

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Бабкин А.П.^{*}, Курбатова Т.Л.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, Воронеж

Резюме

В исследовании изучена динамика показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и когнитивных нарушений у 108 пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста при комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с Мексикором. Больные были рандомизированы на три группы. Антигипертензивная терапия проводилась Равелом (индапамид), Фелодипом (фелодипин) и Лористой (лозартан) в сочетании с Мексикором. В параллельных группах проводилось лечение этими препаратами без Мексикора. Когнитивные расстройства и их динамику оценивали с помощью тестов MMSE (Mini-Mental State Examination), рисования часов и пробы Шульте. Показано, что наиболее выраженные благоприятные изменения показателей СМАД выявлены при комбинированной терапии Равел+Мексикор и несколько меньшие — при комбинированной терапии Лориста+Мексикор и Фелодип+Мексикор, при этом целевого уровня АД достигли пациенты, получавшие Равел — 66,7%, Лористу — в 52,2% и Фелодип — 47,6%. Включение в комплексную антигипертензивную терапию цитопротектора Мексикора способствовало уменьшению проявлений когнитивного дефицита. Терапия Равелом и Лористой в сочетании с Мексикором достоверно улучшила когнитивные функции лишь при достижении целевого уровня АД, в группе Фелодипа улучшение когнитивных функций по шкале MMSE произошло как у больных, достигших целевого уровня АД, так и не достигших последнего. Включение в комплексную терапию пожилых больных с артериальной гипертензией цитопротектора Мексикора уменьшает проявления когнитивных нарушений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой возраст, суточное мониторирование, когнитивные нарушения, антигипертензивные препараты, Мексикор.

Большой интерес в настоящее время вызывает проблема повышенного артериального давления (АД), как фактора риска расстройств когнитивных функций и развития сосудистой деменции. Это связано с высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ) среди лиц пожилого возраста: у 50–80% лиц старше 65 лет имеется высокое АД [5].

Эффективного лечения деменции, к сожалению, не существует, поэтому крайне важно выявление легких и умеренных когнитивных нарушений, когда своевременно назначенная терапия может отсрочить наступление этого заболевания.

Развитие когнитивных нарушений (КН) является одной из главных причин снижения качества жизни пожилых людей. Под когнитивными нарушениями принято понимать приобретенное устойчивое снижение совокупности мнестико-интеллектуальных функций (таких как память, речь, зрительно-пространственная ориентация, логическое мышление), вызванное деструктивным поражением головного мозга.

Медико-социальное значение КН обусловлено рядом факторов: значительной распространенностью КН; снижением работоспособности, бытовой и социальной адаптации взрослых людей; уменьшением продолжительности жизни людей с серьезными КН; ухудшением финансового состояния пациента и его семьи; огромными затратами времени и материаль-

ных ресурсов на медицинскую и социальную помощь, а также на исследовательские работы [7]. Распространенность умеренных когнитивных нарушений (УКН) среди пожилых лиц, по данным популяционных исследований, достигает 12–17% [2,12].

Корреляция между уровнями систолического и диастолического артериального давления и развитием когнитивных нарушений у пожилых пациентов была установлена в крупных эпидемиологических исследованиях [8].

Для диагностики КН в клинической практике и научных исследованиях чаще всего используются нейropsychологические методы исследования. Наиболее популярными и доступными для интерпретации методиками являются краткое исследование психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB), тест рисования часов, проба Шульте и другие [1]. Значение 24–27 баллов по MMSE свидетельствуют о легких и умеренных когнитивных нарушениях, а менее 24 — о развитии деменции [1].

