

# Алгоритм диагностики и терапии психоэмоциональных расстройств у больных с артериальной гипертензией

Профессор М.Н. Дадашева<sup>1</sup>, К.Н. Дадашева<sup>1</sup>, Е.А. Каравашкина<sup>2</sup>, Н.Ю. Тараненко<sup>2</sup>, профессор Р.В. Горенков<sup>2</sup>, профессор В.А. Круглов<sup>1</sup>, профессор Б.В. Агафонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы, среди которых наиболее распространенной является артериальная гипертензия (АГ), отличаются социальной и экономической значимостью. АГ является фактором риска развития cerebrovascular disease, а также преждевременной смерти.

**Цель исследования:** изучить клинические особенности течения и эффективность коррекции психоэмоциональных расстройств у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) в зависимости от тяжести и длительности АГ.

**Материал и методы:** под наблюдением находилось 150 человек с АГ, длительность АГ составляла в среднем  $12,0 \pm 3,6$  года. В исследование включались пациенты, которые принимали стабильную гипотензивную терапию со стойким значением артериальной давления (АД) не выше 140/90 мм рт. ст. Больным с тревожными расстройствами и повышенной вариабельностью АД был проведен курс 4-недельной анксиолитической терапии: 1-я группа (30 человек) принимала тофизолам в дозе 50 мг 2 р./сут, 2-я группа (30 человек) — антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в релиз-активной форме (Тенотен) по 1 таблетке 3 р./сут.

Алгоритм обследования включал физикальный и неврологический осмотр, в т. ч. суточное мониторирование АД. Проводилось исследование когнитивных функций. Для оценки психоэмоционального состояния применялись шкала тревожности Spielbergera — Ханина и шкала тревоги и депрессии Гамильтона.

**Результаты исследования:** ведущими симптомами у больных с ХИМ на фоне АГ являются когнитивные и психоэмоциональные расстройства. Для этих больных характерны тревога, фобии, выраженные вегетативные расстройства. Для коррекции психоэмоциональных нарушений эффективными оказались антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в релиз-активной форме — препарат Тенотен.

**Заключение:** разработка методов лечения психоэмоциональных нарушений у больных АГ представляется исключительно важной задачей, максимально раннее начало лечения позволяет стабилизировать АД, улучшить качество жизни пациентов. Опыт применения препарата Тенотен показывает, что он обладает существенным противотревожным эффектом и позволяет стабилизировать АД и снизить риск осложнений АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, повышенная суточная вариабельность артериальной гипертензии, хроническая ишемия мозга, когнитивные расстройства, психоэмоциональные расстройства, антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в релиз-активной форме.

**Для цитирования:** Дадашева М.Н., Дадашева К.Н., Каравашкина Е.А. и др. Алгоритм диагностики и терапии психоэмоциональных расстройств у больных с артериальной гипертензией // PMЖ. 2018. № 6(1). С. 9–12.

## ABSTRACT

Algorithm of diagnostics and therapy of psychoemotional disorders in patients with arterial hypertension

Dadasheva M.N.<sup>1</sup>, Dadasheva K.N.<sup>1</sup>, Karavashkina E. A.<sup>2</sup>, Taranenko N.Yu.<sup>2</sup>, Gorenkov R.V.<sup>2</sup>, Kruglov V.A.<sup>1</sup>, Agafonov B.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

<sup>2</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Diseases of the cardiovascular system have actual medical, social and economic importance. Arterial hypertension (AH) is the most common disease among them. AH is a risk factor for the development of cerebrovascular disease, as well as premature death.

**Aim:** to study the clinical features of the course and the effectiveness of correction of psychoemotional disorders in patients with chronic cerebral ischemia, depending on the severity and duration of hypertension.

**Patients and Methods:** 150 people with AH were under observation, the duration of hypertension averaged  $12.0 \pm 3.6$  years. The study included patients with a stable value of blood pressure not higher than 140/90 mmHg, who received antihypertensive therapy. Patients with anxiety disorders and increased variability of blood pressure were treated with a 4-week course of anxiolytic therapy: Group 1 included 30 patients, who received tofisopam at a dose of 50 mg twice a day; Group 2 included 30 people, who received affinity purified antibodies to the brain-specific protein S-100 in release-active form (Tenoten) 1 tablet 3 times a day. The examination algorithm included: physical and neurological examination, including 24-hour BP monitoring. A study of cognitive functions was carried out. To assess the psychoemotional state, the Spielberger-Hanina anxiety scale and the Hamilton anxiety and depression scale were used.

