чергу взаємодіє з ГАМК-рецепторами, відтворюючи синаптичні і метаболічні ефекти ГАМК [37]. Пірацетам за хімічною будовою є структурним аналогом циклічної  $\gamma$ -аміномасляної кислоти, похідний піролідону. Згідно із сучасними уявленнями, його активуюча дія на енергетичний потенціал нейрону, посилення синтезу РНК і антигіпоксичний ефект пов'язані з впливом на метаболічну субодиницю глутаматного рецептору [2, 5, 37]. Механізм дії пірацетаму пов'язаний насамперед із зміною метаболічних, біоенергетичних процесів у нервовій клітині, з підвищенням швидкості обертів інформаційних макромолекул і активацією синтезу білку [2, 5, 18]. Це свідчить про те, що однакові фармакодинамічні ефекти пірацетаму та аміналону досягаються різними механізмами їхньої дії. Тому можна було очікувати, що обидва компоненти Олатропілу<sup>®</sup> здатні підсилювати ноотропні ефекти один одного і, можливо, виявляти нові фармакологічні властивості [37]. У зв'язку з цим були проведені відповідні експериментальні та клінічні випробовування препарату Олатропіл<sup>®</sup> [24, 37]. Клініко-експериментальні дослідження показали, що Олатропіл<sup>®</sup> володіє церебропротекторною, ноотропною і антиамнестичною активністю, що достовірно перевищує як пірацетам, так і аміналон. Церебропротективна дія Олатропілу<sup>®</sup> виявляється у 2 рази менших дозах, ніж офіційні дози пірацетаму та аміналону. Це важливо не тільки для фармакодинаміки препарату, але і з урахуванням лікарської токсикології і фармакоеконومیки [37]. Особливого значення дані властивості препарату набувають при лікуванні осіб похилого віку, коли доза лікарських засобів повинна бути априорі зменшеною в 1,5–2 рази. На відміну від пірацетаму та аміналону, для Олатропілу<sup>®</sup> встановлені нові фармакологічні властивості: здатність підвищувати не тільки розумову, але й фізичну працездатність. Крім того Олатропіл<sup>®</sup> виявляє анксиолітичний вплив на психоемоційний статус, не діє на церебральну гемодинаміку, але, на відміну від пірацетаму та аміналону, достовірно знижує рівень систолічного (АТ<sub>с</sub>) [37], що також важливо при лікуванні хворих з АГ. Отже, при комплексній дії обох компонентів посилюються ноотропні, судинорегулюючі й антигіпоксичні процеси, підвищується фізична працездатність, покращується переносимість стресорних впливів різного генезу [3, 4, 37].

Дослідження, проведені у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією на фоні тяжкої соматичної патології (в тому числі й АГ), показали, що Олатропіл<sup>®</sup> виявляє виражений ефект не тільки на когнітивні функції, а й на емоційний статус, володіє вазотропною і вегетостабілізуючою дією при доведеній безпечності застосування і добрим сприйняттям призначеного лікування [20]. Згідно з результатами досліджень із застосування Олатропілу<sup>®</sup> у хворих з органічним ураженням головного мозку з ПКР, показано, що Олатропіл<sup>®</sup> є ефективним комбінованим ноотропним препаратом з вираженим позитивним впливом на когнітивні функції та з хорошим профілем безпеки, а це дозволяє широко використовувати його в амбулаторній і поліклінічній практиці [34]. У хворих з наслідками перенесеної черепно-мозкової травми під час лікування Олатропілом<sup>®</sup> спостерігали покращання самопочуття і регрес органічної неврологічної симптоматики, що у переважній більшості випадків збігалось з позитивною динамікою електрофізіологічних, доплерографічних та психологічних показників і було максимально вираженим наприкінці курсу лікування (через 1 міс). За даними катamnестичного спостереження, ефект від проведеної корекції Олатропілом<sup>®</sup> зберігався до 3 міс [11]. Також підтверджено високу ефективність Олатропілу<sup>®</sup> в дозах, рекомендованих виробником, при лікуванні астенії різного походження та його добре сприйняття [18]. Застосування Олатропілу<sup>®</sup> в комплексному лікуванні хворих з ГЕ сприяло підвищенню ефективності терапії в цілому за рахунок корекції емоційно-вегетативних порушень (зменшення тривожності і вегетативної лабільності) та покращання когнітивних функцій [24].

З точки зору безпечності ноотропної фармакотерапії, важливими перевагами Олатропілу® є: 1) зниження дози пірацетаму порівняно з його монопрепаратами при збереженні однакової ефективності та зменшенні побічних дій: отже, Олатропіл® вигідно відрізняється від високодозових монопрепаратів пірацетаму; 2) можливість корекції за рахунок ГАМК-ергічного компонента дії аміналону небажаного у ряді випадків надмірного збуджувального ефекту пірацетаму (порушень сну, роздратованості тощо); 3) відсутність у більшості випадків необхідності додаткового призначення: а) анксиолітиків – за наявності супутніх симптомів тривожності, хвилювання, психоемоційної лабільності; б) вазотропних препаратів – за наявності цереброваскулярних порушень легкого або помірного ступеня [2, 3, 5]. Таким чином, Олатропіл® відповідає всім сучасним вимогам до безпечності ноотропних засобів у поєднанні з високою ефективністю препарату, виявленою в неврологічній практиці [3, 8, 20]. За рахунок більш широкого клініко-фармакологічного спектра дії, ніж у конвенційних «істинних ноотропів», Олатропіл® дозволяє реалізувати якісно іншу стратегію ноотропної фармакотерапії порівняно з існуючими такого роду засобами, розширити та вдосконалити методологію і методику клінічного застосування ноотропів [3, 5]. Враховуючи половинні дози препаратів пірацетаму та аміналону, що входять до його складу препарат можна розглядати як ефективний і безпечний для застосування в геріатричній практиці.

Підсумовуючи вищезазначене, для адекватного лікування хворих похилого віку з АГ та когнітивними розладами необхідне застосування комбінованої ефективною та безпечною терапії, що дозволить, з одного боку, контролювати рівень АТ, з другого – забезпечувати нейропротективну дію та коригувати існуючі когнітивні й емоційно-вегетативні порушення. Відкритим залишається питання взаємодії, сумісної ефективності та безпеки комплексного лікування антигіпертензивними засобами і церебропротекторами різних груп. Відсутня доказова база щодо ефективності ноотропних препаратів на фоні базисної терапії АГ, а також впливу нейропротекторів безпосередньо на перебіг АГ і органи-мішені. Тому розробка та застосування високоефективних і водночас безпечних церебропротекторних препаратів у хворих з АГ похилого віку є важливим питанням і завданням сучасної медицини [17, 23, 26].

**Мета дослідження** – вивчення клінічної ефективності, безпечності та впливу комбінованої антигіпертензивної терапії з включенням церебропротектора Олатропілу® на рівень АТ, показники нейрокогнітивного тестування, вегетативний статус у хворих похилого віку з АГ і когнітивними порушеннями.

