

УТВЕРЖДАЮ

**Ректор ГОУ ВПО
ВГМА им. Н.Н.Бурденко
профессор**

_____ **И.Э.ЕСАУЛЕНКО**

« _____ » _____

ОТЧЕТ

о результатах клинического исследования

«Изучение клинической эффективности антигипертензивных препаратов и их комбинации с мексикором у больных артериальной гипертензией 1-2 ст. пожилого возраста, имеющих когнитивные нарушения»

ВОРОНЕЖ - 2010

Реферат

Выполнено открытое, рандомизированное в параллельных группах исследование по изучению клинической эффективности касулированной (100 мг) формы препарата мексикор у 108 больных АГ I- II степени пожилого возраста с когнитивными расстройствами. Препарат назначался по 1 капсуле (100 мг) внутрь 3 раза в сутки в течение 8 недель. Больные были рандомизированы в основную группу и получавших один из антигипертензивных препаратов (фелодип, равел, лориста) в сочетании с мексикором и группу сравнения, получавших антигипертензивную терапию без мексикора.

Цель исследования. Изучить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и когнитивных нарушений у пациентов артериальной гипертензией пожилого возраста при комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с мексикором

Пациенты были рандомизированы на одну из трех групп антигипертензивной терапии - равел (индапамид), фелодип (фелодипин) и лориста (лозартан) в сочетании с мексикором и параллельные группы лечения этими препаратами без мексикора. Всем больных дважды (до и после терапии) проводили суточное мониторирование АД (СМАД), биохимические исследования и оценивали когнитивные нарушения.

В результате исследования установлено, что все изученные лекарственные препараты обладали достаточным антигипертензивным эффектом. Наиболее выраженные изменения показателей СМАД выявлены при комбинированной терапии равелом+мексикором - САД 24 снизился с $150,2 \pm 2,0$ до $135,7 \pm 4,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$ ($9,5 \pm 0,9$ %) и несколько меньше при комбинированной терапии лориста+мексикор - с $148,6 \pm 2,7$ до $138,1 \pm 3,3$ мм рт.ст., $p < 0,05$ ($7,1 \pm 0,8$ %) фелодип+мексикор с $149,3 \pm 2,2$ до $138,6 \pm 2,3$ мм рт. ст., $p < 0,05$ ($7,1 \pm 0,8$ %), при этом целевого уровня АД (140/90 мм рт. ст). достигли пациенты, получавшие равел -66,7%, лористу -в 52,2% и фелодип - 47,6%. Включение в комплексную антигипертензивную терапию цитопротектора мексикора способствовало уменьшению проявлений когнитивного дефицита, прирост баллов по тесту MMSE у больных, получавших фелодип составил $2,6 \pm 0,46$, лористу- $2,4 \pm 0,37$ и равел- $2,1 \pm 0,34$. Терапия равелом и лористой в сочетании мексикором достоверно улучшила когнитивные функции лишь при достижении целевого уровня АД, в группе фелодипа улучшение когнитивных функций по шкале MMSE произошло у больных, достигнувших целевого уровня АД- с $22,9 \pm 0,8$ до $25,9 \pm 0,7$ баллов ($p < 0,05$), так и не достигших целевого снижения АД – с $21,0 \pm 0,9$ до $23,9 \pm 0,8$ баллов ($p < 0,05$).

Включение в комплексную терапию больных артериальной гипертензией пожилого возраста цитопротектора мексикора уменьшает проявления когнитивных нарушений.

Оглавление

Разделы протокола	Стр.
Список исполнителей	2
Реферат	3
Оглавление	4
Введение	5
Материал и методы	9
Дизайн исследования	11
Критерии включения и исключения из исследования	12
Методы статистической обработки	13
Результаты исследования	14
Влияние комбинированной антигипертензивной терапии с мексикором на показатели СМАД	14
Влияние комбинированной антигипертензивной терапии с мексикором на биохимические показатели	18
Влияние комбинированной антигипертензивной терапии с мексикором на когнитивные функции	20
Заключение и выводы	27
Практические рекомендации	28
Список условных сокращений	30
Литература	31

Введение

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].

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 когнитивными нарушениями принято понимать приобретенное устойчивое снижение совокупности мнестико–интеллектуальных функций (таких как память, речь, зрительно–пространственная ориентация, логическое мышление), вызванное деструктивным поражением головного мозга [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 пациен-

та 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 когнитивных нарушений (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 когнитивных нарушений у большинства исследователей не вызывают 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 артериального давления и развитием когнитивных нарушений 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, проба Шульте и другие [15]. Для практических врачей основным диагностическим инструментом для скрининга познавательных нарушений признается опросник MMSE. Значение 24-30 баллов свидетельст-

вуют о легких и умеренных когнитивных нарушениях, а менее 24 – о развитии деменции. [15].

Нормализация артериального давления (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 контролирующую 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], комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) 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 том числе в комбинации с индапамидом, отмечено достоверное снижение риска когнитивных нарушений на 19% [17]. В настоящее время получены результаты исследования OSCAR в России, где приняли участие 326 пациентов [21]. На фоне курса терапии тевестеном (эпросартаном) в течение 6 мес. 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 на 12,11 мм рт. ст. соответственно). Однако по результатам исследований SHEP (Systolic Hypertension in the Ederly Program) лече-

ние 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 (акатинола мемантин), стандартизованный экстракт гинкго билоба (танакан), а также винпоцетин, глиатилин, инстенон и ряд других лекарственных средств [23,24]

Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью когнитивных нарушений, 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-оксипиридина сукцинат). В основе его фармакодинамики, наряду с его антиоксидантной активностью, лежит способность стимулировать цикл Кребса, активировать цитохромную цепь и менее кислородозатратные пути окисления глюкозы, что ведет к уменьшению потребления тканями кислорода для синтеза молекулы АТФ. Однако опыт использования цитопротекторов у больных АГ ограничен [25,26].

Цель исследования

Изучить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и когнитивных нарушений у пациентов артериальной гипертензией пожилого возраста при комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с мексикором.

