

ОЦЕНКА КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕРКАНИДИПИНОМ

J Tisaire-Sánchez¹, J Roma², I Camacho-Azcargorta³, J Bueno-Gómez¹, J Mora-Maciá⁴, Angel Navarro⁵
Fundación para la Investigación de la Hipertensión Arterial¹, Caparocca; Fundació per l'Estudi de la Hipertensió Arterial als Hospitals Comarcals de Catalunya², Барселона; Servicio de Cardiología, Clínica San José³, Валенсия; Unidad de Hipertensión Arterial⁴, Барселона; Recordati España⁵, Мадрид, Испания

Резюме

Целью данного многоцентрового проспективного, открытого сравнительного исследования была оценка когнитивной функции у пациентов с гипертензией, получающих среднюю по продолжительности терапию лерканидипином.

Страдающим гипертензией пациентам в возрасте 40 лет и старше назначался лерканидипин (10 мг/сут) после 7-10-дневного периода отмыывания. Продолжительность исследования составила 6 месяцев. Уровни артериального давления (АД) измерялись через каждые 4 недели, в соответствии с Шестым докладом Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления (6th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC 6th report). При неадекватном контроле АД дополнительно назначался доксазозин, с последующим титрованием дозы. Исходно и через 6 месяцев терапии оценивалась когнитивная функция по валидизированной испанской версии вопросника MMSE (Mini-Mental State Examination) и теста TMT (Trail Making Test).

По результатам анализа данных 467 пациентов, средние уровни АД снизились со 154,4/95,3 мм рт. ст. исходно до 134,8/80,7 мм рт. ст. через 6 месяцев лечения. В конце исследования 98% больных получали лерканидипин, 20% – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и 6% – доксазозин. Адекватный контроль АД был достигнут у 68% участников. Показатели MMSE улучшились с 32,35 (2,59) (среднее значение – стандартное отклонение) до 33,25 (2,36) ($p < 0,0001$). У пациентов с хорошим контролем АД показатели MMSE были достоверно выше, чем у больных с неадекватным контролем давления ($p < 0,05$). Эти различия отмечались, начиная с первого месяца терапии.

Заключение. Прием антагониста кальция третьего поколения – лерканидипина – в течение 6 месяцев сопровождался улучшением когнитивной функции, особенно у пациентов с хорошим контролем АД. Полученные данные позволяют предположить, что улучшение когнитивной функции может быть обусловлено снижением АД.

Ключевые слова: гипертензия, когнитивная функция, лерканидипин.

Повышенное артериальное давление является одним из ведущих факторов риска развития инсульта и коронарной болезни сердца. Поскольку распространенность гипертензии увеличивается с возрастом, в странах Запада следует ожидать дальнейшего нарастания частоты случаев острых цереброваскулярных осложнений и коронарной болезни сердца. В то же время, появляются все новые доказательства связи гипертензии с деменцией [50] и когнитивными расстройствами [28]. Было доказано, что гипертензия может предшествовать сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [20]. В ряде исследований, опровергнувших полученные ранее данные, была продемонстрирована возможность антигипертензивной терапии замедлять либо предотвращать развитие деменции [21]. Остается открытым вопрос о том, влияет ли характер антигипертензивной терапии на степень улучшения когнитивной функции. Согласно недавно опубликованным результатам исследования SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [34], не наблюдалось каких-либо различий между терапией, включавшей блокаторы рецепторов к ангио-

тензину II, и приемом антигипертензивных препаратов иных классов. На сегодняшний день отсутствуют опубликованные данные исследований, которые бы непосредственно изучали состояние когнитивной функции при лечении антагонистами кальция третьего поколения.

Лерканидипин является вазоселективным дигидропиридиновым антагонистом кальция, который вызывает системную вазодилатацию путем блокады поступления ионов кальция через мембранные кальциевые каналы L-типа. Этот препарат характеризуется высокой липофильностью, медленным началом и большей продолжительностью антигипертензивного действия, по сравнению с другими антагонистами кальция. Кроме того, лерканидипин может обладать антиатерогенной активностью, не связанной с его антигипертензивным эффектом. В двух крупных открытых, не сравнительных исследованиях, куда вошли около 16000 пациентов с мягкой и умеренной гипертензией, наблюдалось достоверное снижение уровней систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) через 12 недель лече-

ния лерканидипином в дозе 10-20 мг/сут [4]. Целью нашего исследования являлось изучение когнитивной функции с помощью двух тестов оценки когнитивных расстройств и психомоторной скорости у пациентов с эссенциальной гипертензией, получающих среднюю по продолжительности терапию лерканидипином — антагонистом кальция третьего поколения.