**Results:** the main symptoms in patients with chronic cerebral ischemia on the background of AH are cognitive and psychoemotional disorders. These patients are characterized by anxiety, phobias, and expressed autonomic disorders. Affinely purified antibodies to the brain-specific protein S-100 in release-active form (Tenoten) proved to be effective for the correction of psychoemotional disorders.

**Conclusion:** the development of methods for treating psychoemotional disorders in AH patients seems to be an extremely important task, the earliest possible start of treatment allows stabilizing blood pressure and improving the quality of life of patients. The experience of using the preparation Tenoten shows that it has a significant anti-anxiety effect and allows to stabilize blood pressure and reduce the risk of complications of hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, increased diurnal variability of arterial hypertension, chronic cerebral ischemia, cognitive disorders, psychoemotional disorders, antibodies to the brain-specific protein S-100 in release-active form.

**For citation:** Dadasheva M.N., Dadasheva K.N., Karavashkina E.A. et al. Algorithm of diagnostics and therapy of psychoemotional disorders in patients with arterial hypertension //RMJ. 2018. № 6(1). P. 9–12.

## ВВЕДЕНИЕ

Высокая социальная значимость и актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) обусловлены широкой распространенностью, колоссальнейшим риском осложнений и смертности. АГ поражает человека в наиболее работоспособном возрасте, оказывает существенное влияние на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни. Многочисленные исследования показали значимость ранней диагностики АГ и доклинического выявления поражения вследствие высокого артериального давления (АД) органов-мишеней: сердца, головного мозга, почек, сетчатки глаза, периферических артерий. АГ является причиной в первую очередь болезней системы кровообращения, к которым относятся сердечно-сосудистые (ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения ритма сердца и др.) и цереброваскулярные болезни (ЦВБ). По литературным данным, при стойком повышении АД до 160/100 мм рт. ст. и выше риск развития осложнений увеличивается приблизительно в 4 раза по сравнению с таковым у лиц, имеющих нормальное АД, а при АД более 200/115 мм рт. ст. — в 10 раз. Согласно медико-демографическим показателям, болезни системы кровообращения в России приводят к преждевременной смерти практически каждого второго — так, в 2016 г. показатель смертности составил 677,2 на 100 тыс. населения [1, 2].

Одним из основных органов-мишеней при АГ является головной мозг. Для его нормального функционирования необходимо постоянство мозгового кровотока, которое поддерживается механизмом ауторегуляции. При изменении перфузионного давления для сохранения скорости тканевого кровотока диаметр церебральных сосудов, в первую очередь артериол, меняется. Ауторегуляция мозгового кровотока обеспечивается миогенными, нейрогенными, метаболическими и эндотелиальными факторами, которые модулируют сосудистый тонус и защищают мозг от гипоперфузии. Однако при длительном течении АГ патологическая перестройка внутримозговых артерий приводит к функциональным и морфологическим изменениям головного мозга и развитию ЦВБ [3, 4].

Полиморфность клинической картины ЦВБ у больных с АГ определяется сложностью патогенетических механизмов. Известно, что обменные нарушения в виде гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, повышения содержания в крови тромбина и фибрина способствуют гемореологическим изменениям, связанным с увеличением вязкости крови. Структурно-клеточные изменения и дисфункция эндотелия сосудов приводят к разрастанию соединительной ткани в сосудистой стенке, накоплению липопротеидов низкой и очень низкой плотности и формированию

атероматозных бляшек. Со временем формируется стеноз сосудов — атероматозные бляшки начинают постепенно возвышаться над поверхностью интимы и суживать просвет сосуда. Развивающиеся на этом фоне ишемия и гипоксия головного мозга вызывают развитие ЦВБ. По клиническому течению выделяют острые и хронические формы ЦВБ: к острым относят инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, к хроническим — хроническую ишемию мозга (ХИМ), медленно прогрессирующую недостаточность кровоснабжения головного мозга. ХИМ приводит к развитию в головном мозге морфологических изменений — множественных очагов некроза и клинических изменений — различных неврологических синдромов, при которых ведущими симптомами являются когнитивные и психоэмоциональные расстройства (КР), выраженность которых зависит от стадии ХИМ [5–8].

