

Различная эффективность антагониста рецепторов ангиотензина II и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста

С.В. Недогода, У.А. Брель, Т.А. Чаляби

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Angiotensin II receptor antagonist and ACE inhibitor effectiveness in cognitive function correction among elderly patients with arterial hypertension

S.V. Nedogoda, U.A. Brel', T.A. Chalyabi

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Цель. Оценить и сравнить эффективность 6-месячной монотерапии лозартаном и лизиноприлом по влиянию на уровень артериального давления (АД), эластичность сосудов и когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I-II степеней (ст.) тяжести.

Материал и методы. В открытое клиническое исследование включены 15 пациентов (10 женщин и 5 мужчин, средний возраст $62,5 \pm 2,1$ года) с АГ I-II ст. тяжести, которым назначали лозартан, а также 15 пациентов (11 женщин и 4 мужчины, средний возраст $64,4 \pm 4,1$ года) с АГ I-II ст. тяжести, которые принимали лизиноприл. Длительность монотерапии – 6 месяцев. Всем пациентам исходно и после курсовой терапии выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию, определение скорости распространения пульсовой волны (СПВ), а также нейропсихологическое тестирование для оценки когнитивных расстройств.

Результаты. Через 6 месяцев монотерапии лозартаном и лизиноприлом достоверно снизились систолическое и диастолическое АД. Процент лиц, достигших целевого уровня АД, в группах лозартана и лизиноприла составил 40% и 37% соответственно. Практически по всем показателям СМАД лозартан оказался эффективнее лизиноприла; коэффициент остаточного эффекта для лозартана составил – 62%, а для лизиноприла – 51% ($p < 0,05$). Монотерапия лозартаном улучшала показатели когнитивной функции в большей степени, чем лечение лизиноприлом. Достоверно улучшились такие когнитивные показатели, как восприятие, краткосрочная и долгосрочная память. Достоверные различия между препаратами по их влиянию на СПВ отсутствовали. Лозартан и лизиноприл благоприятно влияли на сосудистую жесткость и гипертрофию левого желудочка.

Заключение. Лозартан оказывает более позитивное влияние на показатели когнитивных функций, чем лизиноприл, причем различия не связаны с разной антигипертензивной эффективностью. Для коррекции когнитивных нарушений при АГ предпочтителен лозартан.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лозартан, лизиноприл, скорость пульсовой волны, когнитивные функции.

Aim. To assess and compare 6-month monotherapy effectiveness for losartan and lisinopril, according to their effects on blood pressure (BP), vascular elasticity, and cognitive function in patients with Stage I-II arterial hypertension (AH).

Material and methods. This open clinical trial included 15 patients (10 women, 5 men; mean age $62,5 \pm 2,1$ years) with Stage I-II AH who received losartan, as well as 15 individuals (11 women, 4 men; mean age $64,4 \pm 4,1$ years) with Stage I-II AH who received lisinopril. Monotherapy lasted for 6 months. At baseline and 6 months later, all participants underwent 24-hour BP monitoring (BPM), echocardiography, pulse wave velocity (PWV) measurement, and neuro-psychological testing to assess cognitive function.

Results. Six-month monotherapy with losartan or lisinopril resulted in significant systolic and diastolic BP reduction. Target BP levels were achieved in 40% and 37% of the participants, respectively. According to 24-hour BPM, losartan was more effective than lisinopril: after-action coefficient was 62% and 51%, respectively ($p < 0,05$). Losartan monotherapy significantly improved cognitive function (including perception, short and long-term memory). PWV effects were similar for both medications. Losartan and lisinopril improved vascular rigidity and left ventricular hypertrophy parameters.

Conclusion. Losartan improved cognitive function more effectively than lisinopril, independently of its antihypertensive action. Therefore, losartan should be recommended for cognitive function correction.

Key words: Arterial hypertension, losartan, lisinopril, pulse wave velocity, cognitive function.

