

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РИЛМЕНИДИНОМ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

С.В. Недогода, У.А. Брель, Т.А. Чаляби, Э.С. Кесарева, В.А. Цома

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета

Влияние гипотензивной терапии рилменидином на когнитивные функции у больных артериальной гипертензией пожилого возраста

С.В. Недогода, У.А. Брель, Т.А. Чаляби, Э.С. Кесарева, В.А. Цома

Кафедра терапии и семейной медицины Волгоградского государственного медицинского университета

Цель. Цель. Оценить антигипертензивный эффект агониста имидазолиновых рецепторов рилменидина (Альбарел, ЭГИС, Венгрия) и его влияние на когнитивную функцию у пожилых больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследовано 30 пожилых больных (возраст, в среднем, 68 лет) АГ. Всем больным назначали рилменидин в дозе 2 мг в сутки. Длительность терапии составила 6 месяцев. Всем больным исходно и в конце периода наблюдения проводили точное мониторирование артериального давления. Для оценки когнитивных нарушений до и после медикаментозного лечения рилменидином все больные проходили нейропсихологическое тестирование, позволявшее выявить и оценить когнитивные расстройства, а именно: нарушение памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции. Для этого использовались: тест Рейтена, тест Векслера, проба на речевую активность, запоминание (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба.

Результаты. Через 24 недели монотерапии рилменидином наблюдалось снижение среднесуточного систолического артериального давления (САД) на 7.2% ($p < 0.01$) и диастолического артериального давления (ДАД) на 5.5% ($p < 0.05$). Благодаря терапии рилменидином наблюдалось снижение среднесуточных показателей нагрузки по САД и ДАД (соответственно на 25.3% и 18.8%; $p < 0.05$.) и среднесуточного индекса времени гипертензии по САД и ДАД (соответственно на 32.5% и 60.6%; $p < 0.05$). По результатам нейропсихологического тестирования в конце лечения уменьшалось среднее время выполнения теста Рейтана (на 16.7%; $p < 0.05$), теста Векслера (на 15.6%; $p < 0.05$). При этом зафиксировано достоверное повышение речевой активности больных: увеличилось количество слов при выполнении пробы на свободные ассоциации, называние глаголов и растений соответственно на 5.8%, 5.1% и 6.3% ($p < 0.05$); кроме того уменьшилось количество допускаемых ошибок соответственно на 71.4%, 50% и 33.3% ($p < 0.05$). Отмечалась положительная динамика показателей памяти: увеличилось количество слов при первом и последнем непосредственном и отсроченном воспроизведении соответственно на 36.4%, 21.6% и 14.1% ($p < 0.05$), уменьшилось среднее время серийного счета и среднее время запоминания соответственно на 13.2% и 31.8% ($p < 0.05$). Также увеличилась скорость движений в обеих руках, что наблюдалось как в пробах на сжатие кисти и перебор пальцев, так и в пробе на реципрокную координацию.

Заключение. Выраженный антигипертензивный эффект рилменидина у пожилых больных АГ сочетается со значительным улучшением когнитивных функций. Это существенно расширяет возможности применения рилменидина в данной возрастной группе.

Ключевые слова: рилменидин, артериальная гипертензия, когнитивные нарушения.

РФК 2006; 1: 27–30

Effect of antihypertensive therapy with rilmenidine on cognitive function in elderly hypertensive patients

S. V. Nedogoda, U. A. Brel, T. A. Tchalyaby, E. S. Kesareva, V. A. Tcoma

Department of therapy and family medicine of Volgograd state medical university

Aim. To assess antihypertensive efficacy of rilmenidine (Albarell, EGIS, Hungary) and its effect on cognitive function in elderly hypertensive patients.

Material and methods. 30 elderly (in average 68 y.o.) hypertensive patients were observed. Each patient received therapy with rilmenidine 2 mg daily during 6 months. 24 hours monitoring of blood pressure before and after therapy was done in each patient.

In order to assess cognitive disorders all patients passed neuropsychological tests, which allowed revealing damages of memory, attention, concentration, mental efficiency and psychomotor functions. Raten tests, Veksler test, vocal activity, memory (10 words), serial counting and kinetic probes were used.