Материалы и методы

В исследование включено 108 пациентов старше 60 лет (ср. возраст $65,41 \pm 1,47$ лет), страдающих неосложненной АГ I- II степени и имеющих когнитивные нарушения. Длительность артериальной гипертензии составила $18,56 \pm 1,47$ лет. Все пациенты, получавшие антигипертензивную терапию в течение 8 недель были рандомизированы в основную группу (получавших антигипертензивный препарат и мексикор) и группу сравнения (получавших только антигипертензивный препарат). 34 больных принимала фелодипин (фелодип, Айвекс) однократно в суточной дозе 5-10 мг, из них 21 больных дополнительно получал мексикор (капсулы по 100 мг, ООО «ЭкоФармИнвест», Россия) в дозе 300 мг/сутки (основная подгруппа) и 13 больных монотерапию фелодипом в аналогичной дозировке. Вторая группа (37 больных) принимала лозартан (лориста, КРКА) в суточной дозе 50-100 мг в сочетании с мексикором - 25 больных и 12 монотерапию лористой, третья группа (33 больных) 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 тест рисования часов (ТРЧАС) [15]. Легкие и когнитивные нарушения 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 (ИВ) САД и ДАД, величины САД и ДАД в дневное и ночное время (САДд, ДАДд и САДн, ДАДн), суточный индекс СИСАД и СИ ДАД.

Биохимические показатели крови - общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности (ХЛПВП и ХЛПНП), глюкоза, креатинин, мочевая кислота, 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].

Тип клинического испытания

Открытое, рандомизированное параллельное клиническое исследование по изучению клинической эффективности антигипертензивной терапии, назначаемой как в виде монотерапии, так и в комбинации с цитопротектором мексикором.

Исследование одобрено Региональным этическим комитетом Этический комитет (протокол № 7 от 16.10.08).

Дизайн исследования

Исследование выполнено в период с января 2009 по январь 2010 гг.

Этап включения в исследование составил 3 месяца и включал в себя отмену антигипертензивных препаратов (разрешался ситуационный прием каптоприла и нифедипина), рандомизацию больных, отвечающих критериям включения на основную группу комбинированного лечения : лористой (50 мг/сутки), фелодипом (5-10 мг/сутки) и равелом (1,5 мг/сутки) в сочетании с мексикором и параллельную (контрольную) группу сравнения аналогичными антигипертензивными препаратами без мексикора.

Длительность лечения составила 8 недель.

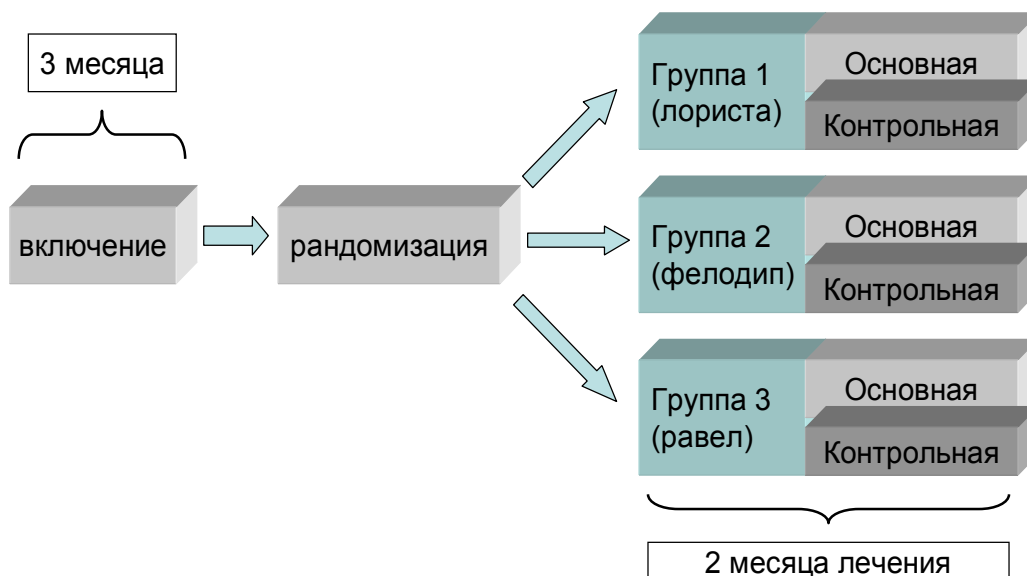


Рис. 1. Дизайн исследования

Критерии включения

- мужчины и женщины старше 60 лет с подтвержденным диагнозом АГ 1-2 степени с длительностью АГ не менее 1 года
- наличие когнитивных нарушений (менее 30 баллов по тесту MMSE)
- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- тяжелая артериальная гипертония, САД \geq 180 мм рт.ст. и/или ДАД \geq 110 мм рт.ст.;
- вторичная артериальная гипертония;
- острое нарушение мозгового кровообращения (не менее 6 мес. от начала) ;
- острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия (не менее 6 мес. от начала);
- нарушения ритма, требующие приема антиаритмических препаратов;
- хроническая сердечная недостаточность (NYHA III-IV класс);
- известная повышенная чувствительность к индапамиду, ингибиторам АПФ, антагонистам кальция;
- тяжелые поражения печени, почек;
- наличие серьезных сопутствующих заболеваний;
- вероятность несоблюдения расписания визитов по любой причине;
- вероятность угрозы здоровью (заранее известная невозможность ведения пациента на монотерапии, невозможность проведения периодов «отмывания» и т.д.).

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6,0. Значения показателей по группам представлены как $M \pm m$, где M - среднее значение, m - средняя ошибка средней величины. Достоверность различий определяли параметрическим методом вариационной статистики с использованием парного критерия t-Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

1. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели СМАД.

