

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОЛИТИКА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ

Баев В. М., Агафонова Т. Ю.

Цель. Изучить влияние м-холинолитика на кровообращение, умственные работоспособность и утомляемость, самочувствие у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией.

Материал и методы. Объект исследования — 20 женщин с ИАГ (САД 98 мм рт.ст. и менее) в возрасте от 19 до 32 лет. Предмет исследования — параметры кровообращения (САД, ДАД, ЧСС), умственная трудоспособность и утомляемость по методу Е. Краепелин, оценка самочувствия. В качестве экспериментального препарата применяли однократный контролируемый прием 1 таблетки.

Результаты. Через 1 ч после однократного приема препарата выявлено повышение САД с 94 (92-96) мм рт.ст. до 108 (106-112) мм рт.ст., а также ДАД и ЧСС (при $p < 0,05$); увеличение выполненных сложений на 26% ($p < 0,01$); улучшение субъективного самочувствия — у 45% женщин. Через 24 ч на улучшение субъективного самочувствия указали 85%.

Заключение. При идиопатической артериальной гипотонии у молодых женщин однократный прием м-холинолитика имеет следующие положительные эффекты: повышение САД, ДАД и умственной работоспособности (через 1 ч) и улучшение самочувствия (через 1 ч и через 24 ч).

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 102–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-102-106>

Ключевые слова: кардиология, идиопатическая артериальная гипотензия, м-холинолитик.

ФГБОУ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Баев В. М.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой скорой медицинской помощи факультета ДПО, Агафонова Т. Ю. — к.м.н., доцент кафедры профилактики внутренних болезней № 1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

VMBaev@Hotmail.com

ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАГ — идиопатическая артериальная гипотензия, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — число сердечных сокращений.

Рукопись получена 28.12.2017

Рецензия получена 02.02.2018

Принята к публикации 21.02.2018

POSITIVE CLINICAL EFFECTS OF AN M-CHOLINOLYTIC IN IDIOPATHIC ARTERIAL HYPOTENSION

Baev V. M., Agafonova T. Yu.

Aim. Evaluation of an m-cholinolytic influence on blood circulation, mental performance and fatigability, self-feeling in young women with idiopathic arterial hypotension (IAH).

Material and methods. The study object were 20 females with IAH defined as systolic BP ≤ 98 mmHg, age 19-32 y.o. The study subject — circulation parameters (SBP, DBP, HR), mental performance and fatigability by E. Kraepelin, self-rate of health (self-feeling). Experimental drug was taken once as one pill.

Results. In 1 hour post one dosage of the drug, there was SBP increase from 94 (92-96) mmHg to 108 (106-112) mmHg, and DBP and HR ($p < 0,05$); increase of summations performed by 26% ($p < 0,01$); improvement of self-feeling — in 45% of participants. In 24 h, 85% reported improvement of self-feeling.

Conclusion. In idiopathic arterial hypotension in young women one dosage of the m-cholinolytic shown the following positive effects: increase of SBP, DBP and mental performance (in 1 h) and improvement of self-feeling (in 1 h and 24 h).

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 102–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-102-106>

Key words: cardiology, idiopathic arterial hypotension, m-cholinolytic.

E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm, Russia.

Идиопатическая артериальная гипотензия (ИАГ) не является редким заболеванием и встречается у 7% молодых женщин, сочетается с многочисленными жалобами и наличием структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы [1]. Ранее было показано, что при ИАГ имеются как когнитивные дефициты [2], так и трудности адаптации в повседневной жизни [1], что является значимой социальной проблемой для молодых женщин. В Северной Америке и Западной Европе хроническая артериальная гипотензия у врачей ассоциируется с ортостатической гипотензией, прогноз которой хорошо изучен, поэтому пациентов с ИАГ лечат так же, как пациентов с ортостатической гипотензией. В основном, лечение касается изменения образа жизни и диеты, а при выраженных симптомах гипотензии применяют медикаментозную терапию — альфа-адрености-

муляторы (мидодрин, этилефрин и т.д.) и минералокортикоиды (флудрокортизон) [3].