Results. After 24 weeks of monotherapy with rilmenidine, decrease in daily average systolic blood pressure (SBP) by 7.2% ($p < 0.01$) and diastolic blood pressure (DBP) by 5.5% ($p < 0.05$) was observed. Therapy with rilmenidine showed decrease in daily average burden by SBP and by DBP (by 25.3% and 18.8% respectively; $p < 0.05$) and daily average time index of hypertension for SBP and DBP (by 32.5 and 60.6% respectively; $p < 0.05$) According to the results of neuropsychological tests at the end of treatment, average time for Raten test completion decreased by 16.7% ($p < 0.05$), and for Veksler test completion – by 15.6% ($p < 0.05$). At the same time significant increase in vocal activity of patients is noted: number of words at free associations tests, verbs and plants denomination have grown by 5.8%, 5.1% and 6.3% respectively ($p < 0.05$); number of mistakes in these tests decreased respectively by 71.4%, 50% and 33.3% ($p < 0.05$). Positive dynamics in characteristics of memory: number of words at first and last immediate and postponed reproduction increased respectively by 36.4%, 21.6% and 14.1% ($p < 0.05$), average time of serial counting and average time of memorization decreased respectively by 13.2% and 31.8% ($p < 0.05$). Velocity in both hands increased, which was observed both in tests on grip and fingering, and on reciprocal coordination.

Conclusion. Well-defined antihypertensive effect of rilmenidine in elderly AH patients is accompanied by significant improvement of cognitive functions. This greatly expands opportunities of treatment with rilmenidine in this age group.

Key words: rilmenidine, arterial hypertension, cognitive disfunctions

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:27–30

Лица пожилого и старческого возраста составляют 15% населения мира. Ожидается, что в ближайшее время их численность еще более возрастет.

Снижение памяти, внимания и других когнитивных функций является нередким спутником старения [1,10]. По эпидемиологическим данным около 70% лиц пожилого возраста имеют проблемы когнитивного характера. Одной из наиболее частых причин их развития является артериальная гипертензия [7].

Доказано, что снижение артериального давления (АД) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией (АГ) уменьшает риск возникновения новых случаев сосудистой (в том числе постинсультной) деменции, а у больных с уже имеющейся деменцией – темпы ее прогрессирования (исследования Syst-Eur, PROGRESS, MOSES).

В связи с этим изучение влияния различных антигипертензивных препаратов на когнитивные функции пожилых больных АГ представляется одним из

актуальных направлений современной кардиологии.

Цель исследования. Оценить влияние нового агониста имидазолиновых рецепторов – рилменидина (Альбарела) на когнитивную функцию пожилых пациентов с АГ.

Методы исследования

В открытое клиническое исследование были включены пожилые пациенты с артериальной гипертензией, которым назначали рилменидин в дозе 2 мг в сутки (Альбарел, «Венгерский фармацевтический завод EGIS»), длительность терапии составила 6 мес. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата "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. Анализировали среднесуточные, дневные и ночные показатели САД, ДАД, ЧСС, показатели нагрузки давлением, вариабельность АД и ЧСС.

Для оценки когнитивных нарушений в процессе медикаментозного лечения рилменидином всех больных подвергали нейропсихологическому тестированию, что позволяло выявить и оценить когнитивные расстройства: нарушение памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции [2]. Использовали тесты Рейтена и Векслера, проводили пробу на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, а также кинетическую пробу.

Тест Рейтена. Использовали стандартный бланк с хаотично расположенными числами от 1 до 25 и буквами от А до М. 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 быстрее, но не ошибайтесь». Измеряли время выполнения задания. Уменьшение времени выполнения задания оценивали как положительный результат лечения.

Тест Векслера. Использовали стандартный бланк с цифрами от 1 до 25, расположенными хаотично. Бланк показывали больному и инструктировали как и в случае теста Рейтена. Определяли время выполнения задания. Уменьшение времени выполнения пробы оценивали как положительный результат лечения.

Проба на речевую активность. Свободные ассоциации: больного просили закрыть глаза и называть любые слова по возможности в большем количестве. Фиксировали количество слов за 1 минуту, 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 минуту, число повторов одних и тех же слов и неадекватные слова (словосочетания или не глаголы). Называние растений: больной сидит с открытыми глазами и называет все растения. Фиксируется число названных растений за 1 минуту, число семантических полей (группировок растений по категориям, например, вначале перечисляются деревья, затем овощи), повторы одних и тех же слов, число неадекватных слов (словосочетания, не растения).

Память (10 слов) и серийный счет. Больной получал следующую инструкцию. «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 и зачитывали 10 слов: кресло, тарелка, заяц, пальто, яблоко, автобус, озеро, фиалка, рука, декабрь. Слова читали 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 7 и так до тех пор, пока 100 не кончится». Измерялось время серийного счета и ответы пациента вносили в протокол. Если больной допускал ошибку, то привлекалось его внимание к ней, что также вносили в протокол. Затем просили больного вспомнить слова, которые учили, и фиксировали отсроченное воспроизведение. Увеличение количества слов при первом и последнем непосредственным и отсроченным воспроизведением, уменьшение среднего времени серийного счета и времени запоминания оценивали как положительный результат лечения.