Эффективный контроль артериального давления (АД) представляет одно из наиболее важных направлений профилактики развития и прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с АГ [8,11]. Эффективность антигипертензивной терапии в профилактике развития когнитивных расстройств

Таблица 1

Динамика показателей СМАД у больных артериальной гипертензией при монотерапии Равелом, Лористой и Фелодипом и комбинированном лечении с Мексикором

Показатели СМАД	Исследование	Равел	Равел+ Мексикор	Лориста	Лориста+ Мексикор	Фелодип	Фелодип + Мексикор
САД 24	До лечения	151,6±2,8	150,2±2,0	146,3±3,4	148,6±2,7	152,4±4,9	149,3±2,2
	После лечения	135,2±6,2*	135,7±4,4*	139,3±2,3	138,1±3,3*	142,6±5,2	138,6±2,3*
ДАД 24	До лечения	80,33±5,2	80,1±1,9	84,3±2,8	80,9±2,15	84,1±3,4	82,3±1,9
	После лечения	74,0±2,0	73,7±1,2*	79,6±1,1	73,3±2,0*	79,0±1,55	78,3±1,4*
САДл	До лечения	156,1±3,6	155,4±2,4	151,0±3,2	152,2±2,5	158,5±4,0	151,8±2,3
	После лечения	135,6±5,0*	138,4±4,4*	143,1±3,2*	141,4±3,4*	146,0±5,1	142,0±2,6**
ДАДл	До лечения	85,17±6,0	84,85±3,5	89,3±2,9	85,6±2,3	86,7±3,1	85,5±2,1
	После лечения	78,0±2,7	78,7±1,8	82,3±1,4	76,8±2,0*	82,0±2,5	81,7±2,0
САДн	До лечения	144,0±4,0	141,3±3,4	142,2±3,5	140,2±3,5	146,0±4,2	145,2±2,3
	После лечения	129,8±6,1*	127,5±4,1*	128,5±3,7*	133,2±3,6	138,6±3,5	131,6±3,3**
ДАДн	До лечения	71,0±4,5	71,1±2,6	77,1±2,4	71,4±2,6	78,7±3,2	76,6±1,8
	После лечения	67,8±2,9	64,4±1,9*	73,6±1,9	68,0±2,1	73,2±2,6	72,4±1,4*
ИВс	До лечения	87,6±4,8	84,8±3,9	80,2±6,4	77,7±3,7	91,5±5,1	81,1±3,5
	После лечения	48,8±6,3*	51,1±6,4*	55,0±6,9*	57,6±6,4*	77,8±6,1	58,0±5,5*
ИВд	До лечения	43,3±8,9	39,4±8,0	50,0±7,2	43,0±5,8	60,2±6,1	44,3±6,0
	После лечения	20,0±7,2	22,3±5,0	45,1±2,4	23,7±5,4*	47,8±5,1	30,9±4,7
СИС	До лечения	7,8±2,8	9,15±2,2	3,8±3,5	7,81±1,4	6,5±2,9	4,2±1,6
	После лечения	4,8±2,89	8,1±2,6	8,7±3,07	5,8±1,6	6,3±5,0	5,7±1,6

Примечание: достоверные различия показателей до и после лечения: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

и деменции показана в нескольких исследованиях [9, 11]. В качестве антигипертензивных средств использовались нитрендипин из группы блокаторов кальциевых каналов (Systolic Hypertension in Europe Trial) [9]. Положительное влияние на когнитивные нарушения отмечено при комбинациях ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла и диуретика индапамида (PROGRESS) [11], блокатора рецепторов к ангиотензину II и кандесартана (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [12] и др.

Однако по результатам исследований SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) лечение ИСАГ хлорталидом не оказало влияния ни на частоту развития деменции, ни на улучшение когнитивной функции у пациентов [10].

Дополнительное использование у больных АГ средств, улучшающих энергообменные процессы в головном мозге и восстанавливающих функциональную активность клетки, представляется патогенетически обоснованным для коррекции когнитивных нарушений [4,9].

Особый интерес представляет новый отечественный цитопротектор “Мексикор” (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат). В основе его фармакодинамики, наряду с его антиоксидантной активностью, лежит способность стимулировать цикл Кребса, активировать цитохромную цепь и менее кислородозатратные пути окисления глюкозы, что ведет к уменьшению потребления тканями кислорода для

синтеза молекулы АТФ. Однако опыт использования цитопротекторов у больных АГ ограничен [6].