**Матеріали і методи.** Обстежено 75 хворих з АГ похилого віку: від 60 до 75 років, середній вік –  $(67,4 \pm 3,1)$  року, 37 чоловіків і 38 жінок. Середня тривалість АГ становила  $(10,1 \pm 3,4)$  року. У 41 (54,7 %) хворого був II ступінь АГ, у 34 (45,3 %) – III ступінь АГ. Діагноз АГ встановлювали після ретельного клініко-лабораторного обстеження згідно з Рекомендаціями 2013 ESH/ESC та національними рекомендаціями Української асоціації кардіологів (УАК) з профілактики і лікування АГ [29, 43]. Критерієм включення в дослідження була наявність у хворих на АГ КП легкого (ЛКП) та помірного (ПКП) ступеня, визначених за результатами нейрокогнітивного тестування з використанням короткої шкали для оцінки когнітивних функцій MMSE (за F. Folstein та співавт., 1985) і таблиць Шульге [1, 23, 26]. У дослідження не включали хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), які перенесли інфаркт міокарда або гостре порушення мозкового кровообігу менше 6 міс тому і в яких на момент обстеження виявлено захворювання печінки або нирок з порушенням функції, цукровий діабет, вади серця, хронічну серцеву недостатність ІІБ–ІІІ стадії, хронічні обструктивні захворювання легень, дихальну недостатність, онкологічні захворювання. Контрольну групу становили 26 клінічно здорових відповідного віку та статі.

Перед дослідженням проводили відбір хворих, ретельний збір скарг та анамнезу, отримували інформовану згоду хворого на участь у дослідженні, що відповідало етичним нормам Хельсинської декларації.

Хворих обстежували через 48 год після відміни попередньої антигіпертензивної терапії. Крім того, протягом 48 год до початку обстеження хворі не вживали кави, спиртних напоїв, препаратів з групи нітратів та інших лікарських засобів, що могли впливати на досліджувані показники та знаходились в умовах однакової фізичної активності.

Після відмивного періоду пацієнтам призначали адекватну гіпотензивну терапію, що включала сучасні антигіпертензивні препарати: антагоністи кальцію (АК), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або антагоністи рецепторів до ангіотензину II,  $\beta$ -адреноблокатори, діуретичні засоби в індивідуально підібраних дозах. Всіх хворих розподілено на дві групи. I (основна) групу становили 39 осіб, які, крім антигіпертензивної терапії (АГТ), отримували Олатропіл® (пірацетам 0,25 г, аміналон 0,125 г; виробництва OlainFarm, Латвія) по 1 капсулі 3 рази на день протягом 3 міс. В II групу (порівняння) увійшло 36 хворих, які отримували адекватну, індивідуально підібрану, аналогічну за складом антигіпертензивну терапію, що і хворі I групи, проте без включення Олатропілу®. Обидві групи були порівнянні за віком, статтю, антропометричними параметрами, діагнозом, тривалістю АГ, проявами та ступенем когнітивної дисфункції. Всім пацієнтам, включеним в дослідження, проводили клініко-лабораторне та інструментальне обстеження в повному обсязі із застосуванням методів нейрокогнітивного тестування і оцінки вегетативної дисфункції за сучасними вимогами до призначення лікування та через 12 тиж від його початку.

Сприйняття призначеного лікування оцінювали таким чином: «відмінно» – побічні явища протягом періоду спостереження не виникали; «добре» – побічні явища, що з'являлись, не викликали потреби у відміні препарату; «незадовільно» – побічні явища вимагали відміни призначеного лікування.

Пацієнтам проведено повне комплексне обстеження з урахуванням скарг і даних анамнезу, який включав сімейний, професійний і соціальний анамнез, психоемоційні стреси, шкідливі звички, перенесені та супутні захворювання, аналіз особливостей харчування (зловживання кухонною сіллю, міцним чаєм або кавою, надмірне споживання тваринних жирів) і рівня фізичної активності. Антропометричні вимірювання проводили за загальноприйнятою методикою.

Наявність та ступінь КП визначали на початку дослідження. Всім хворим проведено розширене нейропсихологічне обстеження з якісною та кількісною оцінкою отриманих даних. Наявність КП визначали за результатами шкали оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination – MMSE), адаптованою М. Folstein та співавт. (1985). Стійкість уваги, динаміку працездатності, ефективність роботи та ступінь впрацьованості вивчали за допомогою таблиць Шульте [1, 23, 26]. КП легкого ступеня діагностували у хворих, у яких виявляли комплекс таких змін: відхилення інтелектуально-мнестичних функцій, що не призводять до соціальної дезадаптації, результати проведеного MMSE були в діапазоні від 24 до 27 балів, результати виконання завдань за таблицями Шульте – в межах середніх значень. КП помірного ступеня діагностували у хворих з ознаками зниження когнітивної діяльності, що виходили за межі вікових норм та не призводили до значних ускладнень в повсякденному житті, але могли перешкоджати складним видам інтелектуальної активності. Результати проведення MMSE були в межах від 20 до 23 балів, а показники виконання завдання за таблицями Шульте – нижчі від середніх (середній час, витрачений на завдання з п'ятьма таблицями, не повинен перевищувати 245–215 с, показники ефективності роботи, впрацьованості та психічної стійкості повинні бути менше 1) [12, 13].

АТ вимірювали відповідно до Рекомендацій Українського товариства кардіологів (2013) [29].

Електрокардіографію проводили за стандартною методикою у 12 відведеннях на електрокардіографі «ЮКАРД» (Угорщина).

Вихідний рівень АТ та антигіпертензивний ефект терапії оцінювали за добовим монітуванням АТ (ДМАТ). Амбулаторне монітування АТ проводили із застосуванням АВРМ-04 («Meditex», Угорщина). Інтервали між вимірюваннями

становили 15 хв від 7.00 до 22.00 та 30 хв в нічний період – від 22.00 до 7.00. Оцінювали такі показники: середній добовий систолічний АТ ( $AT_c$ ), середній добовий діастолічний АТ ( $AT_d$ ), індекс часу підвищення систолічного та діастолічного АТ ( $IC AT_c$ ,  $IC AT_d$ ) – «навантаження тиском», процент вимірювань від загальної кількості, при яких рівень АТ перевищує «нормальні» величини: вдень – 140/90 мм рт. ст., вночі – 120/80 мм рт. ст. відповідно, добові індекси АТ ( $DI AT_c$ ,  $DI AT_d$ ), варіабельність  $AT_c$  та  $AT_d$  за добу (вар.  $AT_c$ , вар.  $AT_d$  відповідно), швидкість ранкового підйому ( $ШРП AT_c$ ,  $ШРП AT_d$ ) від 5.00 до 10.00, яку розраховували як різницю між максимальним та мінімальним значеннями. Аналіз показників ДМАТ з визначенням ступеня АГ проводили згідно з рекомендаціями Європейської спілки кардіологів [9, 44].