Кинетическая проба. Требовалось сжать руку в кулак. Фиксировали количество сжатий за 10 с, для

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, получавших рилменидин

Мужчины/женщины	13/17
Возраст, лет	68,1 ± 4,2
Давность АГ, лет	19,0 ± 9,7
Пациенты, имевшие в семейном анамнезе ранние сердечно-сосудистые заболевания	9
Число пациентов с ТИА в анамнезе	13
Число пациентов с ГЛЖ	19
Число пациентов с атеросклерозом каротидных артерий	9
Число курящих пациентов	11
Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ТИА – транзиторная ишемическая атака.	

каждой руки отдельно. Переборы - было необходимо большим пальцем руки по очереди дотронуться до 2-го, 3-го, 4-го, 5-го пальца той же руки, а затем перебрать пальцы в обратном порядке (начиная с 5-го). Фиксировали время, за которое больной осуществлял 3 перебора (каждый перебор включал движения с 2-го по 5-й и с 5-го по 2-й палец). Реципрокные движения – одна кисть сжималась в кулак, а другая одновременно разжималась. Фиксировалось число таких движений за 20 с и ошибок (сбои, отставание одной из рук, попеременное выполнение, одновременное сжатие и разжатие обеих рук).

Указанные тесты выполняли сертифицированные специалисты (психотерапевт и психолог) кабинета психотерапии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Через 24 нед монотерапии рилменидином наблюдалось снижение среднесуточного САД на 7,2% ($p < 0,01$) и ДАД на 5,5% ($p < 0,05$), ЧСС достоверно не изменялась. На фоне курсовой терапии препаратом (табл. 2) снижались среднесуточные показатели

Таблица 2. Влияние рилменидина на показатели СМАД у пожилых больных АГ

Показатель	Исходные значения	Через 6 мес терапии рилменидином
САД, мм рт. ст.	$150,8 \pm 6,5$	$140,6 \pm 4,5^*$
ДАД, мм рт. ст.	$86,8 \pm 8,3$	$82,0 \pm 2,9^*$
ЧСС, уд./мин.	$66,8 \pm 6,8$	$68,0 \pm 7,5$
ПД, мм рт. ст.	$63,2 \pm 4,8$	$58,3 \pm 4,2^*$
ВСАД, мм рт. ст.	$16,5 \pm 2,1$	$15,8 \pm 2,4^*$
ВДАД, мм рт. ст.	$12,1 \pm 2,7$	$10,2 \pm 2,4^*$
ВЧСС, уд./мин	$9,7 \pm 3,8$	$7,9 \pm 3,5^*$
НСАД, %	$84,7 \pm 12,3$	$63,3 \pm 7,9^*$
НДАД, %	$55,9 \pm 25,3$	$45,4 \pm 12,6^*$
Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ПД – пульсовое давление, ВСАД и ВДАД – вариабельность САД и ДАД, НСАД и НДАД – нагрузка САД и ДАД * $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.		

нагрузки САД и ДАД (соответственно на 25,3 и 18,8%; $p < 0,05$.) и среднесуточный индекс времени гипертензии САД и ДАД (соответственно на 32,5 и 60,6%; $p < 0,05$).

Необходимо подчеркнуть, что снижение САД и ДАД сочеталось с достоверным уменьшением величины пульсового давления, улучшением когнитивных функций у пожилых больных с АГ (табл. 3). По результатам нейропсихологического тестирования уменьшалось среднее время выполнения теста Рейтана (на 16,7%; $p < 0,05$), теста Векслера (на 15,6%; $p < 0,05$). При этом зафиксировано достоверное повышение речевой активности больных: увеличилось количество слов при выполнении пробы на свобод-

Таблица 3. Показатели выполнения нейропсихологических тестов у пожилых больных с АГ на фоне терапии рилменидином

Показатель	Исходные значения	Через 6 мес терапии рилменидином
<i>Ассоциации свободные</i>		
Число слов за 1 мин.	$27,5 \pm 4,2$	$29,1 \pm 4,3$
Количество ошибок	$0,7 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,1$
<i>Название глаголов</i>		
Число слов за 1 мин.	$21,9 \pm 3,2$	$23,0 \pm 2,9$
Количество ошибок	$0,2 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$
<i>Название растений</i>		
Число слов за 1 мин.	$18,9 \pm 4,8$	$20,1 \pm 4,6$
Число семантических полей	$1,6 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,2$
Количество ошибок	$0,3 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$
<i>Заучивание 10 слов</i>		
Первое восприятие	$4,4 \pm 0,7$	$6,0 \pm 1,2$
Последнее восприятие	$7,4 \pm 1,4$	$9,0 \pm 1,5$
Отсроченное восприятие	$5,7 \pm 1,3$	$6,5 \pm 0,8$
Время запоминания	$89,3 \pm 11,6$	$77,5 \pm 12,2$
Время серийного счета	$73,3 \pm 2,4$	$50,0 \pm 2,5$
<i>Кинетические пробы</i>		
Сжатие правой руки в кулак	$19,00 \pm 2,4$	$20,0 \pm 3,2$
Сжатие левой руки в кулак	$19,1 \pm 2,5$	$20,5 \pm 3,4$
Перебор пальцев, прав.	$10,2 \pm 0,8$	$10,8 \pm 1,7$
Перебор пальцев, лев.	$11,7 \pm 0,9$	$12,1 \pm 1,5$
Реципрокные движения кистей	$12,3 \pm 1,2$	$12,6 \pm 1,6$
Реципрокные движения кистей, количество ошибок	$1,2 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,8$
Тест Райтена, с	$87,4 \pm 18,8$	$72,8 \pm 14,1$
Тест Векслера, с	$68,6 \pm 12,4$	$57,9 \pm 15,2$