Цель нашего исследования состояла в оценке эффективности комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с Мексикором у больных пожилого возраста, страдающих гипертонической болезнью и когнитивными расстройствами.

Материалы и методы

В исследование включено 108 пациентов старше 60 лет (ср. возраст $65,41 \pm 1,47$ лет), страдающих неосложненной АГ I- II степени и имеющих когнитивные нарушения. Длительность артериальной гипертензии составила $18,56 \pm 1,47$ лет. Все пациенты, получавшие антигипертензивную терапию в течение 8 недель, были рандомизированы в основную группу (получавших антигипертензивный препарат и Мексикор) и группу сравнения (получавших только антигипертензивный препарат). 34 больных принимала фелодипин (Фелодип, Айвекс) однократно в суточной дозе 5-10 мг, из них 21 больных дополнительно получал мексикор по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день (основная подгруппа) и 13 больных монотерапию фелодипом в аналогичной дозировке. Вторая группа (37 больных) принимала лозартан (Лориста, КРКА) в суточной дозе 50-100 мг в сочетании с Мексикором -25 больных и 12 монотерапию Лористой, третья группа (33 больных) принимала индапамид (Равел, КРКА) в суточной дозировке 1,5 мг, из них 21 комбинированную

Таблица 2

Динамика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией при монотерапии и в комбинации с Мексикором

Показатели	Исследование	Фелодип	Фелодип +Мексикор	Равел	Равел +Мексикор	Лориста	Лориста +Мексикор
MMSE	До лечения	24,3±0,5	22,4±0,7	22,3±1,2	23,1±0,6	22,9±1,0	23,5±0,4
	После лечения	25,6±0,6	25,0±0,5**	23,1±1,1	25,2±0,5**	24,2±1,0	25,9±0,4**
Проба Шульте	До лечения	50,0±2,0	66,0±3,4	64,8±5,4	57,3±2,4	53,6±2,4	62,8±2,9
	После лечения	46,0±2,3	56,5±3,0**	55,0±7,8	51,7±1,7	50,6±2,2	53,0±2,9 *
ТРЧАС	До лечения	8,5±0,5	8,4±0,4	8,4±0,9	9,0±0,4	7,5±0,7	8,7±0,3
	После лечения	8,8±0,3	9,5±0,2*	9,5±0,2	9,5±0,3	8,0±0,7	9,7±0,2*

Примечание: достоверные различия показателей до и после лечения: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

терапию индапамидом и Мексикором, 12-монотерапию индапамидом.

Когнитивные расстройства оценивались с помощью тестов: MMSE, проба Шульте и тест рисования часов (ТРЧАС) [1]. Легкие и когнитивные нарушения определяли, если результат составил 24–27 баллов, деменция (выраженный когнитивный дефицит) – менее 24 баллов. С помощью MMSE выявляли дефекты познавательной сферы – ориентировку во времени и месте, восприятие, концентрацию внимания, счет, память, речевые функции. Всем больным дважды (до и после лечения) проводили СМАД на аппаратах Кардиотенз 01 и АВРМ – 02 (Венгрия) по общепринятой методике (Ж.Д. Кобалава и соавт., 2004) [3]. Определяли средние суточные величины систолического (САД 24), диастолического (ДАД 24) АД, индекс времени (ИВ) САД и ДАД, величины САД и ДАД в дневное и ночное время (САДд, ДАДд и САДн, ДАДн), суточный индекс СИСАД и СИДАД.

Биохимические показатели крови – общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности (ХЛПВП и ХЛПНП), глюкоза, креатинин, мочевая кислота, протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген определяли по стандартным методикам на спектрофотометре PD-303 в начале и в конце исследования.