Структурно-функціональний стан серця оцінювали за даними ехокардіографії (ехоКГ) в одно- та двомірному режимі з кольоровою, імпульсною та постійно-хвильовою доплерографією за допомогою ехокардіографа My Lab 25 (Італія). Для оцінки стану лівого шлуночка (ЛШ) і систолічної функції визначали кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний розміри; кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний об'єми, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ в діастолу, поперечний розмір лівого передсердя, поперечний розмір правого шлуночка та правого передсердя. Ударний об'єм і фракцію викиду визначали за стандартними розрахунковими методиками [36]. Розраховували масу міокарда лівого шлуночка за рекомендаціями ASE (Американська спілка ехокардіографів) (1989), відносну товщину стінок (ВТС) [38]. Паралельно вивчали індексовані показники: індекс маси міокарда лівого шлуночка, серцевий індекс [36].

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за даними доплерехокардіографії в імпульсному режимі. Визначали такі показники трансмітрального кровотоку: максимальну швидкість раннього діастолічного ( $V_E$ ) та пізнього діастолічного ( $V_A$ ) наповнення і їх співвідношення ( $V_E/V_A$ ), час сповільнення раннього діастолічного наповнення ( $T_{dec}$ ) та час ізоволюметричного розслаблення [35]. Типи діастолічної дисфункції ЛШ оцінювали за рекомендаціями робочої групи Європейського товариства кардіологів [41].

Структурно-функціональний стан судин вивчали методом дуплексного сканування та кольорового доплерівського картування току крові на апараті «Logiq» – 500 МО (фірма GE, США) з використанням лінійного датчика 6,5–13 МГц за загальноприйнятою методикою [21]. Досліджували загальні, внутрішні й зовнішні сонні артерії (СА). Оцінювали проходження артерій, судинну геометрію, стан комплексу інтима–медіа загальної СА, наявність змін, їх ступінь, лінійну та об'ємну швидкості кровотоку в загальній СА. У всіх хворих визначали діаметр судини (мм), товщину інтими–медіа (ТІМ) судини (мм), наявність, локалізацію і розміри атеросклеротичних бляшок (мм), максимальний стеноз сонних артерій (%), лінійну швидкість кровотоку ( $V$ , м/с), індекс пульсації (Рі), індекс периферичного опору (Ri). Гемодинамічну значущість атеросклеротичних уражень і деформації артерій оцінювали за наявністю чи відсутністю позитивного градієнта пікової систолічної лінійної швидкості кровотоку до та після ділянки судини, і/або якісної зміни спектра доплерівського зміщення частот. Товщину інтимо-медіального шару визначали у В-режимі на рівні біфуркації загальної СА. Ознаками ураження судин вважали ТІМ > 0,9 мм або наявність атеросклеротичної бляшки. Рі визначали як співвідношення різниці пікової систолічної та кінцевої діастолічної швидкості кровотоку до середньої за часом максимальної швидкості кровотоку; Ri – як співвідношення різниці пікової систолічної та максимальної кінцево-діастолічної швидкості кровотоку до його пікової систолічної швидкості.

Веgetативний статус оцінювали в балах за анкетною-опитувальником, запропонованою А. М. Вейном [6]. Якщо загальна сума балів перевищувала 15, констатували синдром вегетативної дисфункції (ВД), від 16 до 25 балів – легкого ступеня, від 25 до 35 – середнього ступеня, більше 35 – тяжкого ступеня.

Стан здоров'я на підставі самооцінки визначали за опитувальником загально-го здоров'я GHQ-28 (General Health Questionnaire, GHQ-28) для виявлення со-



матоформних симптомів, тривоги/безсоння, соціальної дисфункції і тяжкої депресії, який має високу валідність, чутливість (88 %) і позитивну прогностичну значущість (86 %) [3, 39].

Ефективність лікування оцінювали на підставі динаміки рівня АТ («дуже добре» – через 2 міс після лікування рівень офісного АТ не перевищував 140/90 мм рт. ст.; «добре» – через 8 тиж спостереження систолічний АТ<sub>с</sub> знижувався на 10 мм рт. ст. і більше, а АТ<sub>д</sub> – на 5 мм рт. ст. і більше вихідних значень; «незадовільно» – зниження АТ<sub>с</sub> менше ніж на 10 мм рт. ст. та/або зменшення АТ<sub>д</sub> менше ніж на 5 мм рт. ст., а також на підставі суб'єктивних скарг хворих: головного болю, запаморочення, болю в ділянці серця, загальної слабості, підвищеної втомлюваності, емоційної лабільності, роздратованості, тривоги, порушення сну та результатах проведення нейрокогнітивного тестування і визначення симптомів ВД.

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows 6.0. Порівняння якісних параметрів проводили за допомогою критерію Фішера, порівняння кількісних показників у досліджуваних групах – з використанням критерію Манна – Уїтні. Зв'язки випадкових величин оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена та методом множинної регресії. Величини зв'язаних виборок (виборки до і після лікування) порівнювали непараметричним методом з використанням критерію Вілкоксона. Критерієм статистичної достовірності отриманих результатів вважали величину  $P < 0,05$  [28].

**Результати та їх обговорення.** Участь у дослідженні згідно з умовами протоколу завершили всі хворі. Побічних ефектів від призначеної терапії, які б потребували відміни лікування, не спостерігали у жодного хворого.

При обстеженні до призначення лікування клінічна симптоматика у 26 (34,7 %) хворих відповідала діагностичним критеріям КП помірного ступеня. У 49 (65,3 %) при нейропсихологічному тестуванні виявлено КП легкого ступеня.

Після 12-тижневого лікування Олатропілом<sup>®</sup> значна частина хворих відмітили покращання загального стану, що проявлялось у підвищенні здатності до концентрації уваги, покращанні настрою, розумової та фізичної працездатності. Олатропіл<sup>®</sup> позитивно впливав на стан інтелектуально-мнестичних функцій, що підтвердилось збільшенням сумарного бала за шкалою MMSE через 3 міс після початку лікування (табл. 1). Встановлено покращання базового рівня показників, що характеризують орієнтацію в часі, здатність до підрахунку, концентрацію уваги і короткотривалу пам'ять. Так, відсоток переходу хворих із ступенем «помірні когнітивні порушення» до ступеня «легкі когнітивні порушення» був достовірно більшим в I групі хворих, які, крім комбінованої антигіпертензивної терапії, отримували Олатропіл<sup>®</sup>.

Кількісні показники наведено як Med (per25; per75) – медіана і міжквартильний розмах (25 і 75 персантіль); динаміка показників розрахована за формулою

$$\text{Динаміка (\%)} = \frac{[\text{Величина до лікування} - \text{величина після лікування}]}{\text{Величина після лікування}} \cdot 100 \%$$

Порівняння відсотків у групах до та після лікування проводили за критерієм  $\chi^2$  (подвійний тест); кількісних величин – за критерієм Вілкоксона; порівняння динаміки показників між різними групами – за аналізом варіацій за Фрідменом.