В последние годы к числу так называемых конечных точек в лечении артериальной гипертензии (АГ) добавились когнитивные нарушения. Доказана их связь с повышением артериального давления (АД) не только в пожилом, но и молодом возрасте. В Maine-Syracuse Longitudinal Study of Hypertension (20 лет наблюдения, 529 участников, 18-46 лет vs 47-83 лет, АД $>140/90$ мм рт.ст. vs АД $<120/80$ мм рт.ст.) было выявлено ухудшение когнитивных функций в молодом возрасте на 8,12%, связанное с повышением АД. Снижение памяти, внимания и других когнитивных функций является фактически неотъемлемым спутником старения. По эпидемиологическим данным ~ 70% лиц пожилого возраста имеют проблемы когнитивного характера. Одной из наиболее частых причин их развития является АГ, что подтверждено крупными, рандомизированными, клиническими исследованиями. В связи с этим антигипертензивная терапия (АГТ) должна решать две задачи. Во-первых, АГТ показана с целью профилактики деменции. Во-вторых, не менее важным является лечение АГ у пациентов, уже имеющих когнитивные расстройства. В настоящее время можно считать доказанным тот факт, что снижение АД у пожилых больных АГ уменьшает риск возникновения новых случаев сосудистой, в т.ч. постинсультной деменции, а у больных, страдающих деменцией — темпы ее прогрессирования: исследования SYST-EUR (*Systolic hypertension — Europe*), PROGRESS (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*), MOSES (*Morbidity and Mortality post Stroke: Eprosartan vs nitrendipine for Secondary Prevention*). Не вызывает сомнения необходимость стойкого снижения АД до целевых уровней для успешной про-

филактики деменции. Необходима не только нормализация АД, но и «чем раньше, тем лучше», в т.ч. для предотвращения болезни Альцгеймера.

В ходе клинических исследований появились данные о преимущественном церебропротективном действии ряда лекарственных препаратов, прежде всего антагонистов рецепторов ангиотензина II (АТ II) (АРА), что делает их препаратами выбора у пациентов с высоким риском когнитивных нарушений.

Изучение влияния различных антигипертензивных препаратов на когнитивные функции у пожилых больных АГ является одним из актуальных направлений в современной кардиологии.

В этой связи было проведено исследование, цель которого — сравнить возможность коррекции когнитивных нарушений у больных АГ при терапии лозартаном (Лозап, ЗЕНТИВА, Чешская Республика) и лизиноприлом (Диротон, ГЕДЕОН РИХТЕР А/О, Венгрия).

Материал и методы

По дизайну исследование было рандомизированным, сравнительным, в параллельных группах у пожилых пациентов > 60 лет с АГ с легкими и умеренными нарушениями когнитивных функций.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате «SpaceLabs 90207» (США); в дневные часы (7:00-23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00-7:00) — каждые 30 мин. Анализировались среднесуточные (с), дневные (д) и ночные (н) показатели систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), показатели нагрузки давлением (ИБ), вариабельность (В) АД и ЧСС.

Жесткость артерий эластического типа измерялась исходно и после курсового лечения посредством неинвазивного метода измерения скорости распространения пульсовой волны (СПВ) с помощью компьютеризирован-

ного автоматического устройства Complior (Colson). Принцип работы этого устройства заключается в определении времени задержки между началом резкого подъема кривых пульсовых волн, зарегистрированных на каротидной, femoralной и лучевой артериях.

В обеих группах исходно и после курса лечения было выполнено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование аппаратом VIVID-3 по стандартной методике для определения толщины миокарда задней стенки левого желудочка (ТМЗС ЛЖ). Результат оценивался в мм.

На протяжении исследования исходно и после лечения у пациентов обеих групп были выполнены общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением креатинина, мочевины, электролитов, липидного спектра, мочевой кислоты.

Для оценки когнитивных нарушений в процессе медикаментозного лечения все больные проходили нейропсихологическое тестирование, позволявшее выявить и оценить когнитивные расстройства: нарушение памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции [2]. Для этого использовались следующие тесты: MMSE (Mini-Mental Status Examination), тест Шульте, проба Бурдона, тест Рейтена, тест Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба.

MMSE — тест, оценивающий умственное состояние, включающий оценку ориентировки во времени, пространстве, восприятие, память, концентрацию и речевые функции. Результат оценивался в баллах.

Тест Шульте. Использовались стандартные таблицы Шульте с числами от 1 до 25 и секундомер. Таблица показывалась больному мельком и давалась следующая инструкция: «Показывайте и называйте вслух все числа по порядку от 1 до 25. Постарайтесь делать это как можно скорее, но не ошибайтесь». После этого предъявлялась таблица, включался секундомер. Измерялось время выполнения задания для каждой из 5 таблиц. Уменьшение среднего времени выполнения пробы в результате лечения оценивалось как положительный результат. Результат выражали в секундах (с).