Известно, что в генезе артериальной гипотензии у молодых людей имеет ведущее значение дисфункция автономной нервной системы в виде преобладания активности парасимпатического отдела в сочетании с гипероксидазотемией [4], что напрямую формирует эффекты сердечно-сосудистой системы при гипотензии [5]. Имеются результаты немногочисленных исследований о положительном опыте использования м-холинолитика атропина при лечении острой артериальной гипотензии в условиях реанимации и интенсивной терапии [6]. Экстракт красавки густой в составе таблеток является неселективным блокатором периферических м-холинорецепторов (антихолинэргический препарат), который обычно использу-

ется в клинической практике, однако о применении м-холинолитиков при ИАГ известно мало.

Целью исследования было изучить влияние м-холинолитика на кровообращение, умственные работоспособность и утомляемость, самочувствие у молодых женщин с ИАГ.

Материал и методы

Объект исследования — 20 женщин с ИАГ в возрасте от 19 до 32 лет. Предмет исследования — параметры кровообращения, умственная трудоспособность и утомляемость, оценка самочувствия. Тип исследования — динамический с экспериментом. Период исследования октябрь-декабрь 2017г. Исследование проводилось на базе поликлиники университета (главный врач профессор Олина А.А.). Обследование проводилось в рамках планового медицинского осмотра по допуску к занятиям физической культуры студентов, интернов, ординаторов и аспирантов. Критерием ИАГ считали уровень систолического артериального давления (САД) ≤ 98 мм рт.ст. [2], отсутствие причины гипотензии. Нормальными значениями для САД был принят диапазон 120-129 мм рт.ст., для диастолического артериального давления (ДАД) — 80-84 мм рт.ст. [7]. Критерии исключения: симптоматические артериальные гипотензии, анемии, дисплазии соединительной ткани в виде синдрома Марфана, Элерса-Данло и несовершенного остеогенеза, наличие онкологических заболеваний, сахарного диабета, ожирения 2 степени и более, а также гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, коллагенозы, врожденные заболевания сердца и сосудов, оперированное сердце, беременность в любом сроке, наркомания, острые инфекционные заболевания на момент исследования, глаукома и непереносимость холинолитических препаратов в анамнезе.

Критерии включения и исключения применяли при осмотре женщин врачами специалистами поликлиники: терапевтом, неврологом, эндокринологом, гинекологом, офтальмологом, хирургом, дерматологом, травматологом-ортопедом. Пациентам выполнены дополнительные методы исследования — измерение веса, роста, анализы крови, мочи, электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки. За два часа до начала исследования и в течение 1 ч после начала эксперимента пациенты не употребляли пищу и жидкости, в том числе тонизирующие напитки и энергетики, не курили табак, чтобы было основным требованием к исследуемым.

В качестве экспериментального препарата применяли однократный контролируемый прием 1 таблетки м-холинолитика. 1 таблетка содержит экстракта красавки густого 0,01 г и натрия гидрокарбоната 0,3 г. Клинические эффекты препарата оценивали по динамике: САД, ДАД, числа сердечных сокращений (ЧСС); умственной работоспособности и умственной утомляемости; самочувствия.

Таблица 1

Характеристика пациентов с ИАГ, (n=20)

Параметр	Медиана, (25%-75%)
Возраст, лет	21 (20-22)
Рост, см	163 (157-166)
Вес, кг	51 (48-56)
САД, мм рт.ст.	94 (92-96)
ДАД, мм рт.ст.	65 (62-67)
ЧСС, в мин	68 (63-75)

Артериальное давление измеряли после 10-минутного отдыха, на правом плече в положении сидя (предплечье на столе) дважды: исходно, до приема м-холинолитика, и повторно, через 1 ч после приема препарата. Использовали тонометр A&D UA-777 (AGD Company Ltd., Япония, 2012). Характеристика изучаемых пациентов представлена в таблице 1.