Приєм Олатропілу<sup>®</sup> пацієнтами основної групи сприяв підвищенню темпів сенсомоторних реакцій і підсиленню концентрації довільної уваги, про що свідчать результати використання таблиць Шульте. Так, у хворих I групи тривалість виконання завдань достовірно ( $P < 0,05$ ) зменшилась проти такої в II групі (див. табл. 1). Чим більшою була різниця в тривалості, тим швидшим був темп виконання певного завдання. Тому, враховуючи зменшення витрат часу, можемо міркувати про підвищення темпів виконання завдань, а це ознака покращання когнітивної функції, яку досить чітко спостерігали у хворих основної групи після проведеного лікування з включенням Олатропілу<sup>®</sup>.

Таблиця 1. Динаміка показників нейрокогнітивного тестування залежно від призначення Олатропілу®

Показник	АГТ (n = 35)	АГТ + Олатропіл® (n = 39)
Когнітивні порушення, бал		
до лікування	0,96 ± 0,04	1,48 ± 0,09
через 3 міс	0,96 ± 0,04	1,06 ± 0,42
динаміка показника, % (P)		-39,6 (< 0,0001) P <sub>1</sub> = 0,001
MMSE, бал		
до лікування	24 (24; 25)	24 (23; 24)
через 3 міс	24 (24; 25)	25 (24; 25)
динаміка показника, % (P)	-	-4 (0,14)
Час перегляду 1 табл.		
до лікування	90 (82; 98)	88 (78; 98)
через 3 міс	88 (82; 92)	82 (75; 90)
динаміка показника, % (P)	-2,3 (0,28)	-7,3 (0,021)
Час перегляду 2 табл.		
до лікування	92 (82; 97)	88 (82; 97)
через 3 міс	89 (84; 94)	84 (76; 92)
динаміка показника, % (P)	-3,4 (0,18)	-4,9 (0,032)
Час перегляду 3 табл.,		
до лікування	92 (84; 97)	88 (81; 97)
через 3 міс	91 (85; 96)	82 (75; 94)
динаміка показника, % (P)	-1,1 (0,39)	-7,3 (0,009) P <sub>1</sub> = 0,048
Час перегляду 4 табл.		
до лікування	93 (87; 98)	89 (82; 97)
через 3 міс	94 (80; 97)	80 (77; 94)
динаміка показника, % (P)	-1,1 (0,57)	-11,3 (0,0008)
Час перегляду 5 табл.,		
до лікування	92 (84; 98)	89 (84; 98)
через 3 міс	92 (81; 97)	81 (77; 94)
динаміка показника, % (P)	-	-9,9 (0,002) P <sub>1</sub> = 0,022
Ефективність,		
до лікування	93 (85; 98)	87 (82; 98)
через 3 міс	92 (78; 94)	79 (76; 90)
динаміка показника, % (P)	-1,1 (0,44)	-10,1 (0,0008) P <sub>1</sub> = 0,032
Впрацьованість		
до лікування	0,99 (0,97; 1,01)	0,99 (0,98; 1,01)
через 3 міс	0,98 (0,96; 0,99)	0,98 (0,97; 0,99)
динаміка показника, % (P)	-1(0,38)	-1(0,41)
Психічна стійкість		
до лікування	1,02 (0,99; 1,04)	1(0,99; 1,02)
через 3 міс	1,02 (1; 1,04)	1,01 (0,99; 1,02)
динаміка показника, % (P)	-	+1 (0,42)
Індекс самопочуття, бал		
до лікування	21 (20; 22)	21 (19; 22)
через 3 міс	20 (18; 22)	17 (16; 20)
динаміка показника, % (P)	-5,6 (0,039)	-15,4 (0,0008)

P – достовірність змін показників до та після лікування.

P<sub>1</sub> – достовірність змін показників до та після лікування між різними групами.

Наведені дані підтверджують і результати застосування таблиць Шульте, що характеризують такі показники, як ефективність роботи, впрацьованість та психічна стійкість. Ефективність роботи, що визначають як сумарний час. витрачений

для виконання завдань з таблицями, розділений на загальну кількість таблиць, мала значно більший приріст – на 10,1 % в I групі та на 1,1% в II групі ( $P < 0,05$  між групами). Отже, хворі, які для покращання стану когнітивної діяльності отримували церебропротектор Олатропіл<sup>®</sup>, витрачали менше часу і зусиль на концентрацію й виконання завдань за таблицями Шульте.

Ступінь впрацьованості свідчить про зміни працездатності з виконанням завдання. Результат менше 1 – показник хорошої впрацьованості, якщо даний показник вищий за 1, то пацієнтові необхідно більше часу для підготовки до основної роботи (див. табл. 1). Так, у хворих I групи, які отримали Олатропіл<sup>®</sup> протягом 3 міс, виявлено чітку тенденцію до покращання результатів тестів з впрацьованістю в завдання.

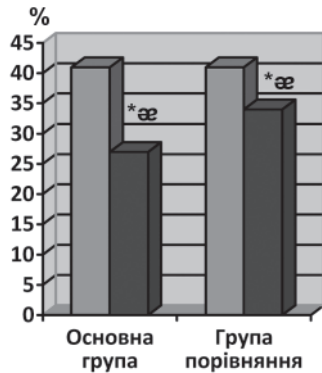
Результати дослідження підтвердили ефективність Олатропілу<sup>®</sup> щодо його впливу на показник «психічна стійкість». В осіб I групи динаміка цього показника була значно кращою, ніж у хворих II групи. Так, у 30 (76,9 %) хворих I групи, які приймали Олатропіл<sup>®</sup>, зафіксовані позитивні зміни цього показника, тоді як в II групі тільки у 6 (16,7 %) пацієнтів виявлено тенденцію до його покращання.

При зіставленні результатів визначення індексу самооцінки здоров'я (GHQ-28) серед хворих, які брали участь в дослідженні, виявлено значно кращу оцінку свого стану хворими, які отримували АГТ з курсом Олатропілу<sup>®</sup>, в групі порівняння тільки 2 (5,6 %) хворих відмітили суб'єктивне покращання стану свого здоров'я, тоді як в I групі – 6 (15,4 %) осіб.

Отримані дані підтвердили численні результати опублікованих раніше праць про те, що найчастіше у хворих з КП зустрічаються відхилення в емоційній сфері: багатослівність, в'язкість, «акцентування» на деталях, вразливість, схильність до конфліктів, зниження самокритики. Після тримісячного лікування Олатропілом<sup>®</sup> хворі відмітили зниження негативних ознак хвороби: роздратованості, агресії, плаксивості. Крім того, у них підвищилась загальна працездатність, тоді як у хворих II групи емоційні та поведінкові розлади були достатньо вираженими і після проведеного лікування.