Материал и методы

Данное многоцентровое проспективное, открытое сравнительное исследование было выполнено с целью оценки влияния антигипертензивной терапии лерканидипином на когнитивную функцию. Все участники исследования принимали лерканидипин. При недостижении адекватного контроля АД на фоне монотерапии лерканидипином, дополнительно назначались ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и доксазозин. Данное исследование, продолжительность которого составила 6 месяцев, было выполнено в условиях первичного звена здравоохранения.

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте 40 лет и старше с впервые диагностированной эссенциальной гипертензией (САД ≥ 140 мм рт. ст., ДАД ≥ 90 мм рт. ст. у лиц без сахарного диабета; САД ≥ 135 мм рт. ст., ДАД ≥ 85 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом) либо с необходимостью коррекции ранее назначенной антигипертензивной монотерапии в связи с недостижением целевых значений АД, согласно критериям Шестого доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления [39]. Критериями исключения были следующие признаки: начатый до включения в исследование прием лерканидипина и/или ИАПФ, и/или доксазозина, симптоматическая гипертензия, клинически выраженные заболевания сердца, органические когнитивные расстройства, концентрация креатинина сыворотки $> 1,7$ мг/дл, венозная недостаточность нижних конечностей, невозможность выполнения теста MMSE (Mini-Mental State Examination; исходные показатели MMSE < 27 для лиц в возрасте ≤ 60 лет и < 24 для пациентов в возрасте ≥ 61 лет), а также наличие, по мнению врача-исследователя, любых противопоказаний к назначению лерканидипина. Беременные женщины, кормящие матери и не использующие адекватные методы контрацепции женщины детородного возраста также исключались из исследования. От всех участников было получено письменное информированное согласие.

Уровни САД и ДАД измерялись с помощью сфигмоманометра, в положении пациента сидя, с опорой на спинку стула, после 10 минут отдыха. За уровень АД на клиническом визите принималось среднее зна-

чение, рассчитанное на основании двух отдельных измерений врачом-исследователем (третье измерение АД производилось, если результаты первых двух измерений различались на 5 мм рт. ст.). Контроль давления считался адекватным при уровнях САД ≤ 140 мм рт. ст. и ДАД ≤ 90 мм рт. ст. для пациентов без сахарного диабета, либо при САД ≤ 135 мм рт. ст. и ДАД ≤ 85 мм рт. ст. у больных с диабетом [39].

Изучаемый препарат выдавался пациентам на первом визите в клинику. Суточная доза лерканидипина составляла 10 мг (одна таблетка); Znidip[®], Recordati España, San Sebastián de los Reyes, Madrid). Препарат принимался сразу после завтрака, вместе со стаканом воды. У больных, получавших ранее назначенную антигипертензивную терапию, имел место период отмывания продолжительностью 7-10 дней. Все участники обследовались исходно, а также через 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели от начала приема лерканидипина. На каждом визите измерялись уровни АД и частоты сердечных сокращений, а также оценивалась приверженность терапии. На любом клиническом визите к лечению мог быть добавлен второй антигипертензивный препарат (ИАПФ) и, при отсутствии контроля АД, третий препарат (доксазозин). При необходимости выполнялось титрование доз ИАПФ и доксазозина. Доза лерканидипина не менялась на протяжении всего исследования (6 месяцев). Начальная доза доксазозина составляла 2 мг/сут (однократно, на ночь), с последующим увеличением дозы до 8-16 мг/сут при отсутствии адекватного контроля АД. Стандартное лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови, определение сывороточной концентрации глюкозы и уровней электролитов, оценку липидного профиля и показателей функциональной активности печени и почек, выполнялось в начале исследования (1-й визит) и через 6 месяцев терапии (7-й визит). Также рассчитывались значения индекса массы тела (ИМТ). Критерием наличия ожирения был ИМТ ≥ 30 кг/м².

Когнитивная функция оценивалась исходно (1-й визит) и по окончании исследования (7-й визит), с помощью вопросника MMSE и теста Trail Making Test A (ТМТ-А) [46]. Вопросник MMSE используется в качестве скрининг-метода для выявления когнитивных расстройств [19], а тест ТМТ-А оценивает внимание, концентрацию и психомоторную функцию. Широко применяемый вопросник MMSE является валидизированным методом скрининга для диагностики нарушений когнитивной функции ([29]. Он позволяет быстро оценить пространственную и временную ориентацию, быстроту ответов, краткосрочную вербальную память, способность к счету, речи и логике. В данном исследовании была использована валидизированная испанская версия MMSE [35]. Следует отметить, что для испанской версии MMSE показатели могут варьировать от 0 до 35. При выполнении теста ТМТ-А пациент должен соединить линиями несколько

Таблица 1

Изменение артериального давления и частоты сердечных сокращений на протяжении 6-месячного периода исследования