Изучали в динамике (исходно и через 1 ч после приема) умственные работоспособность и утомляемость с помощью психоэмоциональной нагрузки (ПЭН) по методу Е. Краепелин [8]. Использовали специально разработанную авторами анкету, учитывающую самочувствие через 1 ч и через 24 ч после приема препарата.

Обследованные лица дали письменное согласие на участие в настоящем исследовании. План и дизайн исследования одобрен этическим комитетом ПГМУ (протокол № 9 от 27.10.2017г). Статистический анализ проводился с помощью программы “Statistica 6.1”. Использовали непараметрическую статистику: для сравнения количественных параметров одной группы в динамике использовали критерий Wilcoxon, сравнение долей выполняли с помощью таблиц сопряженности.

Результаты

Исследование гемодинамики в период эксперимента выявило, что у подавляющего числа пациентов после приема 1 таблетки м-холинолитика отмечается улучшение параметров гемодинамики в виде увеличения САД, ДАД и ЧСС (табл. 2). Через час после приема м-холинолитика повышение САД зафиксировано у 18 пациентов (90%). Случаев снижения САД не было. Сочетанное повышение САД, ДАД и ЧСС отмечено у 16 пациентов (80%). Снижение ДАД выявлено у 2 пациентов, урежение ЧСС — у 3 пациентов.

Сравнительный анализ результатов пробы с ПЭН до и через 1 ч после приема м-холинолитика показал, что пациентами исходно было выполнено 2201 сложение, а после приема лекарства — 2769. Таким образом, увеличение составило 26% ($p < 0,01$). Отмечено увеличение числа решенных задач как за первые 20 сек на 29% (с 268 до 345) ($p < 0,01$), так и за последние 20 сек — на 33% (с 278 до 370) ($p < 0,01$).

Результаты сравнения параметров умственной работоспособности и утомляемости в динамике пред-

Таблица 2

Показатели кровообращения пациентов с ИАГ до и через 1 ч после приема м-холинолитика, (n=20)

Параметр	Исходно	После приема	P
	Медиана (25%-75%)		
САД, мм рт.ст.	94 (92-96)	108 (106-112)	0,0001
ДАД, мм рт.ст.	65 (62-67)	73 (68-77)	0,0004
ЧСС, в мин	68 (63-75)	72 (66-76)	0,043

Примечание: p — достоверность различия.

Таблица 3

Проба с психоэмоциональной нагрузкой до и через 1 ч после приема м-холинолитика, (n=20)

Параметр	Исходно	После приема	P
	Медиана, (25%-75%)		
Выполнено сложений	106 (95-119)	139 (131-149)	0,0002
Сделано ошибок	2 (1-3)	1 (0-2)	0,07
Умственная работоспособность			
— количественная оценка	0,57 (0,51-0,65)	0,76 (0,71-0,81)	0,0003
— качественная оценка	0,01 (0,01-0,02)	0,01 (0,00-0,02)	-
Умственная утомляемость			
— количественная оценка	1,00 (0,93-1,17)	1,16 (1,04-1,24)	0,12
— качественная оценка	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	-

Примечание: p — достоверность различия.

Таблица 4

Количество ошибок у пациентов с ИАГ до и через 1 ч после приема м-холинолитика, (n=20)

Параметр	Исходно	После приема	Р
	Абс.		
Число ошибок за первые 20 сек ПЭН	6	5	0,6
Число ошибок за последние 20 сек ПЭН	3	3	1.0

Примечание: p — достоверность различия.

Таблица 5

Доли женщин, совершивших ошибки до и через 1 ч после приема м-холинолитика, (n=20)

Параметр	Исходно	После приема	P
	Абс., (%)		
Количество женщин, совершивших ошибки за все время ПЭН	17 (85%)	14 (70%)	0,015
Количество женщин, совершивших ошибки за первые 20 сек ПЭН	3 (15%)	4 (20%)	0,009
Количество женщин, совершивших за последние 20 сек ПЭН	3 (15%)	2 (10%)	0,001

Примечание: p — достоверность различия.