Проба Бурдона. Больному давали карандаш, стандартный бланк и следующую инструкцию: «Вы должны просматривать эти буквы слева направо и строчку за строчкой, и вычеркивать все буквы К и Р. Постарайтесь работать как можно быстрее, но без ошибок». Длительность исследования 5 минут (мин.). Оценивалось количество проработанных больным строк и количество допущенных ошибок (пропуски букв либо вычеркивание других букв). Уменьшение ошибок и увеличение количества строк, прорабатываемых пациентом, рассматривались как положительный результат. Результат выражали в с.

Тест Рейтена. Использовался стандартный бланк с числами от 1 до 25 и буквами от А до М, расположенными в хаотичном порядке. Бланк показывали больному и давали следующую инструкцию: «Соедините линиями все цифры по порядку от 1 до 25, после чего соедините буквы в алфавитном порядке. Постарайтесь делать это как можно скорее, но не ошибайтесь». Измеряли время выполнения задания в с. Уменьшение времени выполнения задания оценивали как положительный результат лечения.

Тест Векслера. Использовался стандартный бланк с цифрами от 1 до 25, которые были расположены в хаотичном порядке. Бланк показывали больному и давали следующую инструкцию: «Соедините линиями все цифры по

порядку от 1 до 25. Постарайтесь делать это как можно скорее, но не ошибайтесь». Измеряли время выполнения задания в с. Уменьшение времени выполнения пробы оценивали как положительный результат лечения.

Проба на речевую активность. Свободные ассоциации — больного просили закрыть глаза и называть любые слова, приходящие в голову, как можно в большем количестве; фиксировали количество слов за минуту времени, повторы одних и тех же слов и замены отдельных слов словосочетаниями. Называние глаголов — больной сидит с открытыми глазами и называет глаголы; фиксируется число глаголов за 1 мин. число повторов одних и тех же глаголов и неадекватные слова (словосочетания или не глаголы). Называние растений — больной сидит с открытыми глазами и называет все растения; фиксируется число названных растений, число семантических полей (группировок растений по категориальному признаку, например, вначале перечисляются деревья, затем овощи), повторы одних и тех же слов, число неадекватных слов (словосочетания, не растения).

Память (10 слов) и серийный счет. Давалась инструкция следующего характера «Сейчас я буду читать слова, которые Вы должны запомнить. Слов очень много, и с первого раза их запомнить невозможно, но постарайтесь удержать в памяти как можно больше. Порядок слов значения не имеет — запоминайте в любом порядке». Включался секундомер, зачитывались 10 слов: кресло, тарелка, заяц, пальто, яблоко, автобус, озеро, фиалка, рука, декабрь. Слова читались 5 раз, после каждого из них спрашивали больного, что он запомнил. Секундомер останавливали после 5 воспроизведений. Затем давалась инструкция: «А теперь нужно от 100 отнять 7, и от того, что получится снова семь и так до тех пор, пока 100 не кончится». Измерялось время серийного счета, и ответы пациента вносились в протокол. Если больной допускал ошибку, то привлекалось его внимание к ней, что также вносилось в протокол. Затем просили больного вспомнить слова, которые учили, и фиксировали отсроченное воспроизведение. Увеличение количества слов при первом и последнем непосредственном и отсроченным воспроизведениях, уменьшение среднего времени серийного счета и времени запоминания в с. оценивались как положительный результат лечения.

Кинетическая проба. Требовалось произвести сжатие руки в кулак. Фиксировалось количество сжатий за 10 секунд, для каждой руки отдельно. Переборы — необходимо было большим пальцем руки по очереди дотронуться до 2, 3, 4, 5 пальца той же руки, а затем перебрать пальцы в обратном порядке (начиная с 5). Фиксировалось время, за которое больной осуществлял 3 перебора: каждый перебор включал движения с 2 по 5 и с 5 по 2 палец. Реципрокные движения — одна кисть сжималась в кулак, а другая одновременно разжималась. Фиксировалось число таких движений за 20 с и количество ошибок: сбой, отставание одной из рук, попеременное выполнение, одновременное сжатие и разжатие обеих рук.

Указанные тесты выполнялись сертифицированными специалистами (психотерапевт и психолог) кабинета психотерапии.