Все изученные лекарственные препараты обладали достаточным антигипертензивным эффектом (табл. 1-3), при этом наиболее выраженные изменения показателей СМАД выявлены при комбинированной терапии равелом+мексикором с $150,2 \pm 2,0$ до $135,7 \pm 4,4$ мм рт. ст., $p < 0,01$ и несколько меньше при других комбинациях. Кроме того, при лечении равелом отмечалось снижение САДд с $155,4 \pm 2,4$ до $138,4 \pm 4,4$ ($p < 0,01$), САДн с $141,3 \pm 3,4$ до $127,5 \pm 4,1$ ($p < 0,01$) и значительное уменьшение нагрузки давлением по САД с $84,8 \pm 3,9$ до $51,1 \pm 6,4$, ($p < 0,01$). Монотерапия равелом также оказалась эффективной по САДд, САДн и ИВ САД.

При комбинированной терапии «фелодип+мексикор» произошло значительное снижение АД по большинству показателей СМАД, но преимущественно по САД в ночное время. При монотерапии фелодипом достоверных благоприятных изменений при проведении СМАД выявлено не было. Кроме того, при комбинированной терапии «фелодип+мексикор» произошло снижение среднесуточного САД, САДд, уменьшением нагрузки давлением по САД с $81,1 \pm 3,6$ до $58,1 \pm 5,6$ (уменьшение составило 23,3 %).

При комбинированной терапии «лориста+мексикор» произошло снижение среднесуточного САД с $148,6 \pm 2,7$ до $138,1 \pm 3,3$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), что составило 7,2%. Снижение САДд, а также уменьшение ИВ САД были высокодостоверны. При монотерапии лористой были выявлены достоверные изменения по САД, однако они были менее выраженными.

Таблица 1

Показатели СМАД у больных при монотерапии лористой и в комбинации с мексикором.

Показатели	Лориста +мексикор		Лориста	
	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)
САД ср., мм.рт.ст.	148,6±2,7	138,1±3,3*	146,3±3,4	139,3±2,3
ДАД ср., мм.рт.ст.	80,9±2,15	73,3±2,0*	84,3±2,8	79,6±1,1
САДд, мм.рт.ст.	152,2±2,5	141,4±3,4*	151,0±3,2	143,1±3,2*
ДАДд, мм.рт.ст.	85,6±2,3	76,8±2,0*	89,3±2,9	82,3±1,4
САДн, мм.рт.ст.	140,2±3,5	133,2±3,6	142,2±3,5	128,5±3,7*
ДАДн, мм.рт.ст.	71,4±2,6	68,0±2,1	77,1±2,4	73,6±1,9
ИВ САД,%	77,7±3,7	57,6±6,4*	80,2±6,4	55,0±6,9*
ИВ ДАД,%	43,0±5,8	23,7 ±5,4*	50,0±7,2	45,1±2,4
СИ САД	7,81±1,4	5,8±1,6	3,8 ±3,5	8,7±3,07

Примечание : * отмечены достоверные различия в сравниваемых группах до и после лечения, * $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Таблица 2

Показатели СМАД у больных при монотерапии равелом и в комбинации с мексикором.

Показатели	Равел +мексикор		Равел	
	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)
САД ср., мм.рт.ст.	150,2±2,0	135,7±4,4*	151,6±2,8	135,2±6,2*
ДАД ср., мм.рт.ст.	80,1±1,9	73,7±1,2*	80,33±5,2	74,0±2,0
САДд, мм.рт.ст.	155,4±2,4	138,4±4,4*	156,1±3,6	135,6±5,0*
ДАДд, мм.рт.ст.	84,85±3,5	78,7±1,8	85,17±6,0	78,0±2,7
САДн, мм.рт.ст.	141,3±3,4	127,5±4,1*	144,0±4,0	129,8±6,1*
ДАДн, мм.рт.ст.	71,1±2,6	64,4±1,9*	71,0±4,5	67,8 ±2,9
ИВ САД,%	84,8±3,9	51,1±6,4*	87,6±4,8	48,8±6,3*
ИВ ДАД,%	39,4±8,0	22,3±5,0	43,3±8,9	20,0±7,2
СИ САД	9,15±2,2	8,1±2,6	7,8±2,8	4,8 ±2,89

Примечание : * отмечены достоверные различия в сравниваемых группах до и после лечения, * $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Таблица 3

Показатели СМАД у больных при монотерапии фелодипом
и в комбинации с мексикором.

Показатели	Фелодип +мексикор		Фелодип	
	Исходные данные (M±m)	Через 8 не- дель терапии (M±m)	Исходные данные (M±m)	Через 8 не- дель тера- пии (M±m)
САД ср., мм.рт.ст.	149,3±2,2	138,6±2,3*	152,4±4,9	142,6±5,2
ДАД ср., мм.рт.ст.	82,3±1,9	78,3±1,4*	84,1±3,4	79,0±1,55
САДд, мм.рт.ст.	151,8±2,3	142,0±2,6**	158,5±4,0	146,0±5,1*
ДАДд, мм.рт.ст.	85,5±2,1	81,7±2,0	86,7±3,1	82,0±2,5
САДн, мм.рт.ст.	145,2±2,3	131,6±3,3**	146,0±4,2	138,6±3,5
ДАДн, мм.рт.ст.	76,6±1,8	72,4±1,4*	78,7±3,2	73,2±2,6
ИВ САД,%	81,1±3,5	58,0±5,5*	91,5±5,1	77,8 ±6,1
ИВ ДАД,%	44,3±6,0	30,9±4,7	60,2±6,1	47,8 ±5,1
СИ САД	4,2±1,6	5,7±1,6	6,5±2,9	6,3±5,0

Примечание : * отмечены достоверные различия в сравниваемых группах до и после лечения, * $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Наиболее часто целевого уровня офисного АД (140/90 мм рт. ст.) достигли пациенты, получавшие равел- 66,7%, несколько реже пациенты, принимавшие лористу - 52,2% и фелодип - 47,6%.