ставлены в таблице 3. Из-за малого количества выполненных ошибок не удалось получить качественную оценку работоспособности и утомляемости.

После приема м-холинолитика зафиксирован достоверный рост числа выполненных сложений, а также достоверный прирост умственной работо-

способности без повышения утомляемости. Необходимо отметить, что 2 пациента после приема м-холинолитика решили меньше задач, чем до его приема.

Общее число ошибок за период выполнения ПЭН у женщин с ИАГ до приема препарата было 45, после приема достоверно меньше — 37, что составило разницу в 17% ($p < 0,001$). Однако число ошибок за первые и за последние 20 сек пробы не изменилось после использования препарата (табл. 4).

Вместе с тем 4 пациента после приема препарата совершили больше ошибок, чем исходно.

Прием м-холинолитика приводит к уменьшению числа женщин, выполнивших ПЭН с ошибками. Эта динамика характерна не только для общего количества ошибающихся женщин, но для тех, кто ошибся за первые и последние 20 сек пробы (табл. 5).

Анализ результатов анкетирования по изменению субъективного самочувствия после приема м-холинолитика показал, что препарат способен улучшать самочувствие молодых женщин с ИАГ. Через 1 ч после приема м-холинолитика пациенты отметили улучшение самочувствия (9 пациентов, 45%): появление бодрости и энергичности, субъективного повышения работоспособности, улучшения умственных способностей и концентрации внимания, улучшения настроения. Ухудшение самочувствия отметили 6 (30%) пациентов в виде: усиления сердцебиения, перебоев и болей в сердце, появления тревожности и волнения, которые продолжались не более 2 ч. Не заметили разницы в самочувствии 7 пациентов (35%).

Проведенное нами повторное анкетирование пациентов через 24 ч после приема препарата показало: улучшение самочувствия зафиксировано у 17 пациентов (85%), которое характеризовалось уменьшением зябкости рук и ног, увеличением работоспособности и внимания, улучшением настроения, приливом сил, уменьшением слабости, улучшением сна и легкостью пробуждения после сна, отказом от употребления кофе утром. На ухудшение самочувствия, в некоторых случаях наряду с улучшением, пожаловались 2 пациентки (10%), которые отметили появление сухости во рту, прошедшей после нескольких глотков воды; не заметили разницы в самочувствии 3 пациентки (15%).

Обсуждение

Использование адrenomиметиков в лечении симптомов гипотонии основано на данных о вегетативном дисбалансе, обусловленном преобладанием парасимпатической активности автономной нервной системы. Были попытки (не безуспешно) использовать активацию симпатoadреналовой системы с помощью симпатомиметиков (мидодрин, этилефрин и т.д.) в виде острого эксперимента [9]. При этом, отмечено повышение уровня артериального давления, ускорение экстракраниального кровотока и даже улучшение когнитивных тестов (память и внимание). Наряду с уча-

щением частоты сердечных сокращений зафиксировано падение сократительной функции сердца, что указывало на бесперспективность их использования в длительном лечении ИАГ [9]. Фактические результаты этих исследований указывают, что возможно кратковременное применение адреностимуляторов, но длительное использование может привести к истощению функционирования автономной нервной системы и тяжелым последствиям для организма.

В нашем исследовании мы практически у всех пациентов с ИАГ зафиксировали главный положительный эффект м-холинолитика достоверное увеличение параметров гемодинамики, даже с учетом однократной, небольшой дозы м-холинолитика, хотя данная доза достаточно мала для выраженного клинического эффекта и не обладала кумуляцией.

