А.П.БАБКИН, Т.Л.КУРБАТОВА, Воронежская ГМА им. Н.Н.Бурденко, Воронеж

Эффективность

КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ЦИТОПРОТЕКТОРОМ МЕКСИКОР У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

В последние годы все больший интерес вызывает проблема повышенного артериального давления (АД) как фактора риска расстройств когнитивных функций и развития сосудистой деменции [1]. Это связано с высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ) среди лиц пожилого возраста: у 50—80% лиц старше 65 лет имеется высокое АД [2].

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, цитопротектор, Мексикор, когнитивные нарушения, деменция*

Нарушая физиологические процессы адаптации высшей нервной деятельности в пожилом возрасте, АГ существенно влияет не только на продолжительность, но и на качество жизни пациентов.

Одной из главных причин снижения качества жизни пожилых людей является развитие когнитивных нарушений (КН). Под КН принято понимать приобретенное устойчивое снижение совокупности мнестико-интеллекуальных функций (таких как память, речь, зрительно-пространственная ориентация, логическое мышление), вызванное деструктивным поражением головного мозга [3].

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 материальных ресурсов на медицинскую и социальную помощь, а также на исследовательские работы [4, 5, 6, 7]. Распространенность умеренных КН (УКН) среди пожилых лиц, по данным популяционных исследований, достигает 12—17% [8]. Сосудистая деменция в России встречается у 5,4% лиц старше 60 лет. Показатель летальности в течение 3 лет среди больных сосудистой деменцией в старческом возрасте составляет 66,7%, тогда как среди недементных — 23,2% [9].

Связь между АГ и риском развития КН у большинства исследователей не вызывает сомнений. Предположение о том, что повышение АД является предрасполагающим фактором развития деменции и расстройства когнитивных функций, было впервые высказано Skoog, et al. по результатам длительного наблюдения за пациентами старше 70 лет [10]. Корреляция между уровнями систолического и диастолического АД и развитием КН у пожилых пациентов была установлена в крупных эпидемиологических исследованиях: Framingham [11], EVA [12], Honolulu-Asia Aging [13].

Для диагностики КН в клинической практике и научных исследованиях чаще всего используются нейропсихологические методы исследования. Наиболее популярными и доступными для интерпретации методиками являются краткое исследование психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [14], батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB), тест рисования часов (ТРЧАС), проба Шульте и др. [15]. Для практических врачей основным диагностическим инструментом для скрининга познавательных нарушений признается опросник MMSE. Значение 24—30 баллов свидетельствует о легких и умеренных когнитивных нарушениях, а менее 24 — о развитии деменции [15].

Нормализация АД представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с АГ. Риск развития когнитивных расстройств значительно снижается у пациентов с АГ, получающих регулярную антигипертензивную терапию и адекватно контролирующих АД [16, 17, 18].

Эффективность антигипертензивной терапии в профилактике развития когнитивных расстройств и деменции показана в нескольких исследованиях [17, 19]. В качестве антигипертензивных средств использовались нитрендипин из группы блокаторов кальциевых каналов (Systolic Hypertension in Europe Trial) [18], ком-

бинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла и диуретика индапамида (PROGRESS) [17], блокаторы рецепторов к ангиотензину II кандесартан (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [20] и эпросартан (OSCAR) [21] и др.

По данным, полученным в исследовании PROGRESS на фоне активного лечения периндоприлом, в т.ч. в комбинации с индапамидом, отмечено достоверное снижение риска КН на 19% [17]. В настоящее время получены результаты исследования OSCAR в России, где приняли участие 326 пациентов [21]. На фоне курса терапии Теветеном (эпросартаном) в течение 6 месяцев наблюдалось улучшение показателей когнитивных функций, оцениваемых по MMSE, на 1,76 балла, что соотносилось со статистически значимым снижением систолического и диастолического АД (в среднем на 22,05 и 12,11 мм рт.ст. соответственно). Однако по результатам исследований SHEP (Systolic Hypertension in the Ederly Program) лечение ИСАГ хлорталидоном не оказало влияния ни на частоту развития деменции, ни на улучшение когнитивной функции у пациентов [22].