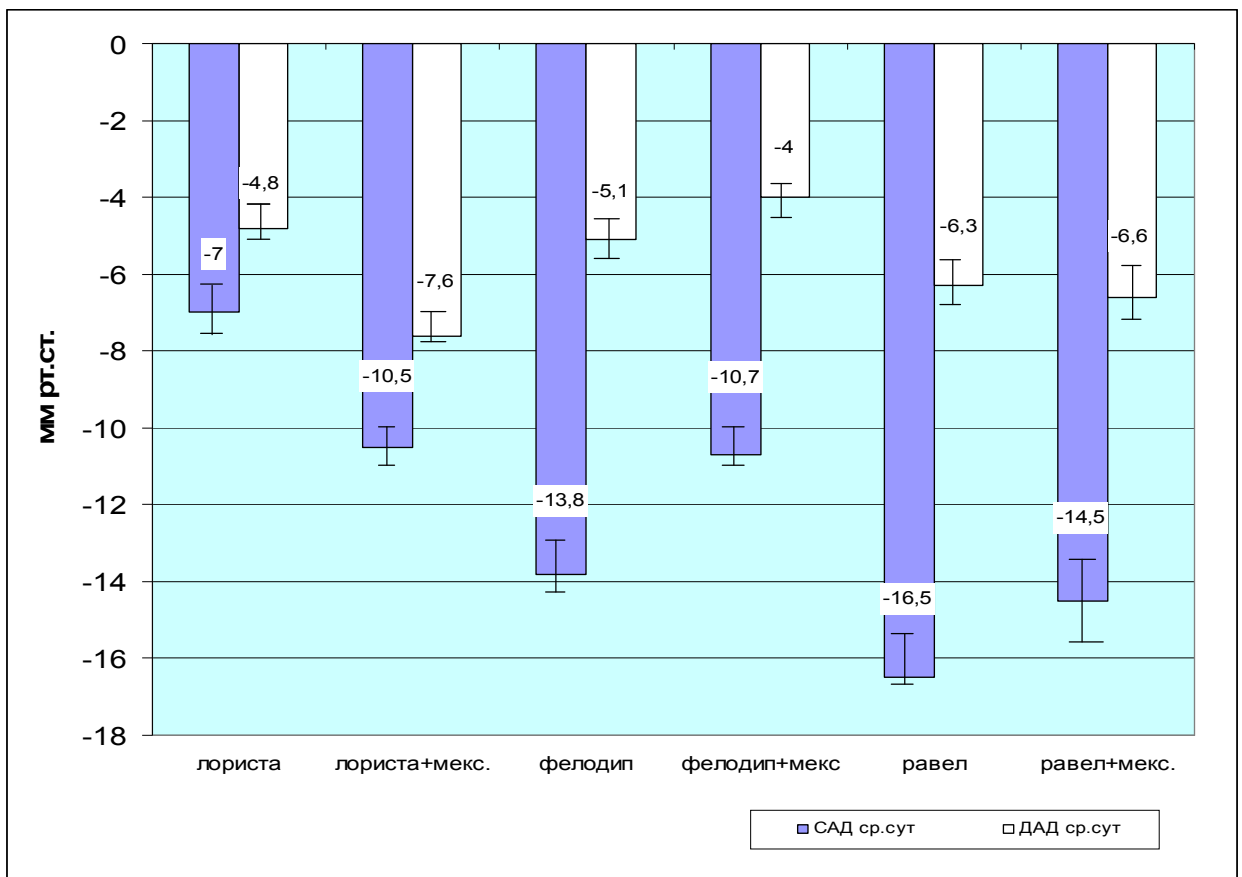


Рис. 2. Динамика снижения среднесуточных показателей САД и ДАД в группах лечения

2. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии с мексикором на биохимические показатели

Анализ биохимических показателей (табл. 4-6) – липидный и углеводный обмен, показатели пуринового обмена и азотовыделительная функция почек в процессе 8 недельной моно- и комбинированной терапии не выявил неблагоприятных изменений. У больных с комбинированной терапией «фелоди+мексикор» и «равел+мексикор» отмечена благоприятная тенденция к снижению содержания мочевой кислоты и креатинина крови.

Таблица 4

Биохимические показатели у больных при монотерапии равелом и в комбинации с мексикором.

Показатели	Равел +мексикор		Равел	
	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)
ОХ, ммоль/л	5,9±0,2	6,0±0,2	5,9 ±0,61	5,6±0,97
ТГ, ммоль/л	1,7±0,2	1,7±0,2	1,5±0,25	1,4±0,33
ХЛПВП, ммоль/л	1,6±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1
ХЛПНП, ммоль/л	3,7±0,2	3,8±0,2	3,65±0,3	3,5±0,3
КА	2,9±0,2	3,2±0,2	2,9±0,2	2,8±0,3
Глюкоза, ммоль/л	6,3±0,3	7,0±0,4	5,8±0,34	5,2 ±0,16
Моч.к-та, мкмоль/л	321,6±17,7	295,4±15,6	319,4±19,6	320,5±19,3
Креатинин, ммоль/л	92,8±3,5	90,7±3,7	96,2±4,88	96,0± 4,04

Таблица 5

Биохимические показатели у больных при монотерапии фелодипом и в комбинации с мексикором.

Показатели	Фелодип +мексикор		Фелодип	
	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)
ОХ, ммоль/л	5,6±0,3	6,1±0,2	5,7±0,54	6,4±0,51
ТГ, ммоль/л	1,7±0,2	1,9±0,2	1,75±0,32	1,74±0,32
ХЛПВП, ммоль/л	1,5±0,1	1,52±0,1	1,52±0,3	1,55±0,3
ХЛПНП, ммоль/л	3,4±0,3	3,9±0,2	4,05±0,3	4,1±0,4
КА	2,7±0,2	3,1±0,2	3,0±0,3	3,2±0,3
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,2	5,9±0,2	7,1±1,1	7,1±1,28
Моч.к-та, мкмоль/л	307,3±11,5	275,4±12,6	310,7±11,2	297,3±12,3
Креатинин, ммоль/л	95,1±2,7	91,3±2,2	100,7±9,13	91,8±4,45

Таблица 6

Биохимические показатели у больных при монотерапии лористой и в комбинации с мексикором.