Визит	Доля пациентов, получающих			САД, мм рт. ст. ^a	ДАД, мм рт. ст. ^a	ЧСС (уд/мин) ^a
	Лерканидипин	ИАПФ	Доксазозин			
Исходно	0	0	0	154,4 (14,4)	95,3 (6,3)	74,7 (9,1)
15 дней	100	0	0	147,4 (12,1)	91,2 (6,3)	75,3 (8,2)
1 месяц	99	14	0	142,2 (10,7)	87,7 (6,5)	75,2 (8,2)
2 месяца	98	19	3	139,4 (9,5)	85,2 (6,3)	74,8 (7,9)
3 месяца	98	20	4	137,9 (9,5)	83,4 (6,1)	74,7 (7,7)
4 месяца	98	20	6	136,5 (8,8)	82,5 (6,3)	74,6 (7,6)
5 месяцев	98	20	6	135,3 (8,1)	81,6 (5,9)	74,1 (7,4)
6 месяцев	98	20	6	134,8 (8,1)	80,7 (5,5)	74,1 (7,2)

Обозначения: а Данные представлены в виде «среднее значение (стандартное отклонение)». ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

пронумерованных точек, распределенных на листе бумаги. Результаты оцениваются по затраченному на выполнение теста времени (в секундах) и по количеству допущенных ошибок. Для исключения улучшения показателей при повторном выполнении тестов MMSE и ТМТ-А, на протяжении всего исследования пациентам не сообщались правильные и неправильные ответы, а также не разъяснялись полученные результаты. Оба теста выполнялись специально обученным исследователем.

Статистический анализ

Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Непрерывные данные представлены в виде «среднее значение (стандартное отклонение)». Для оценки динамики количественных показателей и межгрупповых различий использовались методы дисперсионного анализа (ANOVA) для повторных и независимых измерений. Анализ категориальных данных выполнялся с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) для независимых выборок и критерия МакНамара для парных выборок. Ассоциация между показателями MMSE и возрастом пациентов, а также ИМТ оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$. Анализ данных был выполнен с помощью статистического пакета SAS для Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Результаты

Из 544 пациентов, давших согласие на участие в исследовании, 77 (14,1%) были исключены по следующим причинам: исходные показатели MMSE ниже, чем требовалось для включения в исследование ($n=66$); недостаточная приверженность терапии ($n=10$); и несоответствие уровней АД критериям включения ($n=1$). Таким образом, в исследование было включено 467 пациентов (67% мужчин) в возрасте

от 42 до 79 лет (средний возраст – $61,1 \pm 8,3$ лет). Доля лиц в возрасте старше 60 лет составляла 56%.

По окончании исследования 98,8% пациентов находились на лечении лерканидипином, 20% дополнительно принимали ИАПФ, и 1% – дополнительно доксазозин. Монотерапию лерканидипином получали 78% пациентов, в то время как 20% участников принимали лерканидипин в сочетании с ИАПФ или доксазозин.

Средние уровни АД снизились со 154,4/95,3 мм рт. ст. исходно до 134/80,7 мм рт. ст. через 6 месяцев терапии. Уровни САД и ДАД снизились, соответственно, на 11,8% и 15,2%. Данные различия были статистически значимыми ($p < 0,01$). Динамика уровней АД на протяжении всего исследования представлена в табл.1. Доля пациентов с адекватным контролем АД составила, в целом, 68,3%. Среди участников моложе 60 лет этот показатель достигал 82,7% по сравнению с 54,9% среди больных в возрасте 60 лет и старше. Следует отметить, что исходные уровни АД были достоверно выше в старшей возрастной группе ($161,3/94,5$ мм рт. ст. против $145,3/96,2$ мм рт. ст. у больных моложе 60 лет; $p < 0,01$). Кроме того, доля лиц с адекватным контролем АД была достоверно выше у пациентов без ожирения (ИМТ < 30 кг/м²), нежели у больных с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) (70,3% против 51,1%, соответственно; $p < 0,01$), а также у участников, получавших монотерапию лерканидипином по сравнению с больными, принимавшими лерканидипин в сочетании с ИАПФ и доксазозин (74,7% против 49,2%, соответственно; $p < 0,01$).

Между 1-м и 7-м визитами не было отмечено достоверной динамики частоты сердечных сокращений и различных лабораторных показателей.

Исходные средние значения MMSE составляли $32,35 \pm 2,59$ с увеличением на последнем визите до $33,25 \pm 2,36$ ($p < 0,0001$). По сравнению с исходными показателями, на последнем визите также отмечалось статистически значимое ($p < 0,0001$) уменьшение вре-

Таблица 2

Показатели MMSE (Mini-Mental State Examination) в зависимости от достижения адекватного контроля артериального давления