Отримані результати можна пояснити впливом препарату Олатропіл<sup>®</sup> на ряд нейротрансмітерних систем, що відіграють роль в емоційному реагуванні, і на перебіг енергетичних процесів у нейронах, а також потужними вазоактивними та вегетостабілізуючими ефектами. Важливе значення може мати комплексна взаємодія когнітивної й емоційної систем головного мозку в загальній поведінці людини. Покращання когнітивної сфери, що підтверджено результатами лікування, характеризується позитивними зрушеннями в клінічній картині захворювання, сприяє більш адекватній оцінці того, що відбувається і, в свою чергу, має відображення не лише в пізнавальних функціях, але й в емоційній сфері [2, 5].

Оцінка стану вегетативної регуляції діяльності серцево-судинної системи (ССС) при обстеженні на початку дослідження показала наявність вираженої ВД у хворих з АГ похилого віку. За результатами аналізу анкет-опитувальників (за А. М. Вейном), практично в 100 % випадків спостерігали певні симптоми ВД: підвищену втомлюваність, лабільність настрою, емоційне напруження, підвищену дратівливість, тривожність, порушення сну, серцебиття, перебої в роботі серця та симптоми кардіалгії після впливу негативних емоцій. Загальна сума балів за анкетною-опитувальником А. М. Вейна перевищувала 15 і становила в середньому 41 (34; 41) бал в I групі та 41 (34; 44) – в II групі ( $P > 0,05$  між групами), що відповідає тяжкому ступеню ВД. Оцінка динаміки симптомів після проведеного лікування показала суттєве зменшення кількості клінічних проявів ВД: кардіалгії, серцебиття та перебоїв у роботі серця в обох групах або навіть практично повне усунення тривожності, емоційного напруження і нормалізацію сну у хворих, які додатково приймали Олатропіл<sup>®</sup>. Загальна кількість балів за анкетною-опитувальником А. М. Вейна після лікування достовірно ( $P < 0,0001$ ) знижувалась в обох групах та становила 27 (27; 31) в I групі проти 34 (28; 41) в II групі, що на 51,9 і 20,6 % відповідно менше, ніж до лікування ( $P = 0,013$  між обома групами)



Динаміка вираженості вегетативної дисфункції (бали) під впливом різних режимів лікування хворих на артеріальну гіпертензію похилого віку (за анкетую-опитувальником А. М. Вейна):

■ – до лікування; ■ – після лікування

\* Достовірно щодо вихідних даних ( $P < 0,05$ ); æ – достовірно між групами після лікування ( $P < 0,05$ )

у хворих обох груп (див. табл. 2). Значне підвищення індексу часу АТ прогностично загрозове для виникнення та прогресування ураження органів-мішеней, таких як мікроаневризми судин, гіпертрофія ЛШ, гіпертонічна ангіопатія сітківки і ангіопатія судин головного мозку [9, 23].

(рисунок). Отже, ступінь тяжкості ВД в І групі зменшилась з тяжкого до середнього, що можна розцінювати як позитивний вплив терапії із застосуванням Олатропілу® на клінічні прояви ВД, тому його можна застосовувати для корекції ВД у хворих з АГ похилого віку. Отримані результати збігаються з висновками багатьох авторів та власними спостереженнями щодо зменшення симптомів ВД під впливом терапії Олатропілом® при проведенні досліджень інших когорт хворих [20, 23, 24, 26]. Позитивний вплив Олатропілу® на вегетативні розлади може бути зумовлений аміналоном, який входить до його складу та володіє прямою ГАМГ-ергічною дією [3, 5, 8, 37].

Середньодобові значення АТ ( $АТ_c$ ,  $АТ_d$ ) до початку лікування суттєво ( $P < 0,05$ ) перевищували рекомендовані величини: у хворих обох груп показники середньодобового  $АТ_c$  були вищими від норми на 15–18 %,  $АТ_d$  – на 4–5 % (табл. 2). Середньодобові показники 24-годинного моніторингу АТ, отримані в умовах нормальної життєдіяльності, чітко корелюють з органічними ураженнями як гострими (інсульт, інфаркт), так і хронічними (КП, ремоделювання серця і судин, нефропатія, ретинопатія) [9, 19, 23, 44]. Індекс часу АТ за добу до призначення лікування достовірно перевищував норму в 2,5–3,5 раза

Таблиця 2. Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску під впливом комбінованої терапії при різних режимах лікування

Клініко-інструментальний показник	АГТ ( $n = 36$ )	АГТ + Олатропіл® ( $n = 39$ )
Середньодобовий $АТ_c$		
до лікування	144 (136; 153)	146 (136; 154)
через 3 міс	131 (124; 138)	131 (124; 138)
динаміка показника, % (P)	-10 (0,0003)	-11,5 (0,0002)
Середньодобовий $АТ_d$		
до лікування	84 (72; 89)	83 (78; 90)
через 3 міс	79 (68; 81)	74 (70; 80)
динаміка показника, % (P)	-6,3 (0,01)	-12,2 (0,0005)
ІЧ $АТ_c$		
до лікування	29 (18; 46)	35 (22; 51)
через 3 міс	18 (12; 21)	18 (12; 31)
динаміка показника, % (P)	-61,1 (< 0,0001)	-94,4 (< 0,0001) $P_1 = 0,028$
ІЧ $АТ_d$		
до лікування	21 (14; 31)	18 (14; 38)
через 3 міс	12 (7; 18)	10 (7; 12)
динаміка показника, % (P)	-75 (< 0,0001)	-80 (< 0,0001)
Вар. $АТ_c$		
до лікування	15 (12; 24)	17 (14; 20)
через 3 міс	12 (10; 12)	10 (10; 12)
динаміка показника, % (P)	-25 (< 0,0001)	-70 (< 0,0001) $P_1 = 0,001$

Закінчення табл. 2

Клініко-інструментальний показник	АГТ (n = 36)	АГТ + Олатропіл® (n = 39)
Вар. АТ <sub>д</sub> до лікування	12 (10; 17)	13 (11; 16)
через 3 міс	10 (7; 11)	10 (7; 12)
динаміка показника, % (P)	-20 (< 0,0001)	-30 (< 0,0001) P <sub>1</sub> = 0,021
ШРП АТ <sub>с</sub> до лікування	12 (7; 14)	11 (7; 20)
через 3 міс	8 (6; 11)	7 (6; 10)
динаміка показника, % (P)	-50 (< 0,0001)	-57,1 (< 0,0001)
ШРП АТ <sub>д</sub> до лікування	8 (4; 12)	7 (4; 12)
через 3 міс	6 (2; 8)	5 (4; 10)
динаміка показника, % (P)	-33,3 (< 0,0001)	-40 (< 0,0001) P <sub>1</sub> = 0,017
ДІ АТ <sub>с</sub> до лікування	9 (4; 13)	5 (2; 14)
через 3 міс	12 (10; 14)	10 (10; 12)
динаміка показника, % (P)	+25 (< 0,0001)	+50 (< 0,0001) P <sub>1</sub> = 0,038
ДІ АТ <sub>д</sub> до лікування	12 (10; 14)	12 (10; 15)
через 3 міс	14 (9; 17)	16 (9; 19)
динаміка показника, % (P)	+14,3 (0,0003)	+25 (< 0,0001)

P – достовірність змін показників до та після лікування.