Показатели	Лориста +мексикор		Лориста	
	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)
ОХ, ммоль/л	5,8±0,2	5,9±0,2	5,8±0,23	5,8±0,21
ТГ, ммоль/л	1,6±0,1	1,79±0,2	1,4±0,18	1,5±0,23
ХЛПВП, ммоль/л	1,5±0,05	1,4±0,05	1,4±0,1	1,4±0,1
ХЛПНП, ммоль/л	3,6±0,2	3,7±0,2	3,8±0,2	3,7±0,2
КА	2,8±0,1	3,1±0,1	2,9±0,1	2,9±0,1
Глюкоза, ммоль/л	7,9±0,7	7,4±0,5	6,0±1,09	6,1±0,42
Моч.к-та, мкмоль/л	328,0±10,1	338,5±15,3	325,0±11,2	326,5±13,4
Креатинин, ммоль/л	93,5±2,7	94,6±3,3	99,2±2,44	96,1±2,27

3. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии с мексикором на когнитивные функции

При исследовании когнитивных нарушений выявлены следующие результаты (табл.7-9, рис. 3.).

Улучшение когнитивных функций в наибольшей степени выявлено у пациентов, получавших «фелодип +мексикор»: с $22,4 \pm 0,7$ до $25,0 \pm 0,5$ баллов, $p < 0,01$ - тест MMSE, с $66,0 \pm 3,4$ до $56,5 \pm 3,0$ секунд, $p < 0,01$ (проба Шульте), $8,4 \pm 0,4$ до $9,5 \pm 0,2$ баллов при выполнении теста рисования часов. Величина прироста когнитивных функций в подгруппах с комбинированной терапией «антигипертензивный препарат+мексикор» представлено на рис.

Монотерапия фелодипом выявила достоверное улучшение когнитивных функций лишь по тесту MMSE.

Таблица 7

Динамика когнитивных нарушений и депрессии у больных при монотерапии фелодипом и в комбинации с мексикором.

Показатели	Фелодип +мексикор		Фелодип	
	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)
MMSE	$22,4 \pm 0,7$	$25,0 \pm 0,5^{**}$	$24,3 \pm 0,33$	$26,4 \pm 0,16^*$
Проба Шульте	$66,0 \pm 3,4$	$56,5 \pm 3,0^{**}$	$50,0 \pm 2,0$	$46,0 \pm 0,33$
ТРЧАс	$8,4 \pm 0,4$	$9,5 \pm 0,2^*$	$8,5 \pm 0,51$	$8,8 \pm 0,38$
Депрессия (опросник BDI)	$16,3 \pm 1,8$	$13,6 \pm 1,7$	$18,2 \pm 2,7$	$16,6 \pm 3,4$

Примечание : * отмечены достоверные различия в сравниваемых группах до и после лечения, * $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Таблица 8

Динамика когнитивных нарушений и депрессии у больных при монотерапии лористой и в комбинации с мексикором.

Показатели	Лориста +мексикор		Лориста	
	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)
MMSE	23,5±0,4	25,9±0,4**	22,8±1,0	25,0±1,0*
Проба Шульте	62,8±2,9	53,0±2,9*	53,6±2,47	50,6±2,26
ТРЧАс	8,7±0,3	9,7±0,2*	7,5±0,7	8,0±0,77
Депрессия (опросник BDI)	17,0±1,2	13,6±1,3**	13,4±1,1	11,5±1,1*

Примечание : * отмечены достоверные различия в сравниваемых группах до и после лечения, * $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Таблица 9

Динамика когнитивных нарушений и депрессии у больных при монотерапии равелом и в комбинации с мексикором.

Показатели	Равел +мексикор		Равел	
	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)	Исходные данные (M±m)	Через 8 недель терапии (M±m)
MMSE	23,1±0,6	25,2±0,5**	22,4±1,46	22,0±0,7
Проба Шульте	57,3±2,4	51,7 ±1,7	64,8±5,4	55,0±7,8
ТРЧАс	9,0±0,4	9,5±0,3	8,4±0,92	9,5±0,28
Депрессия (опросник BDI)	15,2±1,3	14,4±1,6	13,8±1,7	18,8±2,4

Примечание : * отмечены достоверные различия в сравниваемых группах до и после лечения, $p < 0,05$, ** - достоверные различия. $p < 0,01$

Уменьшение проявлений когнитивных нарушений выявлено у больных, получавших комбинированную терапию филодипа и лористы в сочетании с мексикором и по тесту Шульте.

Комбинация «лориста +мексикор» несколько уступала по эффективности влияния на когнитивные нарушения фелодипу, однако обладала наиболее выраженным влиянием среди всех групп изучаемых антигипертензивных препаратов на уровень депрессии.

Монотерапия равелом не привела к достоверному улучшению когнитивных функций, однако включение в терапию мексикора сопровождалась улучшением показателей когнитивного статуса по тесту MMSE с $23,1 \pm 0,6$ до $25,2 \pm 0,5$ – 9% баллов, ($p < 0,01$) и пробе Шульте – с $57,3 \pm 2,4$ до $51,7 \pm 1,7$ секунд – 10%, ($p < 0,01$), рис. 3 и 4.