Пациенты без адекватного контроля АД		Пациенты с адекватным контролем АД	
Визит, число пациентов	Показатели MMSE, среднее значение (стандартное отклонение)	Визит, число пациентов	Показатели MMSE, среднее значение (стандартное отклонение)
Исходно, n=467	33,25 (2,36)	Исходно, n=467	33,25 (2,36)
15 дней, n=400	33,23 (2,37)	15 дней, n=16	33,69 (1,91)
1 месяц, n=316	33,12 (2,42)	1 месяц, n=97	33,66 (2,13) ^a
2 месяца, n=236	32,81 (2,59)	2 месяца, n=174	33,82 (1,89) ^b
3 месяца, n=187	32,63 (2,67)	3 месяца, n=224	33,74 (1,95) ^b
4 месяца, n=172	32,47 (2,70)	4 месяца, n=238	33,79 (1,92) ^b
5 месяцев, n=140	32,43 (2,60)	5 месяцев, n=239	33,66 (2,12) ^b
6 месяцев, n=131	32,31 (2,54)	6 месяцев, n=281	33,67 (2,15) ^b

Примечание: ^a $p=0,48$, ^b $p<0,0001$ для сравнений с пациентами с адекватным контролем артериального давления (АД).

мени выполнения теста ТМТ-А ($76,20 \pm 58,77$ против $64,14 \pm 38,70$ секунд) и количества ошибок ($2,82 \pm 2,70$ против $1,79 \pm 1,36$ соответственно). Кроме того, наблюдалась статистически значимая обратная связь между результатами MMSE и возрастом пациента ($r=-0,529$, $p<0,001$); иными словами, чем моложе был пациент, тем выше были показатели MMSE. По окончании исследования значения MMSE у больных моложе 60 лет были достоверно выше, чем у пациентов 60 лет и старше ($34,43 \pm 1,37$ против $32,14 \pm 2,55$, соответственно; $p<0,0001$). Между показателями MMSE и наличием ожирения не наблюдалось статистически значимой корреляции ($r=-0,056$, $p=0,25$). В то же время, не отмечалось достоверных различий между средними значениями MMSE по окончании исследования в зависимости от характера терапии лерканидипином ($33,3 \pm 2,41$ для монотерапии против $33,09 \pm 2,22$ для комбинированной терапии лерканидипином, ИАПФ и доксазозином). Согласно результатам дисперсионного анализа ANOVA, показатели MMSE достоверно различались у пациентов с адекватным и неадекватным контролем АД (табл. 2). Так, у больных с адекватным контролем АД значения MMSE по окончании исследования составляли $33,67 \pm 2,15$ по сравнению с $32,31 \pm 2,54$ у пациентов без адекватного контроля давления. У пациентов с неадекватным контролем АД показатели MMSE снизились с $33,25 \pm 2,36$ исходно до $32,31 \pm 2,54$ к концу исследования.

Обсуждение

В данном исследовании было продемонстрировано, что лерканидипин эффективно контролировал АД у 68% пациентов с ранее неконтролируемой гипертензией и у больных на начальных этапах медикаментозной антигипертензивной терапии. Лерканидипин обладал отличным профилем безопасности: по окончании исследования 98% участников продолжали принимать этот препарат. Кроме того, был показан благоприятный эффект 6-месяч-

ной терапии лерканидипином на когнитивную функцию, оцененную с помощью MMSE. Улучшение когнитивной функции было максимальным у пациентов с контролируемым АД, что позволяет предположить наличие связи между снижением давления и улучшением когнитивной функции.

В последние три десятилетия было начато множество лечебно-профилактических программ, направленных на улучшение контроля гипертензии. Тем не менее, в условиях реальной клинической практики контроль АД достигается лишь у небольшой части пациентов с гипертензией. Согласно результатам анализа трендов с 1993 г. до настоящего времени, стандартизованная по возрасту частота инсульта несколько увеличилась, темп снижения частоты коронарной болезни сердца замедлился, а частота сердечной недостаточности и прогрессирующей почечной недостаточности возросла. В конце 1990-х гг. показатели строгого контроля АД были ниже 30%, достигая 27% в США (American Heart Association, 1998), 24% – во Франции (Chamontin et al. 1998), 16% – в Канаде [27], 6% – в Великобритании [10] и 16,3% – в Испании [9]. Тем не менее, в последние годы ситуация несколько улучшилась в результате внедрения в клиническую практику новых, более безопасных антигипертензивных препаратов, а также повышения информированности врачей и населения о важности адекватного контроля АД. К сожалению, на сегодняшний день контроль АД остается неадекватным более чем у половины больных с гипертензией.

В нашем исследовании было показано, что 6-месячная терапия дигидропиридиновыми антагонистами кальция третьего поколения (в частности, лерканидипином) позволяет добиться контроля АД у 68,3% пациентов. Эти значения существенно превышают среднюю частоту контроля АД для других режимов антигипертензивной терапии. Следует отметить, что по окончании нашего исследования на монотерапии лерканидипином находились 78% пациентов, среди которых контроль АД был достиг-

нут у 74,7%. Несмотря на общеизвестную проблематичность контроля давления у больных с гипертензией и ожирением, частота контроля АД в этой группе участников нашего исследования составляла 51%. Данные показатели контроля давления можно расценить как относительно высокие, особенно если учесть, что при длительной терапии ожирения снижение веса не достигается в 80% случаев. Кроме того, важно подчеркнуть, что среди больных моложе 60 лет контроль АД был достигнут у 82,7%, в то время как у пациентов 60 лет и старше этот показатель составлял 54,9% (вероятно, в связи с более высокими исходными уровнями САД в старшей возрастной группе участников).