**Цель исследования:** изучить клинические особенности течения ЦВБ, в т. ч. психоэмоциональные расстройства, и эффективность анксиолитической терапии у больных с АГ на амбулаторном приеме, получающих гипотензивную терапию.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 150 человек с АГ в возрасте 35–65 лет (мужчин — 59, женщин — 91). Длительность АГ составляла в среднем  $12,0 \pm 3,6$  года. У 33 больных (22,0%) была диагностирована I степень АГ, у 93 (42,0%) — II степень, у 34 (36,0%) — III степень. В исследование включались подписавшие информированное согласие пациенты, которые принимали по назначению кардиолога стабильную фиксированную комбинацию антагониста рецепторов ангиотензина II (АТ1-подтип) — валсартана 80 или 160 мг и дигидропиридинового блокатора медленных кальциевых каналов — амлодипина 5 или 10 мг 1 р./сут утром в течение 3 мес. со стойким значением АД не выше 140/90 мм рт. ст. Первоначально назначалась доза гипотензивного препарата 80/5 мг, при отсутствии стабилизации АД через 2 нед. доза была увеличена до 160/10 мг.

Больным с тревожными расстройствами и повышенной вариабельностью АД был проведен курс 4-недельной анксиолитической терапии — 1-я группа из 30 человек принимала тофизопам в дозе 50 мг 2 р./сут, 2-я группа из 30 человек — антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в релиз-активной (P-A) форме (Тенотен) по 1 таблетке 3 р./сут.

При сборе анамнеза было выяснено, что до включения в исследование 45 человек (мужчин — 29, женщин — 16) не знали, что у них повышается АД, поскольку его не измеряли. Колебания самочувствия, головную боль, головокружение, раздражительность, тревогу, снижение активности,

возникавшие непостоянно и проходившие после отдыха, они связывали не с АГ, а со стрессом, перегрузкой, изменением погоды. Однако 18 человек (мужчин — 12, женщин — 6) знали, что у них повышается АД, но препараты не принимали или принимали непостоянно.

Алгоритм обследования включал:

1. Физикальный и неврологический осмотр, в т. ч. обследование с определением жизненно важных функций: АД (измерение проводилось клиническим методом Короткова), частоты сердечных сокращений (ЧСС), суточное мониторирование АД (СМАД). СМАД позволяло уточнить уровень АД в период дневной активности, в ночные часы, вариабельность систолического (ВСАД) и диастолического (ВДАД) АД, спрогнозировать риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и оценить эффективность лечения.
2. Исследование когнитивных функций проводилось с использованием тестов и шкал MMSE, Д. Векслера № 5 и № 7, пробы Шульце, теста «две группы по три слова».
3. Для оценки психоэмоционального состояния применялись шкала тревожности Спилберга — Ханина и шкала тревоги и депрессии Гамильтона.

Результаты исследований заносили в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA), версия 6. Использовали статистический критерий Манна — Уитни для двух несвязанных групп. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применяли классический критерий  $\chi^2$  по Пирсону. Во всех случаях достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На фоне приема гипотензивной терапии у 90 (60%) человек давление было не выше 140/90 мм рт. ст. У 60 (40%) исследуемых отмечалась повышенная «внутридневная» вариабельность АД. По данным литературы, она обычно составляет от 10 до 20% от среднего АД по данным СМАД со значительными индивидуальными отклонениями. Считается повышенной вариабельностью САД 15–20 мм рт. ст., ДАД — 14 мм рт. ст. [9, 10]. Анализ данных СМАД до приема выявил большой диапазон вариабельности САД и ДАД у обследованных пациентов. Так, у 27 (60%) пациентов отмечалась повышенная вариабельность САД, в целом по группе ВСАД была  $18,6 \pm 4,1$  мм рт. ст. Повышенная вариабельность ДАД отмечалась у 18 (20%) пациентов и составила в целом по группе  $14,1 \pm 3,5$  мм рт. ст.

При неврологическом осмотре выявленные синдромы соответствовали критериям постановки диагноза хронической цереброваскулярной недостаточности, клиническим ядром которых были когнитивные и психоэмоциональные расстройства, что обусловлено единством патогенетических факторов. КР являются одним из проявлений поражения головного мозга как органа-мишени при АГ.

При I стадии ХИМ, которая была диагностирована у 105 (70,0%) пациентов, выявлялась рассеянная неврологическая симптоматика в виде нарушения конвергенции, легкой асимметрии носогубных складок, девиации языка, анизорефлексии. У пациентов отмечались легкие КР, которые носили субъективный характер в виде нарушения концентрации внимания, трудности переключения с одного вида

деятельности на другой, рассеянности. По результатам тестирования с применением шкалы тревожности Спилберга — Ханина и шкалы тревоги и депрессии Гамильтона выявлялся астенический синдром, для которого было характерно сочетание астенической симптоматики с выраженной психической истощаемостью, явлениями раздражительности, слабости, гиперестезией, поверхностным сном. Больные жаловались на головную боль, головокружение, непереносимость громких звуков, яркого света, быструю утомляемость при незначительной физической и умственной нагрузке. Наблюдалась смена настроения, которая часто зависела от различных внешних обстоятельств и колебания АД. У 15 больных астенические симптомы имели преходящий характер, отмечались преимущественно астено-вегетативные реакции.