Для улучшения когнитивных функций у пациентов с АГ могут быть использованы различные лекарственные средства: ноотропные (Пирацетам), аминокислотные (Актовегин, Церебролизин), ацетилхолинергические (Галантамин, Ривастигмин), глутаматергические (Акатинол мемантин), стандартизованный экстракт гинкго билоба (Танакан), а также Винпоцетин, Глиатилин, Инстенон и ряд других лекарственных средств [23, 24].

Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью КН, наличием у пациента сопутствующих заболеваний. Использование у больных АГ средств, улучшающих энергообменные процессы в головном мозге и восстанавливающих функциональную активность клетки, представляется патогенетически обоснованным.

Особый интерес представляет новый отечественный цитопротектор Мексикор (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина 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 [25, 26].

Цель исследования: изучить динамику показателей суточного мониторирования АД (СМАД) и КН у больных с АГ пожилого возраста при комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с Мексикором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 108 пациентов старше 60 лет (ср. возраст 65,41±1,47 лет), страдающих неосложненной АГ I—II степени и имеющих КН. Длительность АГ составила 18,56±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 принимали фелодипин (Фелодип, «Айвекс») однократно в суточной дозе 5—10 мг, из них 21 больной 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, 12 — монотерапию Лористой. Третья группа принимала (33 больных) индапамид (Равел, КРКА) в суточной дозировке 1,5 мг, из них 21 — комбинированную терапию Индапамидом и Мексикором, 12 — монотерапию Индапамидом.

Когнитивные расстройства оценивались с помощью тестов: MMSE [27], проба Шульте и ТРЧАС [15]. Легкие и КН определяли, если результат составил 24—30 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) [28]. Определяли средние суточные величины систолического (САД 24), диастолического (ДАД 24) АД, индекс времени 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, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности, глюкоза, креатинин, мочевая кислота, протромбиновый индекс, фибриноген определяли по стандартным методикам на спектрофотометре PD-303 в начале и в конце исследования. Наличие и выраженность депрессии оценивали с помощью опросника Бека (BDI) [29].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6,0. Значения показателей по группам представлены как M±m, где M — среднее значение, m — средняя ошибка средней величины. Достоверность различий определяли параметрическим методом вариационной ста-

тистики с использованием парного критерия t-Стьюдента. Значимыми считали различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Все изученные лекарственные препараты обладали достаточным антигипертензивным эффектом, при этом наиболее выраженные изменения показателей СМАД выявлены при комбинированной терапии «Равел+Мексикор» — САД 24 снизился с 150,2±2,0 до 135,7±4,4 мм рт.ст., $p<0,05$ (прирост составил 9,5±0,9%) — и несколько меньше при комбинированной терапии «Лориста+Мексикор» — с 148,6±2,7 до 138,1±3,3 мм рт.ст., $p<0,05$ (7,0%), «Фелодип+Мексикор» — с 149,3±2,2 до 138,6±2,3 мм рт.ст., $p<0,05$ (7,3%). Кроме того, при лечении равелом отмечалось снижение САДд с 155,4±2,4 до 138,4±4,4 мм рт.ст. ($p<0,01$), САДн с 141,3±3,4 до 127,5±4,1 мм рт.ст. ($p<0,01$) и значительное уменьшение нагрузки давлением по САД с 84,8±3,9 до 51,1±6,4 ($p<0,01$). При комбинированной терапии «Фелодип+Мексикор» произошло значительное снижение АД по большинству показателей СМАД, но преимущественно по САД в ночное время. Кроме того, при комбинированной терапии «Фелодип+Мексикор» произошло снижение среднесуточного САД, САДд, уменьшение нагрузки давлением по САД с 81,1±3,6 до 58,1±5,6 (на 27,3%). При комбинированной терапии «Лориста+Мексикор» произошло значимое снижение среднесуточного САД с 148,6±2,7 до 138,1±3,3 мм рт.ст. ($p<0,01$), САДд с 152,2±2,5 до 141,4±3,4 мм рт.ст. ($p<0,01$). Эффективность монотерапии Лористой, Фелодипом и Равелом несколько уступала комбинированной терапии антигипертензивными препаратми с Мексикором. Наиболее часто целевого уровня офисного АД (140/90 мм рт.ст.) достигали пациенты, получавшие Равел (66,7%), несколько реже — пациенты, принимавшие Лористу (52,2%) и Фелодип (47,6%).