В последнее время появляются все новые доказательства того, что повышенное артериальное давление может способствовать нарушению когнитивной функции и развитию деменции [30,23,25]. Тем не менее, остается открытым вопрос о механизмах, связывающих повышение давления с когнитивными расстройствами и депрессией. По результатам анализа данных 12-15 лет наблюдения за участниками Framingham Study, у лиц с повышением САД и ДАД, которые не получали антигипертензивную терапию, в последующем регистрировались нарушения когнитивной функции [16,15]. При стратификации данных согласно возрасту участников, было показано, что у не страдавших изолированной систолической или диастолической гипертензией лиц старше 75 лет наблюдались лучшие показатели когнитивной функции. При анализе данных 20-летнего наблюдения была продемонстрирована выраженная связь между когнитивной дисфункцией и нелеченной гипертензией по сравнению с группой, получавшей антигипертензивное лечение. Данные 25-летнего наблюдения за участниками Honolulu Study подтвердили связь между повышением систолического АД в среднем возрасте и последующими когнитивными нарушениями [30]. В основе ассоциации между повышением уровней систолического и пульсового давления и расстройствами когнитивной функции может лежать атрофия тканей головного мозга [13] – в частности, его белого вещества. Таким образом, можно предположить, что снижение АД при назначении антигипертензивной терапии будет способствовать предупреждению развития либо клиническому проявлению нарушений когнитивной функции и деменции. Одним из первых крупных исследований, оценивавших влияние антигипертензивной терапии на когнитивную функцию, было исследование SHEP, которое изучало систолическую гипертензию у лиц пожилого возраста. В данном исследовании не было отмечено как положительного, так и отрицательного эффекта приема антигипертензивных лекарственных средств на состояние когнитивной функции [3]. Тем не менее, в выполненном позднее исследовании Syst-Eur, также

изучавшем систолическую гипертензию у пожилых, но отличавшемся по характеру лечения, был продемонстрирован благоприятный эффект антигипертензивной терапии в отношении когнитивной функции [20]. У пожилых лиц, исходно не страдавших деменцией, лечение систолической гипертензии снижало риск развития деменции и болезни Альцгеймера. В исследовании Kungsholmen Study [57] антигипертензивная терапия ассоциировалась со снижением частоты последующего развития деменции. В исследовании Rotterdam Study, в которое вошли более 7000 пожилых пациентов с гипертензией, отмечалось 30%-е снижение риска деменции, особенно сосудистого типа, у получавших антигипертензивную терапию участников [26]. Это снижение, тем не менее, не было статистически достоверным, в отличие от результатов, полученных в исследованиях Syst-Eur и Kungsholmen [20,57]. По-видимому, антигипертензивная терапия связана с уменьшением повреждения белого вещества головного мозга, особенно в подкорковых и паравентрикулярных областях [33,14]. Поражение данных областей может лежать в основе развития когнитивных расстройств, хотя точные механизмы этой связи еще предстоит изучить. Не так давно было показано, что снижение артериального давления ассоциируется с нарушением когнитивной функции, в то время как наличие мягкой гипертензии улучшает когнитивную функцию [4,5].

Причинами расхождения результатов ряда вышеупомянутых исследований в отношении положительного влияния антигипертензивной терапии на когнитивную функцию могут быть различия в дизайне исследований, количестве участников, тестах и методиках оценки когнитивной функции и диагностики деменции, а также то, что в большинстве исследований динамика когнитивной функции была дополнительной конечной точкой. Кроме того, определенную роль могли играть различия в характере антигипертензивного медикаментозного лечения. В целом, возможное влияние характера антигипертензивной терапии на состояние когнитивной функции было оценено, по меньшей мере, в 58 клинических исследованиях. В 13 исследованиях, куда вошли более 8000 пациентов, был изучен эффект диуретиков (преимущественно тиазидных) [51,31,47,6,24,11,40,41]. В большинстве этих исследований диуретики назначались совместно с другими препаратами, в то время как влияние монотерапии диуретиками на когнитивную функцию было оценено лишь в относительно небольшом числе исследований. В целом, полученные результаты позволяют считать, что терапия диуретиками не улучшает, но и не ухудшает когнитивную функцию. По данным 19 исследований бета-блокаторов, включивших 13000 участников, прием бета-блокаторов не сопровождался существенными изменениями

когнитивной функции, несмотря на отдельные сообщения о ее незначительном ухудшении при терапии пропранололом и некотором улучшении под действием бета-1-селективных блокаторов. На сегодняшний день считается, что бета-блокаторы не оказывают благоприятного влияния на когнитивную функцию [36,37,55,43,54]. Эффект ИАПФ изучался в 9 исследованиях, более чем у 9000 пациентов с гипертензией. Было отмечено положительное влияние ИАПФ на когнитивную функцию, особенно в отношении когнитивных расстройств сосудистой этиологии, которое было более благоприятным, чем эффект, полученный при применении диуретиков и бета-блокаторов [1,22].