При II стадии ХИМ, которая была диагностирована у 45 (30,0%) пациентов, отмечалось нарастание неврологической симптоматики с формированием неврологических синдромов. Характерны были умеренные КР в виде ухудшения мыслительной продукции, волевой активности, трудоспособности, профессиональной памяти, повышения вязкости мышления, сужения круга интересов, снижения критики и изменения личности. При длительной АГ отмечалось усиление астенической симптоматики, формировались стойкие астено-ипохондрическое, астено-тревожное, тревожно-фобическое состояния. Пациенты жаловались на пониженное настроение с тревогой, предчувствием беды, смутным ожиданием того, что может случиться что-то плохое, были раздражительны, слезливы. Отмечались разнообразные неприятные телесные ощущения, алгии.

В развитии психоэмоциональных расстройств у исследуемых больных ведущим фактором был соматогенный — АГ и развивающиеся на этом фоне осложнения. Реакция личности на болезнь определяла психологическое состояние больного и зависела от преморбидных особенностей, уровня интеллекта и знания больного о своем заболевании. Черты личности определяли разнообразие и структуру психопатологической феноменологии. Диапазон симптоматики колебался от легкой, не нарушающей жизнедеятельность больных, до выраженной, существенно нарушающей социально-трудовую адаптацию.

У 60 наблюдаемых нами пациентов, несмотря на получаемую гипотензивную терапию, отмечалась повышенная краткосрочная «внутридневная» вариабельность АД. При тестировании выявлялись тревога, фобии, выраженные вегетативные расстройства в виде сердцебиения, повышенной потливости, гиперемии лица, диспноэ. У больных отмечались подавленное настроение с дисфорическим оттенком, плаксивость, затрудненное засыпание. Наблюдалась жалоба с тревожными опасениями за здоровье, фобическими эпизодами. Тревожные расстройства проявлялись даже во внешнем облике, мимике, движениях. Отмечалось «астеническое мышление» с некоторой его замедленностью, трудностями при концентрации и сосредоточении внимания, снижением памяти, способности к волевому усилию. Сон был поверхностным, тревожным, чутким, зачастую сопровождался тягостными, устрашающими сновидениями.

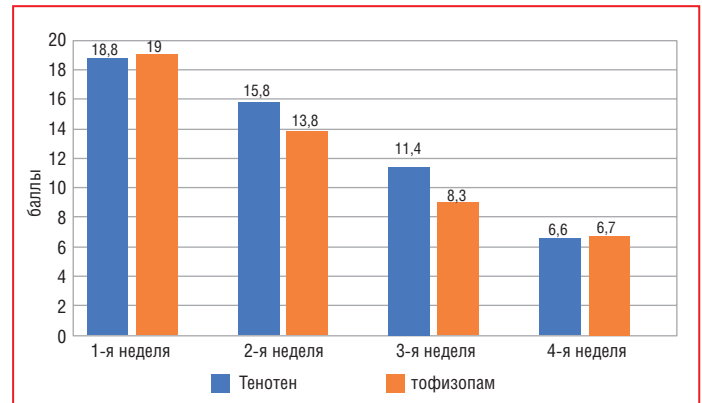
Больным с тревожными расстройствами и повышенной вариабельностью АД был проведен курс 4-недельной анксиолитической фармакотерапии: 1-я группа из 30 человек



принимала тофизопам в дозе 50 мг 2 р./сут, 2-я группа из 30 пациентов — антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в Р-А форме (Тенотен) по 1 таблетке 3 р./сут. Тофизопам относится к группе производных бензодиазепина, оказывает анксиолитическое действие, не сопровождается седативным, миорелаксирующим, противосудорожным эффектом. Однако в отдельных случаях, согласно инструкции, могут отмечаться головная боль, бессонница, повышенная раздражительность, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, снижение аппетита, запор, метеоризм, тошнота, сухость во рту, кожный зуд, экзантема, напряжение мышц, боль в мышцах, угнетение дыхания. Сравнительная оценка двух препаратов была обусловлена тем, что несмотря на эффективность бензодиазепиновых транквилизаторов, их назначение кардиологическим пациентам не всегда показано, что связано с неблагоприятным влиянием на гемодинамические показатели, взаимодействием с гипотензивными средствами. Соответственно, терапевтические мероприятия применительно к больным с АГ требуют особенно тщательного наблюдения, большое внимание обращается на их переносимость и безопасность [11].

Антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в Р-А форме (Тенотен) относятся к группе Р-А препаратов, которые обладают особыми свойствами. Тенотен производится по инновационным технологиям, в процессе которых используется технологическая обработка разведений исходного вещества, приводящая к высвобождению особой фармакологической активности, названной релиз-активностью. Технологически обработанные разведения антител (АТ) влияют как на молекулы антител, так и на антигены, к которым вырабатываются данные антитела. Установлено, что действие Р-А АТ к белку S-100 сходно с действием классического бензодиазепинового транквилизатора диазепам. Р-А АТ S-100 стимулируют 5-НТ1А, 5-НТ2А, 5-НТ2В и ингибируют 5-НТ2С рецепторы. Р-А АТ S-100 влияют на взаимодействие специфического лиганда с  $\sigma$ 1-рецептором, ГАМК-рецептором и на взаимодействие специфического лиганда с NMDA-рецептором глицинового сайта. Патоморфологическое исследование зоны повреждения показало отчетливое нейротекторное действие Р-А АТ S-100. Благодаря комплексному действию препарат является анксиолитиком нового поколения, который обладает широким спектром действия: противотревожным, антидепрессивным, вегетостабилизирующим, стресспротекторным. Он не вызывает побочных эффектов и сочетается с базовой гипотензивной терапией [12, 13]. Установлено, что существует связь между тревожными, депрессивными невротическими расстройствами и мозгоспецифическим белком S-100, который экспрессируется и секретируется клетками микроглии и астроцитами. Препарат модулирует активность белка S-100 и оказывает позитивное действие, препятствует развитию невротических и невротоподобных состояний. Большим преимуществом является то, что препарат не вызывает заторможенности, дневной седации, мышечной релаксации, зависимости и синдрома отмены [14].

Противотревожное действие обоих препаратов проявлялось на 7–10-й день терапии — снижались раздражительность, страхи и тревожные опасения. В обеих группах по шкале тревоги Гамильтона отмечалось достоверное снижение общего балла у большинства пациентов уже к 8-му дню терапии, достигнув своего минимума к концу 4-й нед.



**Рис. 1.** Динамика среднего балла по подшкале тревоги HARS на фоне терапии Тенотеном (n=30) и тофизопамом (n=30)

наблюдения (рис. 1). Однако при назначении тофизопам у 3 человек (10%) отмечалась головная боль, у 6 (20%) — колебание АД, при назначении Тенотена нежелательных явлений выявлено не было.

В процессе лечения по шкале Спилбергера — Ханина был отмечен регресс показателей личностной и реактивной тревожности в виде редукции суммарного балла с 34,1 до 29,6.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия психоэмоциональных расстройств у больных АГ вызывает известные трудности и требует большой осторожности. Целями лечения являются стабилизация АД и состояния в целом, замедление процесса прогрессирования ЦВБ и улучшение качества жизни. При назначении лечения следует учитывать целый комплекс факторов. Это прежде всего те функциональные и органические изменения, которые возникают при АГ; наличие других хронических соматических заболеваний, которые требуют как осторожности в применении медикаментозных препаратов, особенно психофармакологических, так и ограничения в их использовании, поскольку полипрагмазия может приводить к изменению стандартной фармакодинамики и фармакокинетики психофармакологических средств, следствием чего являются неэффективность терапии, возникновение осложнений и побочных эффектов. С целью уменьшения нежелательных явлений отдается предпочтение безопасным препаратам с полимодальным механизмом действия. Наш собственный практический опыт применения антител к мозгоспецифическому белку S-100 в Р-А форме (Тенотен) показывает, что препарат обладает существенным противотревожным эффектом, что позволяет снизить риск осложнений АГ, таких как инфаркт миокарда, инсульт, в короткие сроки стабилизировать АД и повысить комплаентность пациентов.

## Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001. 328 с. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiya golovnogo mozga. M., 2001. 328 s. (in Russian)].
2. Суслин З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М., 2008. 120 с. [Suslin Z.A., Piradov M.A. Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika. M., 2008. 120 s. (in Russian)].
3. Дадашева М.Н., Агафонов Б.В., Подрезова Л.А. и др. Цереброваскулярные заболевания. Клиническое течение. Современные принципы комплексной терапии: Учебное пособие. М., 2011. 28 с. [Dadasheva M.N., Agafonov B.V., Podrezova L.A. i dr. Cerebrovaskulyarny'e zabolevaniya. Klinicheskoe techenie. Sovremennyy'e principy kompleksnoj terapii: Uchebnoe posobie. M., 2011. 28 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>