Диагностированный нами положительный клинический эффект после употребления м-холинолитика при ИАГ указывает на стимуляцию когнитивных функций, которая обусловлена, как мы предполагаем, увеличением мозгового кровотока, который отмечается под влиянием уменьшением парасимпатической активности, уменьшением нитритивного стресса и активацией симпатoadреналовой системы [10]. Увеличение сократительной функции сердца и ускорение скорости церебрального кровотока является характерной фармакологической реакцией сердечно-сосудистой системы на использование м-холинолитиков [11]. Имеются данные о том, что атропин в терапевтических дозах не угнетает центральную нервную систему, но стимулирует мозговое кровообращение и высшее церебральные центры, увеличивает частоту и глубину дыхания за счет дилатации бронхов (что очень важно для лечения гипоксии) и уменьшает брадикардию, характерную для ваготонии [12].

М-холинолитики в терапевтических дозах противодействуют периферической дилатации и резкому снижению артериального давления, создаваемому эффектами холиновых эфиров, основных медиаторов парасимпатического отдела автономной нервной системы [13]. Обычные дозы м-холинолитиков, в частности, атропина, не оказывают выраженного изменения системной гемодинамики, слегка повышают систолическое и низкое диастолическое давление. Такие дозы незначительно увеличивают сердечный выброс и уменьшают центральное венозное давление [14]. Так можно объяснить “мягкий” гемодинамический, цереброваскулярный и когнитивный эффект м-холинолитика у наблюдаемых нами пациентов с ИАГ.

При изучении параметров мозгового кровотока в ортостазе в двух группах из 10 здоровых пациентов после применения атропина и плацебо выявили, что атропин ослабляет реакцию вазодилатации головного мозга в ответ на острую ортостатическую гипотензию [15].

Наблюдаемая нами активация баланса автономной нервной системы (АНС) является не стимулиро-

ванной извне (за счет роста концентрации адреномиметиков увеличивающей мозговой кровоток и приводящей ее к еще большему истощению симпатического отдела АНС на фоне выраженной парасимпатикотонии), а за счет уменьшения преобладания последней. Именно ослабление подавляющей парасимпатической активности при ИАГ позволяет освободить симпатическую активность АНС, что мы рассматриваем как важный патофизиологический механизм для оптимизации лечения ИАГ.

Наши результаты показали, что часть пациентов, хотя и малая, не отметила изменений (прежде всего субъективных) или расценила изменения как ухудшение самочувствия после приема м-холинолитика, что может, вероятно, указывать на высокую вероятность полиэтиологичного генеза ИАГ. Ухудшение самочувствия может быть определено появлением известных побочных эффектов м-холинолитика и повышенными субъективными ощущениями к своему здоровью женщин на этом фоне. Улучшение гемодинамики в данном случае пациенты могут расценивать как беспокойство, обусловленное изменением самочувствия и угрозу их здоровья. Например, часть пациентов отметила у себя сердцебиение как признак ухудшения самочувствия, хотя случаев тахикардии (ЧСС более 90) не было зафиксировано после приема м-холинолитика. Данные жалобы, как мы считаем, возникли по причине усиления сократительной способности сердца, на данный эффект и отреагировали субъективно пациенты, что никак нельзя считать негативным эффектом м-холинолитика при ИАГ. Хотя м-холинолитик оказывает побочное действие на кровообращение — вызывает тахикардию (согласно описанию производителя).

Поэтому новым и перспективным методом лечения пациентов с ИАГ, имеющим под собой патогенетическое обоснование, может выступать применение м-холинолитических препаратов, которые изменяют регуляцию нервной системы и способствуют улучшению течения ИАГ, что сохранит здоровье и социальную активность молодых женщин с ИАГ.

Заключение

1. Однократный прием 1 таблетки м-холинолитика (с содержанием экстракта красавки густого 0,01 г) через 1 ч приводит к повышению САД у 90% пациентов с ИАГ, однако уровень нормального САД при этом не достигается. Сочетанное повышение САД, ДАД и ЧСС через 1 ч после приема зарегистрировано у 80% пациентов с ИАГ.

2. Через 1 ч после приема м-холинолитика у молодых женщин с ИАГ умственная работоспособность повышается на 26%.

3. Через 1 ч после приема м-холинолитика отмечают улучшение субъективного самочувствия 45% молодых женщин с ИАГ, через 24 ч — 85%.