Влияние антагонистов кальция было оценено в 13 исследованиях, включивших около 10000 больных с гипертензией. Как правило, изучаемыми препаратами были дигидропиридиновые антагонисты кальция; верапамил и дилтиазем назначались в относительно небольшом числе исследований [48,32,38,44,42,7]. Наибольший объем данных в отношении эффектов терапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция был получен в исследовании Syst-Eur [20]. В частности, было показано, что антагонисты кальция (нитрендипин) улучшают когнитивную функцию и уменьшают частоту развития сосудистой деменции. В то же время, известно, что нифедипин, по сравнению с ателололом, может несколько нарушать показатели обучаемости и памяти у пожилых пациентов с гипертензией [49]. Улучшение когнитивной функции под действием антагонистов кальция, по всей видимости, не уступает таковому для антигипертензивных препаратов других классов [53,21]. Антагонисты кальция способны предотвращать развитие деменции не только у пациентов с гипертензией, но и у лиц с нормальными уровнями АД [38].

Исследования блокаторов рецепторов к ангиотензину II продемонстрировали улучшение когнитивной функции при терапии лозартаном и валсартаном [17, 18, 56, 52]. Тем не менее, в недавно опубликованном исследовании SCOPE не было отмечено улучшения когнитивной функции при лечении кандесартаном [34]. В исследование SCOPE вошли более 5000 страдавших гипертензией пациентов в возрасте старше 70 лет. Состояние когнитивной функции оценивалось по показателям MMSE. Участники рандомизировались в отношении терапии кандесартаном либо приема плацебо, с возможностью дополнительного открытого назначения других антигипертензивных средств (за исключением блокаторов рецепторов к ангиотензину II) для достижения адекватного контроля АД. Дополнительный прием других антигипертензивных препаратов потребовался у 84% больных в группе контроля. В группе кандесартана лишь 25% пациентов принимали изучаемый препарат в виде моно-

терапии. Это затрудняет интерпретацию результатов исследования, согласно которым терапия кандесартаном не приводила к улучшению либо ухудшению когнитивной функции. В нашем исследовании, в котором 98% участников получали лерканидипин, и лишь 2% дополнительно принимали ИАПФ или доксазозин, было отмечено статистически значимое улучшение когнитивной функции, по результатам MMSE, через 6 месяцев терапии. Клиническая значимость полученных результатов обусловлена не только улучшением когнитивной функции как таковым, но и тем, что этот положительный эффект наблюдался уже спустя 6 месяцев лечения, в то время как развитие деменции у больных с гипертензией занимает несколько лет. Лерканидипин является высоко липофильным дигидропиридиновым антагонистом кальция третьего поколения, обладающим выраженной сосудистой селективностью и гораздо большей продолжительностью действия по сравнению с другими антагонистами кальция. Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина была изучена более чем у 16000 пациентов с гипертензией. Благоприятный профиль переносимости этого препарата был подтвержден в условиях реальной клинической практики. Потенциальное антиатерогенное действие лерканидипина может быть основой улучшения когнитивной функции и профилактики когнитивных нарушений, особенно сосудистого типа. Следует отметить, что результаты нашего исследования позволяют лишь предположить возможную роль снижения АД и антиатерогенного действия лерканидипина в отношении улучшения когнитивной функции. Лерканидипин является препаратом выбора при лечении пациентов с гипертензией и когнитивными нарушениями. Этому препарату может быть отдано предпочтение перед другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция, которые также обладают доказанным положительным влиянием на когнитивную функцию.

Таким образом, в нашем исследовании была продемонстрирована эффективность лерканидипина в отношении достижения контроля АД у 68% пациентов с ранее неконтролируемой гипертензией и у больных на начальных этапах медикаментозной антигипертензивной терапии. Хороший профиль безопасности лерканидипина подтверждался тем, что по окончании исследования 98% участников продолжали терапию этим препаратом. Через 6 месяцев лечения лерканидипином отмечалось улучшение когнитивной функции, оценивавшейся по показателям MMSE. Этот благоприятный эффект был более выраженным у пациентов с адекватным контролем АД, что свидетельствует о возможной связи между снижением АД и улучшением когнитивной функции.