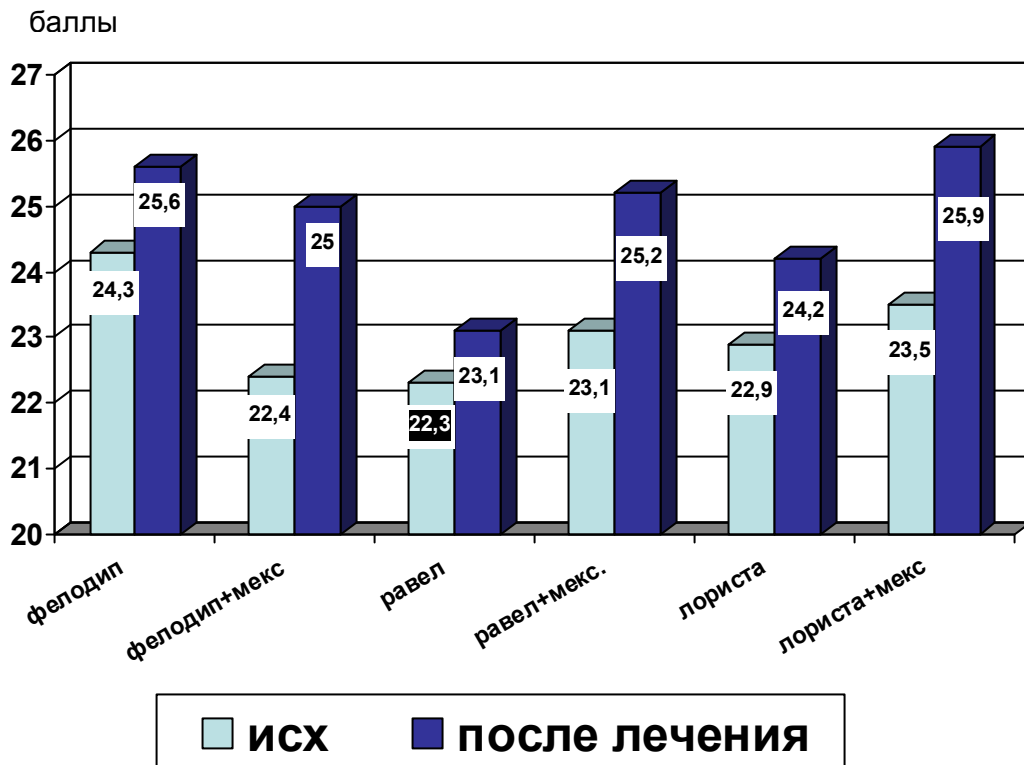


Рис. 3. Динамика когнитивных нарушений (тест MMSE) у больных при монотерапии артериальной гипертензии и в комбинации с мексикором

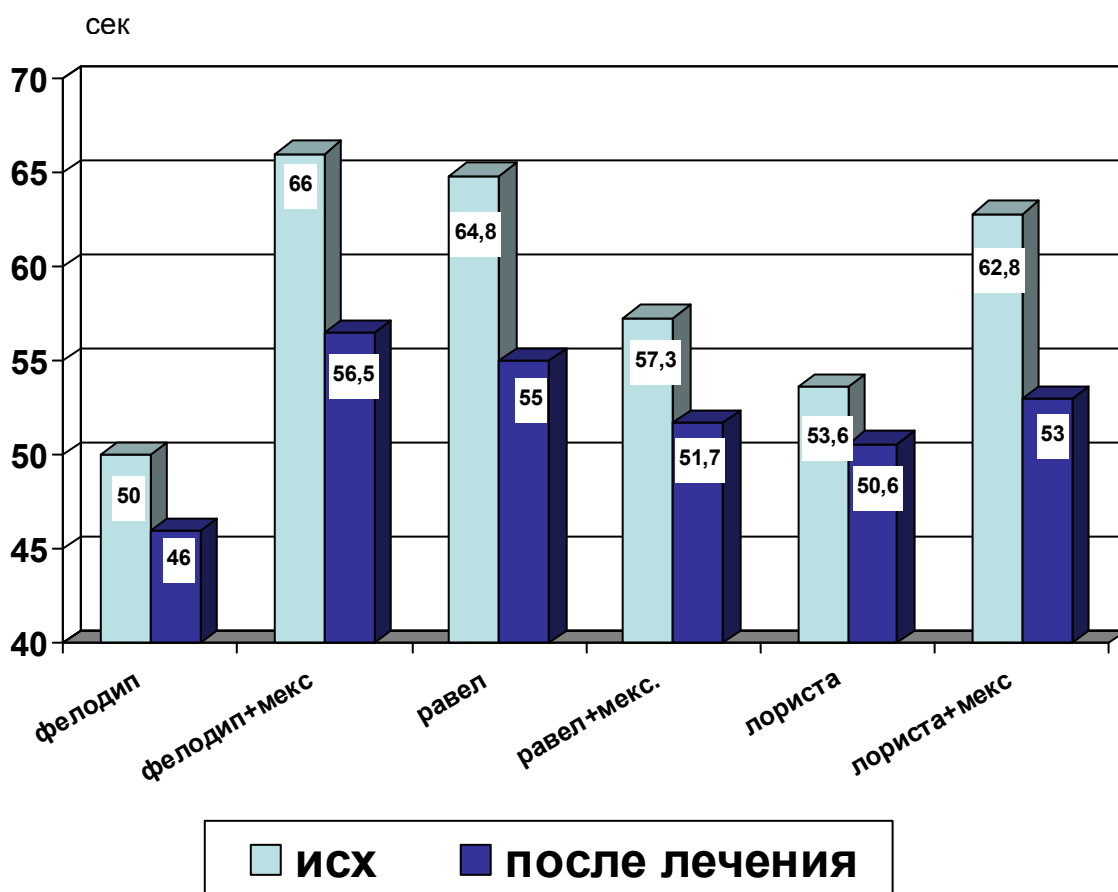


Рис. 4. Динамика когнитивных нарушений (проба Шульце) у больных при монотерапии артериальной гипертензии и в комбинации с мексикором.

Прирост баллов по тесту MMSE у больных, получавших фелодип составил $2,6 \pm 0,46$, лористу $2,4 \pm 0,37$ и равел $2,1 \pm 0,34$ представлен на рис.5.

Отдельно проанализированы результаты комбинированной терапии антигипертензивными препаратами и мексикором в зависимости от достижения целевых значений АД (табл.10)

При терапии равелом и лористой достоверное улучшение когнитивных функций были получены только при достижении целевых цифр АД, в группе фелодипа улучшение когнитивных функций произошло по рейтинговой шкале MMSE как у больных, которые достигли целевого значения АД - с $22,9 \pm 0,8$ до $25,9 \pm 0,7$ баллов ($p < 0,05$), так и не достигших целевого значения АД $21,0 \pm 0,9$ до $23,9 \pm 0,8$ баллов ($p < 0,05$).