При статистической обработке результатов использовали пакет статистических программ BMDP (BioMedical Department Program). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после ле-

Таблица 1

Показатели СМАД исходно и через 6 месяцев у пациентов, принимающих Лозап

Показатели	Исходно	6 месяцев лечения	Δ , %
САД сут., мм рт.ст.	145,9 $\pm$ 12,4	132,8 $\pm$ 10,6	-9,0*
ДАД сут., мм рт.ст.	86,1 $\pm$ 10,6	78,5 $\pm$ 9,5	-8,8*
ЧСС сут., уд./мин.	72,4 $\pm$ 5,9	74,3 $\pm$ 7,4	2,6*
САД д, мм рт.ст.	147,1 $\pm$ 11,7	133,0 $\pm$ 11,2	-9,0*
ДАД д, мм рт.ст.	88,3 $\pm$ 8,9	81,0 $\pm$ 7,7	-8,3*
ЧСС д, уд./мин.	74,3 $\pm$ 6,6	75,6 $\pm$ 7,8	1,7*
ВСАД д, мм рт.ст.	16,6 $\pm$ 4,1	14,6 $\pm$ 5,7	-12,0*
ВДАД д, мм рт.ст.	11,8 $\pm$ 2,6	11,5 $\pm$ 2,9	-2,5*
САД н, мм рт.ст.	138,7 $\pm$ 9,4	125,6 $\pm$ 11,2	-9,4*
ДАД н, мм рт.ст.	80,4 $\pm$ 8,6	73,0 $\pm$ 8,5	-9,2*
ЧСС н, уд./мин.	67,7 $\pm$ 7,2	64,0 $\pm$ 8,2	-5,5*
ВСАД н, мм рт.ст.	14,7 $\pm$ 3,0	13,6 $\pm$ 2,3	-7,5*
ВДАД н, мм рт.ст.	10 $\pm$ 1,9	8,9 $\pm$ 2,1	-11,0*
ИВ САД сут., %	66,1 $\pm$ 12,1	40,2 $\pm$ 9,7	-39,2*
ИВ ДАД сут., %	50,6 $\pm$ 13,3	37,2 $\pm$ 10,3	-26,5*
ИВ САД д, %	61,2 $\pm$ 12,6	39,5 $\pm$ 11,3	-35,5*
ИВ ДАД д, %	42,4 $\pm$ 9,7	29,8 $\pm$ 9,4	-29,7*
ИВ САД н, %	73 $\pm$ 15,2	47,4 $\pm$ 10,2	-35,1*
ИВ ДАД н, %	61,4 $\pm$ 11,5	43,6 $\pm$ 11,5	-29,0*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением; Δ – изменение показателя (%).

чения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Сравнение межгрупповой эффективности различных методов лечения проводилось с использованием теста Даннетта (Dunnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha = 5\%$).

Результаты

В соответствии с критериями включения группу пациентов, принимающих Лозап, составили 15 больных, 10 женщин и 5 мужчин, средний возраст которых – 62,5 $\pm$ 2,1 лет, со средней продолжительностью АГ – 10,3 $\pm$ 5,3 лет; АГ была I-II степеней (ст.) по классификации ДАГ. В группу пациентов, принимающих Диротон, включены 15 больных, 11 женщин и 4 мужчины, средний возраст – 64,4 $\pm$ 4,1 лет, со средней продолжительностью АГ – 9,5 $\pm$ 5,9 лет, также I и II ст.