Литература

- Ameiling EH, de Korte DH, Man in't Veld A. 1991. Impact of diagnosis and treatment of hypertension on quality of life: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study of beaxolol // *J Cardiovasc Pharmacol*, 18:752–60.
- American Heart Association. 1999. Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Texas: American Heart Association. p 1–9.
- Applegate WB, Pressels S, Wittes J, et al. 1994. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables: results from the systolic hypertension in the Elderly Program // *Arch Intern Med*, 154:2154–60.
- Bang LM, Chapman TM, Goa KL. 2003. Lercanidipine. A review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs*, 63:2449–72.
- Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al for the Investigators of ELYPSE Study. 2002. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice // *The ELYPSE Study. Blood Press*, 11:95–100.
- Bird AS, Blizzard RA, Mann HT. 1990. Treating hypertension in the older person: an evaluation of the association of blood pressure level and its reduction with cognitive performance // *J Hypertens*, 8:147–52.
- Bulpitt CJ, Connor M, Schulte M, Fletcher AE. 2000. Bisoprolol and nifedipine retard in elderly hypertensive patients: effects on quality of life // *J Hum Hypertens*, 14:205–12.
- Chamontin B, Poggi L, Lang T, et al. 1998. Prevalence, treatment, and control of hypertension in the French population: data from a survey on high blood pressure in general practice, 1994 // *Am J Hypertens*, 11:759–62.
- Coca Payeras A. 1998. Control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 1998. *Hipertensión*, 15:298–307.
- Colhoun B, Pohhi L, Lang T, et al. 1998. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994 // *J Hypertens*, 16:747–52.
- Cushman WC, Khatiri I, Materson BJ, et al. 1991. Treatment of hypertension in elderly. Response of isolated systolic hypertension to various doses of hydrochlorothiazide: results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents // *Arch Intern Med*, 151:1954–60.
- de Leeuw F-E, de Groot JC, Oudkerk M, et al. 2002. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study // *Brain*, 125:765–72.
- den Heijer T, Skoog I, Oudkerk M, et al. 2003. Association between blood pressure levels over time and brain atrophy in the elderly // *Neurobiol Aging*, 24:307–13.
- Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V, et al. 2001. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort // *Neurology*, 56:921–6.
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. 1993. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study // *J Clin Epidemiol*, 138:353–64.
- Farmer ME, Kittner SJ, Abbott RD, et al. 1990. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study // *J Clin Epidemiol*, 43:475–80.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. 2003. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients // *J Hum Hypertens*, 17:781–5.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. 2004. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension // *Eur J Clin Pharmacol*, 59:863–8.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. «Mini-mental-state»: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J Psychiatr Res*, 12:189–98.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al. 1998. On behalf of the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial // *Lancet*, 352:1347–51.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al. 2002. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study // *Arch Intern Med*, 162:2046–52.
- Frimodt-Moeller J, Poulsen DL, Kornerup HJ, et al. 1991. Quality of life, side effects and efficacy of lisinopril compared with metoprolol in patients with mild to moderate essential hypertension // *J Hum Hypertens*, 5:215–21.
- Glynn RJ, Beckett LA, Bebert LE, et al. 1999. Current and remote blood pressure and cognitive function // *JAMA*, 281:1438–45.
- Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, et al. 1990. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function // *Hypertension*, 15:361–9.
- Guo Z, Vootanen M, Winblad B, et al. 1999. Low blood pressure and incidence of dementia in a very old sample: dependent on initial cognition // *J Am Geriatr Soc*, 47:723–6.
- In't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. 2001. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study // *Neurobiol Aging*, 22:407–12.
- Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, et al. 1997. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens*, 10:1097–102.
- Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. 1998. Hypertension is related to cognitive impairment. A 20-year follow-up of 999 men // *Hypertension*, 31:780–6.
- Kukull WA, Larson EB, Teri L, et al. 1994. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia // *J Clin Epidemiol*, 47:1061–7.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. 1995. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study // *JAMA*, 274:1846–51.
- Lasser NL, Nash J, Lasser VI, et al. 1989. Effects of antihypertensive therapy on blood pressure control, cognition and reactivity. A placebo-controlled comparison of prazosin, propranolol and hydrochlorothiazide. *Am J Med*, 23:98–103.
- Leonetti G, Salvetti A. 1994. Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure mood, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 24: S73–7.
- Liao D, Cooper L, Cai J, et al. 1996. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Stroke*, 27:2262–70.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al for the SCOPE Study Group. 2003. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J Hypertens*, 21:875–86.
- Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. 1999. Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population // *Med Clin (Barc)*, 112:767–74.
- Madden DJ, Blumenthal JA, Ekelund LG, et al. 1986. Memory performance by mild hypertensive following beta-adrenergic blockade // *Psychopharmacology*, 89:20–4.
- Madden DJ, Blumenthal JA, Ekelund LG. 1988. Effects of beta-blockade and exercise on cardiovascular and cognitive functioning // *Hypertension*, 11:470–6.
- Maxwell CJ, Hogan DB, Elby EM. 1996. Calcium-channel blockers and cognitive function in elderly people: results from the Canadian Study of Health and Aging // *CMAJ*, 61:501–96.
- National High Blood Pressure Education Program. 1997. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. // *Arch Intern Med*, 157:2413–46.
- Nikolaus T, Sommer N, Becker C. 2000. Treatment of arterial hypertension with diuretic, beta- and calcium channel blockers in old patients // *Z Gerontol Geriatr*, 33:427–32.
- Ogihara T, Kuramoto K. 2000. Effect of long-term treatment with antihypertensive drugs on quality of life of elderly patients with hypertension: a double-blind comparative study between a calcium antagonist and a diuretic // *Hypertens Res*, 23:33–7.
- Ogihara T, Nakagawa M, Ischikawa H, et al. 1992. Effect of manidipine on cognitive function and mood in elderly hypertensive patients // *Blood Press*, 3(Suppl 1):135–9.
- Palac DM, Cornish R, McDonald W, et al. 1990. Cognitive function in hypertensives treated with atenolol or propranolol // *J Gen Intern Med*, 5:310–18.
- Palmer A, Fletcher A, Hamilton G, et al. 1990. A comparison of verapamil and nifedipine on quality of life // *Br J Clin Pharmacol*, 30:365–70.