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета программ Statistica 6,0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все изученные лекарственные препараты обладали достаточным антигипертензивным эффектом (табл. 1), при этом наиболее выраженные изменения показателей СМАД выявлены при комбинированной терапии “Равелом+Мексикором” – САД 24 снизился с $150,2 \pm 2,0$ до $135,7 \pm 4,4$ мм рт.ст., $p < 0,05$ (9,7%) и несколько меньше при комбинированной терапии “Фелодип+Мексикор” с $149,3 \pm 2,2$ до $138,6 \pm 2,3$ мм рт.ст., $p < 0,05$ (7,3%), “Лориста+Мексикор” –

с $148,6 \pm 2,7$ до $138,1 \pm 3,3$ мм рт.ст., $p < 0,05$ (7,0%). Кроме того, при лечении Равелом отмечалось снижение САДд с $155,4 \pm 2,4$ до $138,4 \pm 4,4$ мм рт.ст., $p < 0,05$, (10,9%), при лечении Лористой – с $152,2 \pm 2,5$ до $141,4 \pm 3,4$ мм рт.ст., $p < 0,05$, (7,1%), при лечении Фелодипом – с $151,8 \pm 2,3$ до $142,0 \pm 2,6$ мм рт.ст., $p < 0,01$, (6,5%). Кроме того, при комбинированной терапии “Равел+Мексикор” произошло уменьшение нагрузки давлением по САД с $84,8 \pm 3,9$ до $51,1 \pm 6,4$, $p < 0,05$ (39,7%), при терапии “Лориста+Мексикор” с $77,7 \pm 3,7$ до $57,6 \pm 6,4$, $p < 0,05$ (25,9%), при терапии “Фелодип+Мексикор” с $81,1 \pm 3,5$ до $58,1 \pm 5,5$, $p < 0,05$ (28,4 %). Наиболее часто целевого уровня офисного АД (140/90 мм рт.ст.) достигли пациенты, получавшие Равел – 66,7%, несколько реже пациенты, принимавшие Лористу – 52,2% и Фелодип – 47,6%.

При анализе динамики когнитивных функций (табл. 2) выяснено, что достоверно когнитивные нарушения уменьшились у больных, получавших комбинированную терапию; в группе “Фелодип+Мексикор” были получены наилучшие результаты: по тесту MMSE с $22,4 \pm 0,7$ до $25,0 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,01$), в группе Лористы – с $23,5 \pm 0,4$ до $25,9 \pm 0,4$ ($p < 0,01$) баллов, в группе Равела с $23,1 \pm 0,6$ до $25,2 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,01$), прирост составил 13,7%, 11,4% и 10,1% соответственно.

При рассмотрении динамики когнитивных нарушений с использованием пробы Шульте достоверное улучшение также получен в группе пациентов, получающих Фелодип в сочетании с Мексикором: с $66,0 \pm 3,4$ до $56,5 \pm 3,0$ секунд ($p < 0,01$), что составило 14,4% и в группе Лористы – с $62,8 \pm 2,9$ до $53,0 \pm 2,9$ секунд (изменение составило 15,6%, $p < 0,05$). По тесту рисования часов достоверные результаты не получены ни в одном из исследований.

Отдельно проанализированы результаты комбинированной терапии антигипертензивными препаратами и Мексикором в зависимости от достижения целевых значений АД (рис.1)

При терапии Равелом и Лористой достоверное улучшение когнитивных функций были получены только при достижении целевых цифр АД, в группе Фелодипа улучшение когнитивных функций прои-