При анализе биохимических показателей выявлено благоприятное влияние мексикора на показатели липидного обмена, выразившиеся в тенденции к снижению концентрации общего холестерина и ЛПНП в подгруппах «Равел+Мексикор» и «Фелодип+Мексикор». Кроме того, у пациентов, получавших Фелодип как в монотерапии, так и при сочетании с мексикором, выявлены достоверные позитивные сдвиги в уменьшении содержания мочевой кислоты с 307,6±11,4 до 258,4±9,4 мкмоль/л, $p<0,05$ и фибриногена с 3,2±0,1 до 2,87±0,14 г/л, $p<0,05$.

При анализе нарушений когнитивных функций (*табл. 1)* выяснено, что достоверно КН уменьшились у больных, получавших комбинированную терапию: в группе «Фелодип+Мексикор» были получе-

Таблица 1. Динамика КН и депрессии у больных АГ 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*
Депрессия (BDI)	До лечения	18,2±2,7	16,3±1,8	14,8±1,7	15,2±1,3	13,4±1,1	17,0±1,2
	После лечения	16,6±3,4	13,6±1,7	18,8±2,4	14,4±1,6	11,5±1,1	13,6±1,3**

*Примечание: достоверность различий показателей до и после лечения, *p< 0,05, **p<0,01*

Таблица 2. Динамика КН и выраженности депрессии у больных с различной эффективностью антигипертензивной терапии

Показатели	Исследование	Равел+Мексикор		Фелодип+Мексикор		Лориста+Мексикор	
		Достижение целевых цифр АД	Целевые цифры АД не достигнуты	Достижение целевых цифр АД	Целевые цифры АД не достигнуты	Достижение целевых цифр АД	Целевые цифры АД не достигнуты
MMSE	До лечения	22,7±0,6	24,0±0,8	22,9±0,8	21,0±0,9	22,9±0,5	24,1±0,5
	После лечения	25,0±0,6*	25,2±0,6	25,9±0,7*	23,9±0,8*	25,5±0,4*	25,7±0,5
Проба Шульте	До лечения	59,1±3,2	53,2±1,2	63,5±2,7	68,0±5,5	66,4±2,5	59,5±3,2
	После лечения	51,7±2,3	50,4±0,9	55,3±2,2*	60,9±4,6	56,0±2,2*	51,4±2,7
ТРЧАС	До лечения	9,2±0,3	8,5±0,7	8,3±0,5	8,5±0,5	8,8±0,3	8,55±0,6
	После лечения	9,7±0,1*	9,1±0,7	9,0±0,5	9,4±0,3	9,4±0,3*	9,55±0,2

*Примечание: достоверность различий показателей в подгруппах до и после лечения, *p<0,05*

ны наилучшие результаты: по тесту MMSE — с 22,4±0,7 до 25,0±0,5 балла (p<0,05), прирост составил 13,7%; в группе Лористы — с 23,5±0,4 до 25,9±0,4 (p<0,01) балла (прирост составил 11,4%); в группе Равела — с 23,1±0,6 до 25,2±0,5 (p<0,05) балла (прирост составил 10,1%).

При рассмотрении динамики КН с использованием пробы Шульте наилучший результат также получен в группе пациентов, получающих Фелодип в сочетании с Мексикором: с 66,0±3,4 до 56,5±3,0 (p<0,05), что составило 12,9%; в группе пациентов, получающих Равел+Мексикор, — с 57,3±2,4 до 51,7±1,7 (изменения недостоверны), что составило 12,2%; в группе лористы — с 62,8±2,9 до 53,0±2,9 (p<0,05). По ТРЧАС достоверные результаты не получены ни в одном из исследований.

Уменьшение выраженности депрессии (опросник BDI) обнаружено в подгруппе «Лориста+Мексикор» — с 17,0±1,2 до 13,6±1,3 (p<0,05).

Отдельно проанализированы результаты комбинированной терапии антигипертензивными препаратами и Мексикором в зависимости от достижения целевых значений АД (*табл. 2*).