45. Paran E, Anson O, Reuveni H. 2003. Blood pressure and cognitive functioning among independent elderly // *Am J Hypertens*, 16:818–26.
46. Reltan RM. 1959. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage // *Perceptual Motor Skills*, 8:271–6.
47. Schmidt GR, Schuna AA, Goodfriend TL. 1989. Transdermal clonidine compared with hydrochlorothiazide as monotherapy in elderly hypertensive males // *J Clin Pharmacol*, 29:98–103.
48. Scarzella L, Bergamasco B. 1989. Nicardipine in the therapy of arterial hypertension in elderly patients with the psycho-organic syndrome. Report on the results of the clinical study. *Clin Ther*, 130:171–8.
49. Skinner MH, Futterman A, Morrissette D, et al. 1992. Atenolol compared with nifedipine: effect on cognitive function and mood in elderly hypertensive patients // *Ann Intern Med*, 116:615–23.
50. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 1996. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 347:1141–5.
51. Solomon S, Hotchkiss E, Saravay SM, et al. 1983. Impairment of memory function by antihypertensive medication // *Arch Gen Psychiatry*, 40:1109–12.
52. Soma MR, Natali M, Donetti E, et al. 1998. Effect of lercanidipine and its (R)-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hypercholesterolemic rabbits // *Br J Pharmacol*, 125:1471–6.
53. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. 1998. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly // *Arch Intern Med*, 158:1681–91.
54. Steiner SS, Friedhoff AJ, Wilson BL, et al. 1990. Antihypertensive therapy and quality of life: a comparison of atenolol, captopril, enalapril and propranolol // *J Hum Hypertens*, 4:217–25.
55. Steufert S, Depadova A, McGlynn T, et al. 1988. Impact of beta-blockade on complex cognitive functioning // *Am Heart J*, 116:311–15.
56. Tedesco MA, Ratti G, Mannella S, et al. 1999. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients // *Am J Hypertens*, 12:1130–4.
57. Vitanen M, Guo Z, Zhu L, et al. 1998. Influence of diuretics on the occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years or older // *Neurobiol Aging*, 19: S246.

Abstract

The aim of this longitudinal, open-label, comparative, multi-centre study was to assess cognitive function in hypertensive patients receiving mid-term treatment with lercanidipine.

Hypertensive patients aged 40 years or older were treated with lercanidipine (10 mg daily) after 7–10 days washout period. The duration of the study was 6 months. Blood pressure (BP) was measured every 4 weeks (JNC 6th report). In patients with inadequate BP control, doxazosin was added and up-titrated. At baseline and after 6 months of treatment, cognitive function was evaluated using the Spanish validated version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Trail Making Test (TMT).

In the study population of 467 patients, BP decreased from 154,4/95,3 mmHg at baseline to 134,8/80,7 mmHg at 6 months. At the end of the study, 98% of patients were receiving lercanidipine, 20% – an angiotensin-converting enzyme inhibitor, and 6% – doxazosin.

Adequate BP control was obtained in 68% of patients. The mean (standard deviation) MMSE scores improved from 32,35 (2,59) to 33,25 (2,36) ($p < 0,0001$). Patients with good BP control scored significantly better than those with inadequate BP control ($p < 0,05$), which was already observed at the first month.

Conclusion: The third-generation calcium channel antagonist, lercanidipine, improved cognitive function after 6 months of treatment especially in patients with good BP control, suggesting that improvements in cognitive function may be associated with a decrease in BP.

Key words: Hypertension, cognitive function, lercanidipine.

Поступила 15/02 – 2011