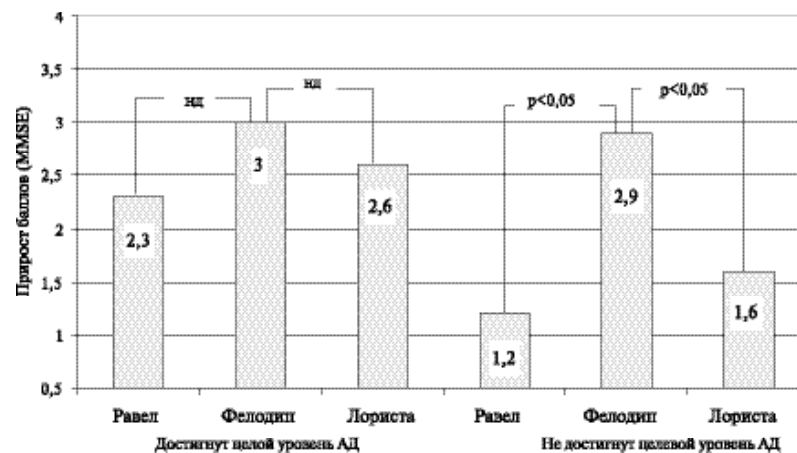


Рис. 1. Динамика когнитивных нарушений у больных с комбинированной терапией Равелом, Лористой и Фелодипом в сочетании с Мексикором при различной эффективности антигипертензивной терапии.

зошло по рейтинговой шкале MMSE у больных, которые достигли целевого значения АД с $22,9 \pm 0,8$ до $25,9 \pm 0,7$ баллов ($p < 0,05$), так и не достигших целевого значения АД с $21,0 \pm 0,9$ до $23,9 \pm 0,8$ баллов ($p < 0,05$). По тесту рисования часов достоверные результаты не получены ни в одном из исследований.

При анализе биохимических показателей достоверных изменений на показатели липидного и пуринового обмена выявлено не было.

Поражение головного мозга рассматривается в существующих отечественных и международных рекомендациях как один из важнейших критериев дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией.

Гипертония, гиперлипидемия, диабет, пожилой возраст являются основными факторами риска инсульта и сосудистой деменции. В последние десятилетия активно изучается роль АГ в развитии и прогрессировании нарушения когнитивных функций — от легких и умеренных когнитивных расстройств до степени деменции [2,5,10].

Ввиду сложности патогенеза артериальной гипертензии у пожилых пациентов выбор антигипертензивной терапии несет в себе определенные трудности. Как свидетельствуют результаты завершенных крупномасштабных исследований, при лечении АГ в пожилом возрасте наиболее эффективны тиазидные диуретики, АК и БРА [9,11]. В то же время данные о влиянии антигипертензивных лекарственных средств на регресс когнитивных нарушений вообще и о преимуществе того или иного класса малочисленны и противоречивы [10].

В нашем исследовании показана различная эффективность антигипертензивной терапии больных пожилого возраста, страдающих когнитивными расстройствами — чаще всего целевого уровня АД достигали пациенты принимавшие индапамид и реже, получавшие Лозартан и Фелодипин.

Включение в комплексную антигипертензивную терапию отечественного цитопротектора Мексикора способствовало уменьшению когнитивного дефицита, причем эффект был значимым уже спустя 2 месяца от начала комбинированной антигипертензивной терапии пожилых пациентов.

При монотерапии Фелодипом, Лористой и Равелом не выявлено достоверных позитивных изменений в когнитивных функциях пациентов. По-видимому, для существенного улучшения познавательных функций необходимо более длительная антигипертензивная терапия, о чем свидетельствуют результаты крупных многоцентровых исследований [11,12]. При включении в комбинированную терапию цитопротектора Мексикора отмечено достоверное уменьшение когнитивных нарушений через 8 недель лечения, при этом прирост баллов по тесту MMSE у больных, получавших Фелодип составил $2,6 \pm 0,46$, Лористу — $2,4 \pm 0,37$ и Равел — $2,1 \pm 0,34$. Уменьшение проявлений когнитивных нарушений выявлено у больных, получавших комбинированную терапию Фелодипом и Лористой в сочетании с Мексикором и по тесту Шульте. По-видимому, позитивное влияние Мексикора на когнитивные нарушения в комплексной терапии артериальной гипертензии может быть объяснено повышением эффективности энергетического метаболизма путем стимуляции окисления глюкозы, а также уменьшения содержания пероксидов в сосудистой стенке [6]. О целесообразности применения антиоксидантов для профилактики когнитивных расстройств свидетельствуют исследования других авторов [4]. Кроме того, другим позитивным лечебным свойством Мексикора является уменьшение эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией [6].