В соответствии с протоколом после 2 недель «отмывочного периода» пациенты были

Таблица 2

Показатели СМАД исходно и через 6 месяцев у пациентов, принимающих Диротон

Показатели	Исходно	6 месяцев лечения	Δ , %
САД сут., мм рт.ст.	142,1 $\pm$ 11,9	130,7 $\pm$ 10,3	-8,0*
ДАД сут. мм рт.ст.	83,0 $\pm$ 7,2	76,5 $\pm$ 7,3	-7,8*
ЧСС сут., уд./мин.	76,4 $\pm$ 6,3	76,1 $\pm$ 6,9	-0,4*
САД д, мм рт.ст.	143,8 $\pm$ 10,2	131,6 $\pm$ 10,9	-8,5*
ДАД д, мм рт.ст.	84,8 $\pm$ 7,8	78,5 $\pm$ 6,9	-7,6*
ЧСС д, уд./мин.	76,0 $\pm$ 7,9	78,0 $\pm$ 6,9	2,6*
ВСАД д, мм рт.ст.	15,5 $\pm$ 4,7	14,7 $\pm$ 3,6	-5,2*
ВДАД д, мм рт.ст.	11,19 $\pm$ 2,5	11,1 $\pm$ 2,1	-0,8*
САД н, мм рт.ст.	133,0 $\pm$ 10,3	123,0 $\pm$ 11,7	-7,5*
ДАД н, мм рт.ст.	78,0 $\pm$ 9,1	72,0 $\pm$ 8,0	-7,8*
ЧСС н, уд./мин.	69,0 $\pm$ 7,2	67,2 $\pm$ 5,9	-2,6*
ВСАД н, мм рт.ст.	13,9 $\pm$ 3,5	13,0 $\pm$ 2,9	-6,5*
ВДАД н, мм рт.ст.	10,0 $\pm$ 2,8	9,4 $\pm$ 2,0	-6,0*
ИВ САД сут., %	76,0 $\pm$ 11,1	55,0 $\pm$ 10,0	-27,6*
ИВ ДАД сут., %	42,5 $\pm$ 10,2	34,0 $\pm$ 8,5	-27,1*
ИВ САД д, %	72,5 $\pm$ 11,7	50,0 $\pm$ 13,1	-31,0*
ИВ ДАД д, %	34,2 $\pm$ 9,8	27,5 $\pm$ 11,2	-19,6*
ИВ САД н, %	75,0 $\pm$ 13,2	59,1 $\pm$ 10,7	-21,2*
ИВ ДАД н, %	48,0 $\pm$ 11,3	35,3 $\pm$ 11,1	-26,5*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением; Δ – изменение показателя (%).

Таблица 3

Показатели когнитивных функций исходно и через 6 месяцев у пациентов, принимающих Лозап

Показатели	Исходно	6 месяцев лечения	Δ , %
MMSE сумма (баллы)	28,6 $\pm$ 2,4	29,34 $\pm$ 2,1	2,6*
Ориентация во времени	5,0 $\pm$ 0	5,0 $\pm$ 0	0
Ориентация в месте	5,0 $\pm$ 0	5,0 $\pm$ 0	0
Восприятие (баллы)	4,75 $\pm$ 0,9	4,88 $\pm$ 0,9	2,7*
Концентрация внимания (баллы)	4,6 $\pm$ 1,1	4,78 $\pm$ 0,7	4*
Память (баллы)	4,4 $\pm$ 1,6	4,63 $\pm$ 1,3	5,2*
Речевые функции (баллы)	4,89 $\pm$ 1,3	5,08 $\pm$ 0,7	3,9*
Тест Шульце (с)	34,6 $\pm$ 5,6	32,2 $\pm$ 4,7	-7*
Проба Бурдона (с)	30,6 $\pm$ 4,1	29,0 $\pm$ 4,5	-5,2*
Первое восприятие (кол-во слов)	4,69 $\pm$ 2,0	4,85 $\pm$ 2,4	3,4*
Последнее восприятие (кол-во слов)	7,64* $\pm$ 1,4	8,25 $\pm$ 1,7	8,0*
Отсроченное восприятие (кол-во слов)	7,45 $\pm$ 2,1	7,74 $\pm$ 2,1	3,9*
Время запоминания (с)	122,1 $\pm$ 7,6	113,9 $\pm$ 7,4	-6,7*
Время серийного счета (с)	54,1 $\pm$ 6,4	50,8 $\pm$ 5,2	-6*
Число слов за 1 мин.	33,0 $\pm$ 5,6	33,7 $\pm$ 5,5	2,1*
Количество ошибок	0,4 $\pm$ 0,2	0,39 $\pm$ 0,0	-2,5*
Число слов за 1 мин.	18,9 $\pm$ 5,6	21,6 $\pm$ 5,6	14,3*
Количество ошибок	0,8 $\pm$ 0,2	0,83 $\pm$ 0,2	-3,8*
Число слов за 1 мин.	19 $\pm$ 4,4	19,9 $\pm$ 3,7	4,7*
Количество ошибок	0,4 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1	0
Тест Векслера (с)	55,1 $\pm$ 4,7	51,1 $\pm$ 5,4	-7,3*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением; Δ – изменение показателя (%).

рандомизированы «методом конвертов» на 2 группы: 15 пациентов принимали Диротон в дозе 20 мг/сут., остальные 15 больных лечились Лозапом в дозе 50 мг/сут.

Основными жалобами у пациентов обеих групп были головные боли различной локализации, шум в голове, головокружение при по-

вышении АД. 3 пациента из группы Лозапа и 2 – из группы Диротона практически не имели никаких жалоб, характерных для повышенного АД.