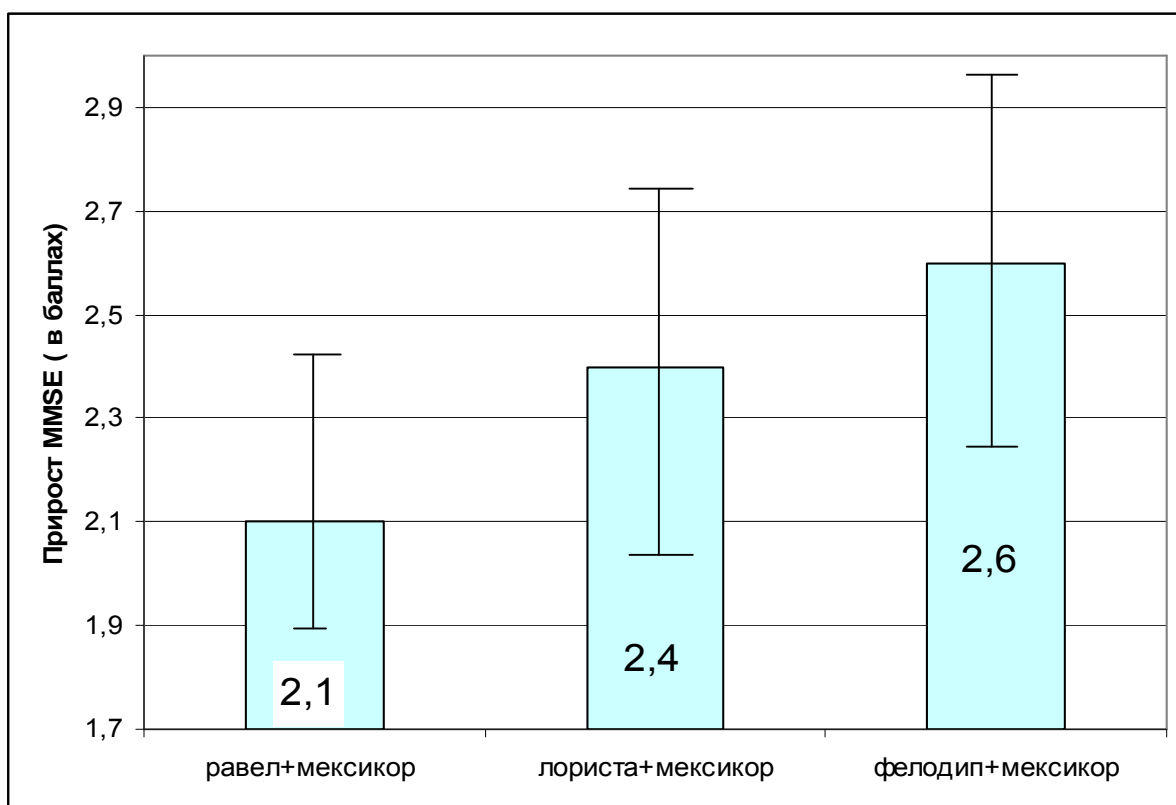


Рис. 5. Величина прироста ($M \pm m$) по тесту MMSE (в баллах) у больных с когнитивными нарушениями при комбинированной терапии равелом, фелодипом и лористой в сочетании с мексикором.

У больных не достигших целевого уровня снижения АД, улучшение когнитивных функций было достоверно лучше в подгруппе фелодипа, чем у больных, получавших лечение лористой и равелом в сочетании с мексикором (рис. 6).