Анализ результатов наших исследований показал, что комбинированная терапия Равелом и Лористой в сочетании Мексикором достоверно улучшила когнитивные функции лишь при достижении целево-

го уровня АД, в группе Фелодипа улучшение когнитивных функций произошло как у больных, достигших целевого значения АД, так и не достигших целевого значения АД — увеличение по шкале MMSE было достоверно в обоих случаях с $22,9 \pm 0,8$ до $25,9 \pm 0,7$ и с $21,0 \pm 0,9$ до $23,9 \pm 0,8$ баллов соответственно. Включение Мексикора в комбинированную антигипертензивную терапию повышает эффективность лечения пожилых больных, имеющих когнитивный дефицит.

Литература

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей и научных работников. М; 2004.
2. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте ("Прометей")// Неврологический журнал 2006; 11: 27–32.
3. Кобалава Ж.Д. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, В.Н.Хирманов; под ред. В.С.Моисеева, Р.С.Карпова. — М., 2004.
4. Михин В.П., Болдина Н.В., Черныгина М.А., Ласков В.Б., Сидорова С.А. Эффективность кардиоцитопротектора Мексикор в составе комплексной терапии больных с острой церебральной дисциркуляцией на фоне артериальной гипертензии // Журнал Ангиология и сосудистая хирургия 2008; 4: 43–48.
5. Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз// РМЖ 2002;10(1):7–10.
6. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Иваненко Л.Н. Эффективность терапии Мексикором у пациентов с гипертонической болезнью//Журнал Terra medica nova 2008; 3:23–27.
7. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике //Неврологический журнал 2006;1:4–12
8. Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. Am J Epidemiol 1993; 138(6):353–64.
9. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998; 352: 1347–1351.
10. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B, McDonald R, Perry HM, Schnaper HW, Schoenberger JA, Smith WM, Vogt TM. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone// Am J Cardiol. 1985 Dec 1; 56(15):913–20.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–1041.
12. Trenkwalder P. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) — recent analyses. J Hypertens Suppl. 2006; 24 (1): 107–14.

Abstract

The dynamics of 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and cognitive function parameters was assessed in 108 elderly patients with arterial hypertension (AH), who received combined antihypertensive therapy including Mexicor. All patients were randomized into three groups. Antihypertensive treatment included Mexicor in combination with either Ravel (indapamide), or Felodip (felodipine), or Lorista (losartan). Parallel groups were treated with Ravel, Felodip, or Lorista only, without Mexicor. Cognitive dysfunction and its dynamics were assessed by MMSE (Mini-Mental State Examination), clock drawing test, and Schulte test. The maximal beneficial dynamics of BPM parameters was observed for the combined therapy with Ravel and Mexicor, being slightly less pronounced for the combined therapy with Lorista and Mexicor, or Felodip and Mexicor. Target BP levels were achieved in 66,7%, 52,2%, and 47,6% of the patients, respectively. Adding a cytoprotector Mexicor to the complex antihypertensive therapy resulted in cognitive function improvement. The combination of Ravel and Lorista with Mexicor was associated with a significant improvement in cognitive function only in patients who achieved target BP levels, while the combination of Felodip and Mexicor improved MMSE scores in all patients, regardless of target BP achievement. Therefore, in elderly AH patients, the addition of a cytoprotector Mexicor to the complex antihypertensive therapy is associated with improved cognitive function.

Key words: Arterial hypertension, elderly age, 24-hour monitoring, cognitive dysfunction, antihypertensive medications, Mexicor.

Поступила 23/03 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: babkinap@mail.ru

[Бабкин А.П. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, Курбатова Т.Л. — ассистент кафедры].