Монотерапия Лозапом и Диротоном сопровождалась достоверным снижением САД и ДАД (таблицы 1 и 2). При этом процент лиц,

Таблица 4

Показатели когнитивных функций исходно и через 6 месяцев у пациентов, принимающих Диротон

Показатели	Исходно	6 месяцев лечения	Δ , %
MMSE сумма (баллы)	27,7 $\pm$ 2,1	28,37 $\pm$ 1,9	2,4*
Ориентация во времени (баллы)	5,0 $\pm$ 0	5,0 $\pm$ 0	0
Ориентация в месте (баллы)	5,0 $\pm$ 0	5,0 $\pm$ 0	0
Восприятие (баллы)	4,74 $\pm$ 0,8	4,84 $\pm$ 1,1	2,1*
Концентрация внимания (баллы)	4,59 $\pm$ 1,0	4,75 $\pm$ 0,9	3,6*
Память (баллы)	4,27 $\pm$ 1,2	4,44 $\pm$ 1,1	4,0*
Речевые функции (баллы)	4,8 $\pm$ 0,6	4,95 $\pm$ 1,0	3,2*
Тест Шульце (с)	31,0 $\pm$ 5,6	29,1 $\pm$ 6,4	-6,1*
Проба Бурдона (с)	30,6 $\pm$ 4,1	29,0 $\pm$ 3,2	-5,2*
Первое восприятие (кол-во слов)	4,7 $\pm$ 2,0	4,9 $\pm$ 1,4	4,3*
Последнее восприятие (кол-во слов)	7,6 $\pm$ 1,4	8,1 $\pm$ 1,3	6,6*
Отсроченное восприятие (кол-во слов)	7,45 $\pm$ 2,1	7,7 $\pm$ 2,5	3,4*
Время запоминания (с)	122,1 $\pm$ 7,6	116,0 $\pm$ 5,7	-5*
Время серийного счета (с)	54,1 $\pm$ 6,4	51,0 $\pm$ 5,5	-5,6*
Число слов за 1 мин.	33,0 $\pm$ 5,6	33,8 $\pm$ 3,2	2,3*
Количество ошибок	0,4 $\pm$ 0,2	0,39 $\pm$ 0,1	-2,5*
Число слов за 1 мин. (глаголы)	18,9 $\pm$ 5,6	19,8 $\pm$ 4,5	4,8*
Количество ошибок	0,81 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	-1,2*
Число слов за 1 мин. (растения)	19,0 $\pm$ 4,4	19,3 $\pm$ 6,4	1,6*
Количество ошибок	0,4 $\pm$ 0,1	0,39 $\pm$ 0,1	-2,5*
Тест Векслера (с.)	55,1 $\pm$ 4,7	53,1 $\pm$ 5,3	-3,6*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением; Δ – изменение показателя (%).

Таблица 5

Показатели СПВ исходно и через 6 месяцев у пациентов, принимающих Лозап

Показатель	Исходно	6 месяцев лечения	Δ , %
КФ СПВ, м/с	12,6 $\pm$ 1,9	11,8 $\pm$ 1,6	-6,4*
КЛ СПВ, м/с	9,2 $\pm$ 1,0	9,12 $\pm$ 1,0	-1,3*
ТМЗСЛЖ, мм	1,2 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	-8,3*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением; Δ – изменение показателя (%); КФ – каротидно-фemorальная СПВ; КЛ – каротидно-лучевая СПВ.

Таблица 6

Показатели СПВ исходно и через 6 месяцев у пациентов, принимающих Диротон

Показатель	Исходно	6 месяцев лечения	Δ , %
КФ СПВ, м/с	12,9 $\pm$ 1,8	12,5 $\pm$ 1,6	-3,1*
КЛ СПВ, м/с	9,2 $\pm$ 0,9	8,95 $\pm$ 1,0	-2,1*
ТМЗСЛЖ, мм	1,2 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	-8,3*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением; Δ – изменение показателя (%); КФ – каротидно-фemorальная СПВ; КЛ – каротидно-лучевая СПВ.

достигших целевого уровня АД, в группах Лозапа и Диротона составил 40% и 37% соответственно.

По данным СМАД Лозап эффективнее, чем Диротон снижал САД д и ДАД д. Практически по всем показателям СМАД сут., В и ИВ САД и ДАД Лозап оказался эффективнее Диротона (рисунки 1, 2). При этом коэффициент остаточного эффекта для Лозапа составил 62%, а для Диротона – 51% ($p < 0,05$).