ные ассоциации, называние глаголов и растений соответственно на 5,8%, 5,1% и 6,3% ($p<0,05$); кроме того, уменьшилось количество допускаемых ошибок соответственно на 71,4%, 50% и 33,3% ($p<0,05$). Отмечалась статистически значимая положительная динамика показателей памяти: увеличилось количество слов при первом и последнем непосредственном и отсроченном воспроизведении соответственно на 36,4%, 21,6% и 14,1% ($p<0,05$), уменьшилось среднее время серийного счета и среднее время запоминания соответственно на 13,2% и 31,8% ($p<0,05$). Также увеличилась скорость движений в обеих руках, что показали как пробы на сжатие кисти и перебор пальцев, так и проба на реципрокную координацию.

Таким образом, результаты СМАД, полученные в конце курсовой терапии, свидетельствуют о выраженной антигипертензивной эффективности рилменидина (Альбарела) у пожилых пациентов с АГ. Но при этом достоверно улучшались нейропсихологические показатели: зафиксировано достоверное повышение речевой активности больных, положительная динамика показателей памяти и улучшение выполнения кинетических проб.

Повышение АД является одним из основных факторов риска развития деменции и расстройства когнитивных функций. 15-летнее наблюдение за пациентами показало, что у больных с исходно высоким уровнем АД (178/101 мм рт. ст.) в возрасте старше 79 лет чаще развивалась деменция, чем у лиц с более низкими цифрами АД (164/92 мм рт. ст.) [3]. Многочисленные исследования по оценке влияния АД на риск развития у пожилых пациентов дали противоречивые результаты. Эпидемиологические исследования (Framingham [4], EVA [5], Gothenburg [6], Honolulu-Asia Aging [7]) выявили прямую связь меж-

ду уровнем АД и степенью когнитивных расстройств. В то время как исследования по антигипертензивной терапии (SHEP Systolic Hypertension in the Elderly Program) и MRC (Medical Research Council) [8, 9], SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) показали, что снижение АД не влияло на частоту развития деменции и когнитивную функцию у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической артериальной гипертензией. Другие исследования с лучшим контролем АД (Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) [11], MOSES (Mortality and Morbidity after Stroke – Eprosartan for Secondary Prevention), PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [12]) однозначно показали возможность улучшения когнитивных функций в процессе антигипертензивной терапии [9].

До настоящего времени вопрос о влиянии нового класса агонистов имидазолиновых рецепторов на когнитивные нарушения при артериальной гипертензии остается открытым. В нашем исследовании рилменидин оказывал не только выраженное антигипертензивное действие, но и благоприятно влиял на когнитивную функцию у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией. Необходимо, однако, отметить, что исходно у пациентов не было выраженной деменции по данным MMSE (Mini Mental State Examination). Обращал на себя внимание тот факт, что рилменидин улучшал практически все показатели когнитивной функции.

Таким образом, антигипертензивная терапия лиц пожилого возраста с использованием рилменидина улучшает их когнитивную функцию, что существенно расширяет возможности применения агонистов имидазолиновых рецепторов в данной возрастной группе.

Литература

1. Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз. ПМЖ 2002;10(1):7–10.
2. Michael S. Mega, M.D, PhD. Differential Diagnosis of Dementia: Clinical Examinations and Laboratory Assessment. Clin Cornerstone 2002;4(6):53–65.
3. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet .1996;347(9009):1130–1.
4. 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.
5. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging. Neurology 1999;53(9):1948–52.
6. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A., et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. Dement Geriatr Cogn Disord 2001;12(1):33–9.
7. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H., et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA 1995;274(23):1846–51.
8. Prince M.J., Bird A.S., Blizard R.A., et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 month of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. BMJ, 1996;313(7050):166–7.
9. Applegate W.B., Pressel S., Wittes J., et al. Impact of treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. results from the systolic hypertension in elderly program. ACP J Club. 1995;122(2):35.
10. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях. Клин фармакология и терапия 2002; 11: 1–5.
11. Forette F, Seux M.L., Staessen J.A., et al. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 2002;162(18):2046–52.
12. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001;358:1033–41.