Литература

1. Baev VM, Koryukina IP, Kudryavtseva EN, et al. Cardiac hypotrophy in young women with low blood pressure. *Biology and Medicine (Aligarh)* 2014; 6 (1): 1-7. http://www.biomedonline.com/Articles/Vol6_1_2014/BM-005-14_Baev_et_al.pdf.
2. Baev VM, Agafonova TYu, Samsonova OA. Mental performance and fatigue in young women with idiopathic arterial hypotension. *The Doctor* 2016, 12: 59-61. (In Russ.) Баев В.М., Агафонова, Самсонова О.А. Умственная работоспособность и утомляемость молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией. *Врач* 2016, 12: 59-61.
3. Ciaroni S. Faut-il avoir peur de la pression artérielle chronique constitutionnelle basse? *Rev Med Suisse* 2011; 7: 544-47.
4. Sukalo AV, Sikorski AV, Pereverzev VA. Vegetative and endothelial functions in children with primary arterial hypotension. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy* 2017; 16 (1): 115-20. (In Russ.) Сукало А.В., Сикорский А.В., Переверзев В.А. Вегетативная и эндотелиальная функции у детей с первичной артериальной гипотензией. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии* 2017, 16 (1): 115-20.
5. Baev VM, Agafonova TYu, Samsonova OA, et al. Isolated diastolic dysfunction as a result of hypernitricoxidemia in arterial hypotension. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017; 5: 16-9. (In Russ.) Баев В.М., Агафонова Т.Ю., Самсонова О.А. и др. Изолированная диастолическая дисфункция как результат гипероксидазотемии при артериальной гипотензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017, 5: 16-9. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-5-16-19.
6. Adams JG. *Emergency Medicine: Clinical Essentials (Expert Consult — Online and Print)*, 2nd Edition. Elsevier Health Sciences. 2012. 1888 p. Chapter 7. Cardiac Arrest Management and the Post-Cardiac Arrest Syndrome. P. 55-71. ISBN-13: 978-1437735482.
7. 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). *European Heart Journal* 2013; 34: 2159-219. DOI: 10.1093/eurheartj/eh1151.
8. Eliseev OP. Workshop on the psychology of personality. St. Petersburg: Publishing House "Peter" 2010; 507 p. (In Russ.) Елисеев О.П. Практикум по психологии личности. СПб.: Издательский дом "Питер", 2010; 507 с. ISBN 5-272-00115-X. с.104-105.
9. Duschek S, Heiss H, Buechner B, et al. Hemodynamic determinants of chronic hypotension and their modification through vasopressor application. *J Physiol Sci* 2009; 59 (2): 105-12. DOI: 10.1007/s12576-008-0015-5.
10. Becker DE. Basic and Clinical Pharmacology of Autonomic Drugs. *Anesth Prog* 2012; 59 (4): 159-69. DOI: 10.2344/0003-3006-59.4.159.
11. Lancaster R. *Pharmacology in Clinical Practice*. Elsevier. 2013. 612 p. chapter 10. Cholinergic and Anticholinergic Drugs. p.113-31. ISBN: 9781483192949.
12. Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al. Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Elsevier Health Sciences. 2014. 2136 p. chapter 40. Hypotension and Syncope. P. 861-71. ISBN: 9780323290647.
13. Gahart BL, Nazareno AR. 2018 Intravenous Medications: A Handbook for Nurses and Health Professionals. 34rd. Elsevier Health Sciences. 2017. 1440 p. ISBN: 9780323298452. P.148-50.
14. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography E-Book*. 5th ed. Elsevier Health Sciences. 2016 г. 558 p. ISBN: 978-1-4557-2857-2. Chapter 6. Left and Right Ventricular Systolic Function. P.131-87.
15. Choi WJ, Lee K, Kim YK, et al. Vagolytic atropine attenuates cerebral vasodilation response during acute orthostatic hypotension. *Korean J Anesthesiol* 2015; 68 (6): 594-602. DOI: 10.4097/kjae.2015.68.6.594.