При терапии Равелом и Лористой достоверное улучшение когнитивных функций было получено только при достижении целевых цифр АД, в группе Фелодипа улучшение когнитивных функций произошло по рейтинговой шкале MMSE у больных, которые достигли целевого значения АД (с 22,9±0,8 до 25,9±0,7 балла, p<0,05), так и не достигших целевого значения АД (с 21,0±0,9 до 23,9±0,8 балла, p<0,05). По ТРЧАС достоверные результаты не получены ни в одном из исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение головного мозга рассматривается в существующих отечественных и международных

рекомендациях как один из важнейших критериев дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ [30]. Не вызывает сомнений роль АГ как фактора риска развития инсульта, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний. В последние десятилетия активно изучается роль АГ в развитии и прогрессировании нарушения когнитивных функций — от легких и умеренных когнитивных расстройств до степени деменции [31, 32, 33]. АГ вызывает как структурные, так и функциональные изменения церебральных сосудов. Эти изменения частично обратимы при длительной антигипертензивной терапии [34].

Ввиду сложности патогенеза АГ 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 [30]. В то же время данные о влиянии антигипертензивных лекарственных средств на регресс КН вообще и о преимуществе того или иного класса малочисленны и противоречивы [17, 22].

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 — больные, получавшие лозартан и фелодипин. Включение в комплексную антигипертензивную терапию отечественного цитопротектора Мексикор 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 необходима более длительная антигипертензивная терапия, о чем свидетельствуют результаты крупных многоцентровых исследований [20, 21]. При включении в комбинированную терапию цитопротектора Мексикор отмечено достоверное уменьшение КН через 8 недель лечения, при этом прирост баллов по тесту MMSE у больных, получавших Фелодип, составил 2,6±0,46, Лористу — 2,4±0,37 и Равел — 2,1±0,34. Уменьшение проявлений КН выявлено у больных, получавших комбинированную терапию Фелодипа и Лористы в сочетании с Мексикором и по тесту Шульте. По-видимому, позитивное влияние Мексикора на КН в комплексной терапии АГ может быть объяснено повышением эффективности энергетического метаболизма путем стимуляции окисления глюкозы, а также уменьшения содержания пероксидов в сосудистой стенке [35, 36]. О целесообразности применения антиоксидантов для профилактики когнитивных расстройств свидетельствуют исследования других авторов [37]. Кроме того, другим позитивным лечебным свойством Мексикора является уменьшение эндотелиальной дисфункции у больных АГ [26].

Депрессия является весьма распространенным эмоциональным расстройством в пожилом возрасте. Депрессия может усугублять имеющиеся КН или сама по себе быть их причиной (так называемая псевдодеменция). Поэтому коррекция эмоциональных расстройств оказывает благоприятное влияние на когнитивные способности [38]. В нашем исследовании уменьшение выраженности депрессии (опросник BDI) обнаружено в подгруппе «Лориста+Мексикор» — с 17,0±1,2 до 13,6±1,3 ($p<0,05$).

Анализ результатов наших исследований показал, что комбинированная терапия Равелом и Лористой в сочетании с Мексикором достоверно улучшила когнитивные функции лишь при достижении целевого уровня АД, в группе Фелодипа улучшение когнитивных функций произошло у больных, достигших целевого значения АД (с 22,9±0,8 до 25,9±0,7 балла по шкале MMSE, $p<0,05$), так и не достигших целевого значения АД (с 21,0±0,9 до 23,9±0,8 балла, $p<0,05$). Двухмесячная терапии антигипертензивными средствами в сочетании с Мексикором не приводила к неблагоприятным метаболическим сдвигам в липидном и углеводном обменах, а у пациентов, получавших Фелодип, отмечено достоверное уменьшение концентрации мочевой кислоты и фибриногена в конце исследования. Включение Мексикора в комбинированную антигипертензивную терапию повышает эффективность лечения пожилых больных и, по-видимому, ускоряет улучшение когнитивных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты наших исследований подтверждают тот факт, что КН являются сегодня частично курабельным состоянием. Учитывая значительную распространенность АГ в пожилом возрасте, часто сопутствующие данной патологии КН и их высокую медико-социальную значимость, необходимо привлекать для их раннего выявления и лечения не только неврологов, но и врачей общей практики и терапевтов. Включение в комплексную терапию больных АГ пожилого возраста цитопротектора Мексикор уменьшает выраженность КН и, по-видимому, может быть полезным для их профилактики.

Список литературы вы можете запросить в редакции.