P<sub>1</sub> – достовірність змін показників до та після лікування між різними групами.

Наприкінці 3-місячного антигіпертензивного лікування середньодобові величини АД<sub>с</sub> достовірно (P < 0,05) зменшились на 11,5 та 10 % в I та II групі відповідно, а АТ<sub>д</sub> – на 12,2 та 6,3 % відповідно, без суттєвої різниці між групами (див. табл. 2). Таку спрямованість змін спостерігали і щодо показників індексу часу, проте у хворих I групи ступінь зниження ІЧ АТ<sub>с</sub> достовірно (P<sub>1</sub> = 0,028) відрізнявся від II групи та становив 94,4 % проти 61,1 % відповідно. Отже, включення Олатропілу® до АГТ більш суттєво знижує «навантаження тиском» протягом доби, що є дуже позитивним результатом для лікування хворих з АГ та сприяє покращанню прогнозу захворювання.

У формуванні варіабельності АТ (вар. АТ) бере участь багато систем організму, проте домінуючу роль відіграє центральний нервовий механізм – добова періодичність збудження і гальмування в корі великого мозку. На системному рівні у формуванні коливань рівня АТ має значення варіабельність загального периферичного опору судин, серцевого викиду, частоти серцевих скорочень (ЧСС), на регіонарному – зміна протягом доби потреби в кровопостачанні головного мозку та інших органів. На молекулярному рівні на вар. АТ впливає циркадна активність баро- і хеморецепторів, альфа- і особливо β-адренорецепторів. У 75 % хворих на АГ спостерігають підвищену вар. АТ в нічний час, яка збільшується з прогресуванням хвороби і ураженням органів-мішеней. Дослідження ролі варіабельності АТ показало, що підвищення вар. АТ має тісні кореляційні залежності з тяжкістю АТ, раннім розвитком гіпертрофії ЛШ та його діастолічної дисфункції, а також ретино- й ангіопатії судин мозку, що лежить в основі КП. Нині підвищену вар. АТ розглядають як незалежний чинник ризику ураження органів-мішеней і розвитку ускладнень при АГ [9, 19, 23, 44].

Проведене нами лікування різними комбінаціями препаратів призвело до значного (P < 0,0001) зниження варіабельності як АТ<sub>с</sub>, так і АТ<sub>д</sub> у хворих обох груп, проте з певними суттєвими відмінностями (див. табл. 2). У групі хворих, які отримували АГТ з включенням Олатропілу®, вар. АТ<sub>с</sub> знизилась через 3 міс лікуван-

ня на 70 %, а вар.  $AT_d$  – на 30 %, що достовірно ( $P < 0,05$ ) відрізнялось від динаміки відповідних показників у групі порівняння та позитивно характеризує проведене лікування.

Фремінгемське дослідження довело значення ранкового підвищення рівня АТ у виникненні таких ускладнень АГ, як інсульт, інфаркт і раптова смерть, ризик яких на 70 % був вищим в ранковий час порівняно з іншими періодами доби [10, 22]. Під впливом індивідуально підібраної АГТ відбувалось значне ( $P < 0,0001$ ) зниження ШРП як  $AT_c$ , так і  $AT_d$  в обох групах (див. табл. 2), проте в I групі осіб, які отримували Олатропіл®, ШРП  $AT_d$  після лікування була достовірно ( $P_1 = 0,017$ ) нижчою, ніж в II групі.

Недостатній ступінь нічного зниження АТ, відображений показниками добового індексу (ДІ  $AT_c$ , ДІ  $AT_d$ ), за результатами численних досліджень, є сильним і незалежним предиктором смертності та розвитку мікроальбумінурії і нефропатії [9, 23]. В результаті проведеного лікування рівень ДІ  $AT_c$  достовірно збільшився в обох групах, проте включення Олатропілу® сприяло більш суттєвому (на 25 %;  $P_1 = 0,038$ ) підвищенню цього показника в I групі (див. табл. 2). ДІ  $AT_d$  значно ( $P < 0,001$ ) підвищився після 3-місячного лікування у хворих I та II груп, без суттєвої різниці ( $P > 0,05$ ) залежно від схем лікування. Отримані результати свідчать про позитивний вплив включення Олатропілу® до антигіпертензивної терапії на параметри ДМАТ, що може сприяти покращанню прогнозу у хворих з АГ похилого віку.

Призначене лікування також сприяло нормалізації добового профілю АТ у хворих обох груп, проте в I групі кількість хворих, циркадність АТ яких трансформувалась в тип *dipper*, була достовірно вищою ( $P < 0,05$ ). Слід зазначити, що після 3 міс лікування в жодній групі не було хворих з патологічними профілями *night-peaker* та *over-dipper*.

Наприкінці проведеного лікування не виявлено суттєвих змін в структурно-функціональних показниках досліджень міокарда і судин у хворих обох груп порівняно з вихідними параметрами, що може бути обумовлено незначною тривалістю спостереження.

Не визначено будь-яких суттєвих змін в біохімічних складових гомеостазу організму після отриманого лікування, що свідчить про метаболічну нейтральність призначеної комбінованої терапії.

Отримані результати вказують на певний позитивний вплив Олатропілу® на антигіпертензивний ефект проведеного лікування. Імовірно, це пов'язано з вегетостабілізуючою та анксиолітичною дією препарату, що клінічно проявляється в усуненні таких симптомів, як тривожність, надмірне хвилювання, психоемоційна лабільність. Вегетостабілізуюча дія Олатропілу® за рахунок амінолону в складі препарату та локальна вазотропна дія пірацетаму у вигляді місцевого впливу на судинну стінку і реологію крові приводять до нормалізації функціонування гіпоталамічної ділянки внаслідок покращання кровообігу. Це, в свою чергу, сприяє нормалізації нервово-гуморальних механізмів стабілізації й підтримки певного рівня АТ. Завдяки цим властивостям та отриманим в ході дослідження даним, препарат Олатропіл® можна рекомендувати як церебропротективний ефективний та безпечний засіб для лікування хворих на АГ похилого віку.

Отже, результати клінічної оцінки когнітивної функції, психоневрологічного стану та вегетативного статусу хворих з АГ похилого віку та КП в динаміці лікування свідчать про достатню ефективність застосування запропонованої комбінованої антигіпертензивної терапії з включенням церебропротектора Олатропілу®.