По всем показателям когнитивных функций отмечено преимущество Лозапа (таблицы 3, 4). Достоверные различия отмечены по следующим параметрам: восприятие – 2,7% vs 2,1%; память – 5,2% vs 4,0%; текст Векслера – 7,3% vs 3,6%; время запоминания – 6,7% vs 5%; число слов (свободные ассоциации) за 1 мин – 14,3% vs 4,8%, количество ошибок – 3,8% vs 1,2%; особое преимущество Лозапа выявлено для показателей долгосрочной и краткосрочной памяти (рисунок 3). Различия по другим

показателям носят недостоверный характер в силу небольшого количества пациентов.

Достоверные различия между препаратами по влиянию на СПВ и ТЗЛМЛЖ отсутствовали (таблицы 5 и 6). Лозап и Диротон оказывали благоприятное влияние на сосудистую жесткость и гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ).

Важно отметить тот факт, что сравниваемые группы не отличались по достигнутому уровню АД. Следовательно, улучшение когнитивных функций при терапии Лозапом обусловлено не только снижением АД, но и фармакодинамическими особенностями препарата.

Оба режима терапии не оказывали отрицательного влияния на биохимические показатели.

Обсуждение

В последние годы АРА оказались в центре внимания исследователей по профилактике когнитивных нарушений при АГ. Это обусловлено целым рядом факторов, среди которых главное значение имеют уникальные особенности их фармакодинамики. Доказано, что уровень АТ II в центральной нервной системе напрямую связан со степенью ишемии мозговой ткани; чем выше уровень АТ II, тем меньше зона поражения при инсульте. Полагают, что данный эффект обусловлен стимуляцией рецепторов АТ₂ [1]. Многочисленные клинические данные свидетельствуют в пользу того, что препараты этого класса эффективны не только в профилактике инсульта, но снижении риска и уменьшении степени выраженности деменции [2].

Лозартан стал первым АРА, показавшим церебропротективные свойства в крупном исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint

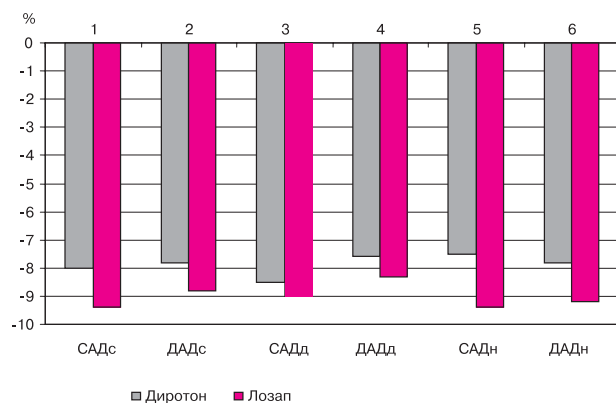


Рис. 1 Изменение средних показателей АД за сутки, дневные (д) и ночные (н) часы в группах пациентов, лечившихся Лозапом и Диротоном.

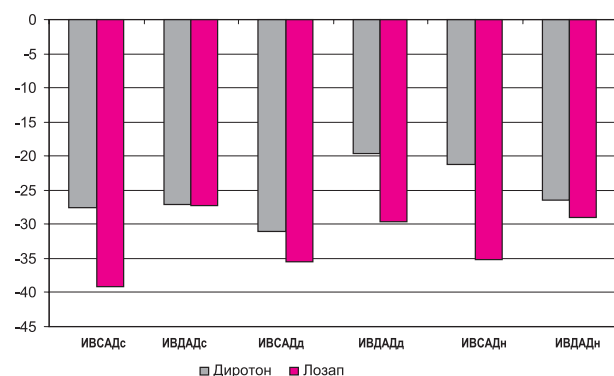


Рис. 2 Изменения показателей ИВ в группах пациентов, лечившихся Лозапом и Диротоном

reduction in hypertension study) [3] с участием 9193 больных в возрасте 55-80 лет, эссенциальной АГ (в положении сидя САД 160-200 мм рт.ст. или ДАД 95-115 мм рт.ст.) и электрокардиографическими признаками ГЛЖ; больные получали либо лозартан, либо атенолол. Основным критерием оценки эффективности АГТ был комбинированный показатель частоты развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Прием лозартана по сравнению с атенололом статистически значимо снижал этот показатель на 13%; при этом частота развития смертельного или не смертельного инсульта снижалась на 25%.