**Висновки.** 1. Включення до комплексного лікування хворих похилого віку з АГ та КП церебропротектора Олатропілу® позитивно впливає на клінічний стан хворих та приводить до покращання когнітивних функцій, що проявляється у підвищенні здатності до концентрації уваги, покращанні настрою, розумової і фізичної працездатності, показників інтелектуально-мнестичних функцій (за результатами порівняння початкового і завершального тестування за шкалою MMSE та за таблицями Шульге). 2. При оцінці вегетативного статусу з використанням

анкет-опитувальників (за А. М. Вейном) у всіх 100 % хворих з АГ похилого віку і КП спостерігали різноманітні ознаки ВД. Застосування комбінованої АГТ з включенням Олатропілу® приводило до суттєвого зменшення клінічних проявів вегетативної дисфункції ( $P < 0,0001$ ), що дозволяє збільшити функціональні можливості організму на фоні покращання психоемоційного стану. 3. Ефективність лікування АГ була вищою при застосуванні комбінованої АГТ з включенням Олатропілу®, що проявлялося в нормалізації показників ДМАД – середньодобових величин, індексу часу, варіабельності  $AT_c$  і  $AT_d$ , а також добового індексу ( $DI AT_c$ ,  $DI AT_d$ ) при задовільному сприйнятті лікування і відсутності побічних ефектів. 4. Отримані результати дозволяють рекомендувати включення церебропротектора Олатропілу® до комплексної терапії хворих похилого віку з АГ і КП для корекції когнітивної та вегетативної дисфункцій.

#### Список літератури

1. Беловол А. Н., Князькова И. И., Цыганков А. И. Лечение артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе // Вісн. морфології. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 646-652.
2. Бурчинский С. Г. Комбинированные нейротропные средства и проблема нейрогеропротекции (обзор) // Теорія та практика сімейної медицини. – 2011. – № 2. – С. 86–89.
3. Бурчинський С. Г. Олатропіл – новий комбінований ноотропний препарат // Мед. перспективи. – 2006. – Т. 11, № 4. – С. 53–56.
4. Бурчинський С. Г. Перспективи застосування нейротропних засобів як стрес- та геропротекторів: препарат Ноофен® // Ліки. – 2004. – № 3–4. – С. 7–12.
5. Бурчинський С. Г. Ризики ноотропної фармакотерапії та можливості їх запобігання // Фармакологія та лік. токсикологія. – 2008. – № 1–3. – С. 26–29.
6. *Вегетативные расстройства* // Под ред. А. М. Вейна. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 752 с.
7. Воробьёва О. В. Вегетативная дистония – что скрывается за диагнозом? // Трудный пациент. – 2011. – № 10. – С. 45–47.
8. Громов Л. Фармакологический профиль действия ГАМК-эргических препаратов в ряду психотропных средств // Вестн. фармакологии и психиатрии. – 2001. – № 11. – С. 12–14.
9. Дзяк Г. В., Колесник Т. В., Погорецкий Ю. Н. Суточное мониторирование артериального давления. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.
10. Доценко Н. Я., Боев С. С., Шехунова И. А. и др. Артериальная гипертензия как фактор риска развития когнитивных нарушений и вопросы вторичной профилактики // Theoria. Укр. мед. вісн. – 2015. – № 7–8. – С. 9-12.
11. Задорожна Б. В., Шевага В. М. Роль та місце олатропілу в лікуванні травматичної хвороби головного мозку // Фармакологія та лік. токсикологія. – 2008. – № 4. – С. 76–79.
12. Захаров В. В., Вахнина И. В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии // Нервные болезни. – 2013. – № 3. – С. 16–21.
13. Захаров В. В., Воскресенская Т. Г. Нервнопсихические нарушения: диагностические тесты. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.
14. Захаров В. В. Нарушение когнитивных функций как медико-социальная проблема // Доктор. Ру. – 2006. – № 5. – С. 19–23.
15. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение // Рус. мед. журн. – 2004. – № 10. – С. 573–576.
16. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых больных // Рус. мед. журн. – 2003. – № 19. – С. 1072–1074.
17. Князькова И. И., Кузьмина Н. В., Осовская Н. Ю. Коррекция вегетативной дисфункции у молодых мужчин с артериальной гипертензией // Лік. справа = Врачеб. дело. – 2015. – № 7–8. – С. 132–141.
18. Краснокутский С. В., Корж А. Н., Майборода О. Ф., Васькин Н. Н. Эффективность и переносимость Олатропила в процессе лечения астенических расстройств // Пробл. сучасної медичної освіти та науки. – 2008. – № 2. – С. 27–30.
19. Кузьмина Н. В. Диагностика и медикаментозная коррекция вегетативных расстройств у женщин с артериальной гипертензией в пери- и постменопаузальный периоды // Здоровье женщины. – 2015. – Вып. 98, № 2. – С. 129–136.
20. Кушир Г. М., Микляев А. А. Комбинация ноотропов в лечении ранней цереброваскулярной патологии // Укр. вісн. психоневрології. – 2007. – Т. 15. – Вып. 52, № 3. – С. 13–15.

21. *Лелюк В. Г., Лелюк С. Э.* Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В. В. Митькова. – М.: Видар, 1997. – С. 185–220.
22. *Лечение артериальной гипертензии в особых клинических случаях* / Под ред. В. Н. Коваленко, Е. П. Свищенко. – Каменецк-Подольский, 2005. – 500 с.
23. *Мазур Ю. В., Осовська Н. Ю., Кузьміна Н. В.* Церебропротекторна терапія у хворих на артеріальну гіпертензію з високим кардіальним ризиком // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Вип. 12, № 4. – С. 59–64.
24. *Морозова О. Г., Ярошевский А. А., Липинская Я. В.* Влияние Олатропила на когнитивные, вегетативные и психоэмоциональные показатели у лиц с хронической церебральной ишемией на фоне артериальной гипертензии // Междунар. неврол. журн. – 2015. – Вип. 73, № 3. – С. 61–67.
25. *Мурашко Н. К., Макеев С. С.* Стан перфузії головного мозку при розвитку гіпертонічного кризу у хворих на гіпертензивну енцефалопатію // Ліки України. – 2011. – Вип. 32, № 6. – С. 24–26.
26. *Осовська Н. Ю., Кузьміна Н. В., Мазур Ю. В.* Предиктори виникнення когнітивних порушень та ефективності їх лікування у хворих з гіпертонічною хворобою // Вісн. ВНМУ. – 2012. – Т. 16, №1. – С. 152–159.
27. *Пристром М. С., Байда А. В., Пристром С. Л.* и др. Особенности лечения больных стенокардией в гериатрической практике // Мед. новости. – 2006. – № 3. – С. 61–66.
28. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
29. *Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.* Посібник до Нац. програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – 4-те вид., виправ. і доп. – К.: ППВМБ, 2013. – 80 с.
30. *Свиридова Н. К., Яворський В. В.* Ефективність діагностики та лікування цереброваскулярних порушень при гіпертензивній енцефалопатії у хворих похилого віку шляхом вивчення особливостей церебральної гемодинаміки та стану перфузії головного мозку // Лік. справа = Врачеб. дело. – 2015. – № 5–6. – С. 41–46.
31. *Сиренко Ю.* Диагностика, профилактика и лечение артериальной гипертензии // Ліки України. – 2004. – № 4. – С. 5–8.
32. *Старение мозга* / Под ред. В. В. Фролькиса. – Л.: Наука, 1991. – 277 с.
33. *Старчина Ю. А.* Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 28 с.
34. *Статинова Е. А., Селезнёва С. В.* Комбинированная ноотропная терапия в лечении умеренных когнитивных расстройств // Укр. вісн. психоневрології. – 2008. – Т. 16, Вип. 56, № 3. – С. 21–23.
35. *Струтинский А. В.* Эхокардиограмма: анализ и интерпретация. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 206 с.
36. *Сучасна діагностика та лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію: Метод. рекомендації.* – К., 2002. – 24 с.
37. *Ярош О. К., Дудко О. Т., Громов Л. О.* Клініко-експериментальна оцінка церебропотективної дії олагропілу // Клін. фармація. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 12–17.
38. *American Society of Echocardiography Committee on Standards.* Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography // J. Amer. Soc. Echo. – 1989. – Vol. 2. – P. 358–367.
39. *Goldberg D. A., Williams P.* User's Guide to the General Health Questionnaire. – Oxford: Reprinted Institute of Psychiatry, 1991. – 128 p.
40. *Hachinski V., Bowler J. V.* Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies // Neurology. – 1993. – Vol. 43. – P. 2159–2160.
41. *Kindermann M.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2007. – N 28. – P. 2686.
42. *Lithell H., Scoog I., Elmfeldt D.* et al. SCOPE Study group. The Study on Cognitorand Prognosis in the elderly (SCOPE) // J. Hypertens. – 2003. – N 21. – P. 875–886.
43. *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. of Hypertension. – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–1357.
44. *O'Brien E., Asmar R., Beilin L.* et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic,