Следующим масштабным исследованием, специально спланированным для оценки возможностей коррекции когнитивных нарушений при АГ, стало исследование SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [4]. В этом международном, многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании изучалось влияние кандесартана на основные сердечно-сосудистые события и когнитивную функцию у пожилых больных мягкой и умеренной АГ. В него были включены 4964 пациента 70-89 лет с уровнем АД 160-179/90-99 мм рт.ст. и индексом деменции ≥ 24 по шкале MMSE. Длительность наблюдения составила 2,5 года. Было выявлено снижение риска инсульта на 23,6% ($p=0,056$) и риска нефатального инсульта на 27,8% в группе кандесартана и отсутствие достоверных различий по изменению теста MMSE [5]. Эту относительную неудачу авторы исследования объясняли включением больных с высокими показателями MMSE (в такой ситуации тест малоинформативен и сложно улучшить то, что не нарушено) и недостаточным сроком наблюдения, а также широким использованием эффективной сопутствующей терапии. Тем не ме-

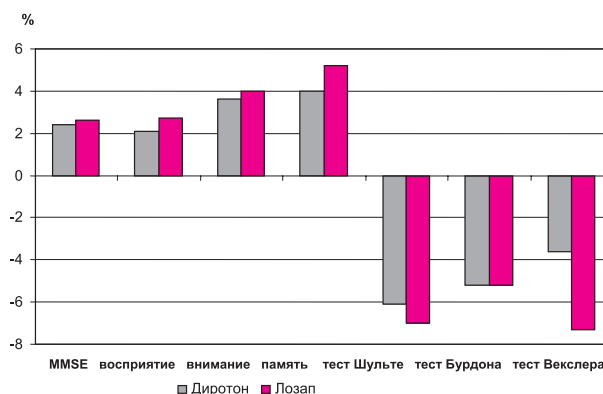


Рис. 3 Изменение когнитивных функций в группах пациентов, лечившихся Лозапом и Диротоном.

нее, некоторые показатели (уровень внимания и эпизодическая память) достоверно улучшились при терапии кандесартаном.

Значимые успехи в отношении церебропротекции при антигипертензивной терапии были получены в исследовании MOSES [6], в котором принимали участие больные, перенесшие мозговую инсульт. Группа активной терапии получала эпросартан в дозе 600 мг/сут., а контрольная группа — антагонист кальция нитрендипин 10 мг/сут., который хорошо зарекомендовал себя как препарат, эффективно снижающий мозговые осложнения АГ в исследовании SYST-EUR. Оценка когнитивных нарушений служила основной вторичной точкой исследования. Главными результатами исследования стали: снижение на 20% общей смертности, всех ССЗ и цереброваскулярных заболеваний; уменьшение на 25% количества повторных инсультов и ассоциированных расстройств (транзиторные ишемические атаки); снижение на 30% первичных сердечно-сосудистых осложнений. При этом наблюдалась сопоставимая частота деменции в обеих группах.

Таким образом, имеющиеся данные предполагают необходимость дальнейшего изучения взаимоотношений АРА и когнитивных нарушений при АГ.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о возможности улучшения когнитивной функции уже через 6 месяцев лечения существенно доступным по стоимости генериком лозартана препаратом Лозап. Его церебропротективные свойства более выражены, чем у генерика ИАПФ лизиноприла Диротона, несмотря на то, что оба эти препарата обладают сопоставимой антигипертензивной эффективностью. Таким образом, получено еще одно клиническое подтверждение того,

что АРА оказывают церебропротективное действие не только за счет снижения АД.

Выводы

Лозап оказывает более благоприятное влияние на показатели когнитивных функций, чем

Диротон, причем эти различия не связаны с разной антигипертензивной эффективностью препаратов.

Для коррекции когнитивных нарушений при АГ предпочтителен режим терапии с использованием АРА — Лозапа.

Литература

1. Fournier A, Messerly F, Archad J, et al. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent clinical trials. JACC 2004; 43: 1343-7.
2. Lindholm LH, Ibsen T, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE). Lancet 2002; 359: 1004-10.
3. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
4. Lithel H, Hansson L, Skoog I, et al. The study of cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). J Hypertension 2003; 21: 875-86.
5. Folstein MF. «Mini-Mental State.» A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiat Res 1975; 12: 189-98.
6. Schrander J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with netrendipine for secondary prevention (MOSES study). Stroke 2005; 36: 1218-26.

Поступила 05/03-2007