- ambulatory and self blood pressure measurement // J. Hypertension. – 2005. – N 23. – P. 697–701.
45. Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia // Lancet Neurol. – 2005. – N 8. – P. 487–499.
46. Schmidtke K., Hull M. Cerebral small vessel disease: how does it progress? // J. Neurol. Sci. – 2005. – N. 229–230. – P. 13–20.
47. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly // Exp. Gerontol. – 2003. – Vol. 38. – P. 843–853.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА:  
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОЛАТРОПИЛА® ДЛЯ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНОЙ И  
ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЙ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н. В. Кузьмина, Н. Ю. Осовская, И. И. Князькова (Винница, Харьков)

Изучали клиническую эффективность и влияние комбинированной антигипертензивной терапии с включением церебропротектора Олатропила® на уровень артериального давления (АД), показатели нейрокогнитивного тестирования, вегетативный статус у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией (АГ) и когнитивными нарушениями (КН). Под наблюдением находилось 75 больных АГ пожилого возраста (67,4 года ± 3,1 года); 37 мужчин и 38 женщины. Критерием включения в исследование было наличие у больных с АГ и КН лёгкой и умеренной степени. В основную группу вошло 39 пациентов, которые, кроме комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), получали препарат Олатропил® (пирацетам 0,25 г и аминалон 0,125 г производства OlainFarm, Латвия) по 1 капсуле 3 раза в день на протяжении 3 мес. Группу сравнения составили 36 больных, которые получали только адекватную, индивидуально подобранную, аналогичную по составу АГТ, как и пациенты основной группы, однако без Олатропила®. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим параметрам, диагнозу, длительности АГ, проявлениям и степени КН. Всем пациентам, включенным в исследование, проводили полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование с использованием методов нейрокогнитивного тестирования и оценки вегетативной дисфункции согласно современным требованиям до назначения лечения и через 12 нед после начала. Контрольную группу составили 26 клинически здоровых лиц соответствующего возраста и пола. Результаты клинической оценки когнитивной функции, психоневрологического состояния и вегетативного статуса пациентов пожилого возраста с АГ и КН в динамике лечения свидетельствовали о высокой эффективности предложенной комбинированной АГТ с включением церебропротектора Олатропила®. Кроме нормализации АД и психоэмоционального состояния, выявлено достоверное уменьшение когнитивного дефицита (улучшение памяти, ускорение сенсомоторных реакций, повышение стойкости и концентрации внимания) и проявлений вегетативной дисфункции при хорошей переносимости назначенного лечения и отсутствии побочных реакций. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение церебропротектора Олатропила® в комплексную терапию пациентов пожилого возраста с АГ и когнитивными нарушениями для коррекции когнитивной и вегетативной дисфункций.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, пожилой возраст, когнитивные нарушения, вегетативная дисфункция, психоэмоциональное состояние, Олатропил®.

FEATURES OF TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS: EXPERIENCE  
WITH OLATROPIL TO CORRECT COGNITIVE AND AUTONOMIC DYSFUNCTION  
IN THE ARTERIAL HYPERTENSION

N. V. Kuzminova<sup>1</sup>, N. Y. Osovskaya<sup>1</sup>, I. I. Knyazkova<sup>2</sup> (Vinnitsa, Kharkiv; Ukraine)

<sup>1</sup>Vinnitsa National Medical University named by Pirogov; <sup>2</sup>Kharkiv National Medical University

Abstract. The aim of this study was to evaluate the clinical effectiveness and impact of combined antihypertensive therapy with the addition of cerebroprotector Olatropil® on blood pressure (BP), indicators of neurocognitive tests, vegetative status in elderly patients with arterial hypertension (AH) and cognitive impairments (CI). The study included 75 hypertensive patients of advanced age (67,4 years ± 3,1 years), 37 men and 38 women. Inclusion criteria were the presence of hypertensive patients CI mild to moderate degree. The study group included 39 patients, which in addition to the combined antihypertensive therapy (AHT), received Olatropil® (0.25 g piracetam and amination 0.125 g; production OlainFarm, Latvia) 1 caps. 3 times per day for 3 months. The comparison group consisted of 36 patients who received only adequate, tailor-made, similar to the composition of AGT

that patients of the main group, but without adding Olatropil®. The groups were matched for age, sex, anthropometric parameters, diagnosis, duration of hypertension, manifestations and extent of the CI. All patients included in the study, carried out a complete clinical-laboratory and instrumental examination with the use of neurocognitive testing methods and evaluation of autonomic dysfunction in accordance with modern requirements to the appointment treatment and at 12 weeks from the beginning. The control group consisted of 26 clinically healthy persons of corresponding age and gender. The results of the clinical evaluation of cognitive function, neuropsychiatric condition and vegetative status of elderly patients with hypertension and CI in the dynamics of treatment indicating the high efficiency of the proposed combination with the addition of AGT cerebroprotector Olatropil®. In addition to the normalization of blood pressure and mental and emotional state showed a significant decrease in cognitive deficits (improved memory, accelerated speed of sensorimotor reactions, increased stamina and concentration) and manifestations of autonomic dysfunction with good endurance prescribed treatment and the absence of adverse reactions. The results allow recommended to add cerebroprotector Olatropil® in the complex therapy of elderly patients with hypertension and cognitive impairment for the correction of cognitive and autonomic dysfunction.

**Key words:** arterial hypertension, advanced age, cognitive impairment, autonomic dysfunction, psycho-emotional state, Olatropil®.