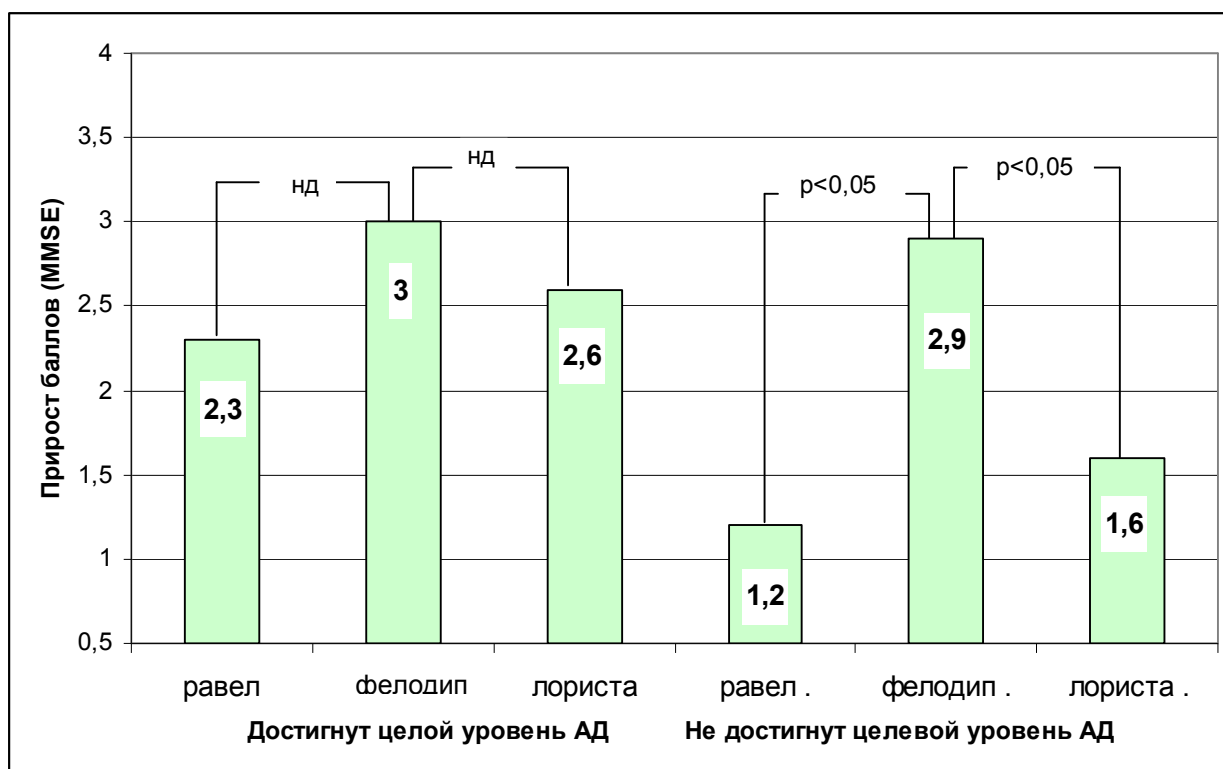


Рис. 6. Динамика когнитивных нарушений у больных с комбинированной терапией равелом, лористой и фелодипом в сочетании с мексикором с различной эффективностью антигипертензивной терапии.

По тесту рисования часов достоверные результаты не получены ни в одном из исследований.

Оценка безопасности препарата и побочные эффекты.

Анализ результатов клинических исследований позволяет заключить, что у больных артериальной гипертензией пожилого возраста, страдающих когнитивными расстройствами мексикор не оказал негативного влияния на субъективный статус, общеклинические лабораторные исследований и у преобладающего большинства больных не вызывал серьезных нарушений со стороны органов и систем.

У 2 пациентов отмечены сердцебиения и у 1 больного развилась аллергическая реакция (крапивница), что потребовало отмены препарата.

Таблица 10

Динамика когнитивных нарушений 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 циф- ры АД не дос- тигнуты	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
Тест рисо- вания часов	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 : * отмечены достоверные различия показателей в подгруппах до и после лечения, * p< 0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты наших исследований подтверждают тот факт, что когнитивные нарушения являются сегодня частично курабельным состоянием. Учитывая значительную распространенность АГ в пожилом возрасте, часто сопутствующие данной патологии когнитивные нарушения 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 артериальной гипертензией пожилого возраста мексикора уменьшает выраженность когнитивных нарушений и, по-видимому, может быть полезным для их профилактики.

ВЫВОДЫ

1. Применение мексикора (300 мг/сут) в течение 8 недель у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией I-II степени с когнитивными нарушениями в сочетании с мочегонными препаратами, антагонистами кальция и блокаторами рецепторов к ангиотензину II привело к достоверному снижению основных показателей СМАД и улучшению мнестико-интеллектуальных функций.
2. Наиболее выраженные изменения показателей СМАД выявлены при комбинированной терапии «равел+мексикор» с $150,2 \pm 2,0$ до $135,7 \pm 4,4$ мм рт. ст., $p < 0,01$ и несколько меньше при других комбинациях.
3. Наиболее часто целевого уровня офисного АД (140/90 мм рт. ст.) достигли пациенты, получавшие равел - 66,7%, несколько реже пациенты, принимавшие лористу - 52,2% и фелодип - 47,6%.
4. Монотерапия АГ равелом, лористой и фелодипом привела к значимому улучшению показателей СМАД, однако в плане влияния на когнитивные функции уступала комбинированной антигипертензивной терапии этими препаратами с мексикором

5. Улучшение когнитивных функций в наибольшей степени выявлено у пациентов, получавших «фелодип +мексикор»: с $22,4 \pm 0,7$ до $25,0 \pm 0,5$ баллов, $p < 0,01$ (тест MMSE), с $66,0 \pm 3,4$ до $56,5 \pm 3,0$ секунд, $p < 0,01$ (проба Шульте), с $8,4 \pm 0,4$ до $9,5 \pm 0,2$ баллов, $p < 0,05$ (при выполнении теста рисования часов)
6. Прирост баллов по тесту MMSE, наиболее четко отражающего когнитивные нарушения, у больных, получавших фелодип составил $2,6 \pm 0,46$, лористу $2,4 \pm 0,37$ и равел $2,1 \pm 0,34$.
7. При терапии равелом и лористой достоверное улучшение когнитивных функций были получены только при достижении целевого уровня АД, в группе фелодипа значимое улучшение когнитивных функций произошло по рейтинговой шкале MMSE как у больных, которые достигли целевого значения АД - с $22,9 \pm 0,8$ до $25,9 \pm 0,7$ баллов ($p < 0,05$), так и не достигших целевого значения АД $21,0 \pm 0,9$ до $23,9 \pm 0,8$ баллов ($p < 0,05$).
8. Комбинированная антигипертензивная терапия с мексикором была метаболически нейтральной и не приводила к неблагоприятным сдвигам в липидном и углеводном обменах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Мексикор следует принимать больным АГ в сочетании с когнитивными нарушениями в составе антигипертензивной терапии минимум в течение 2 месяцев в дозе 300 мг/сутки, при этом необходимо стремиться к достижению целевого уровня АД (140/90 мм рт.ст), что позволяет наиболее эффективно уменьшать когнитивный дефицит.

Ответственный исполнитель:

Зав. кафедрой поликлинической терапии ГОУ ВПО
Воронежской государственной медицинской
академии им. Н.Н.Бурденко
д.м.н., профессор

А.П.Бабкин

Подпись профессора А.П.Бабкина

Удостоверяю

Начальник управления кадров
ВГМА им. Н. Н. Бурденко

С. И. Скорынин

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертензия артериального давления,
- ДАД ср - средние суточные величины диастолического
- ДАДд - средняя величина диастолического АД в дневное время
- ДАДн - средняя величина диастолического АД в ночное время
- И АПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- ИВ ДАД - индекс времени диастолического АД
- ИВ САД - индекс времени систолического АД
- КА- коэффициент атерогенности
- КН - когнитивные нарушения
- ОХ - общий холестерин
- САД ср. - средние суточные величины систолического артериального давления,
- САДд - средняя величина систолического АД в дневное время
- САДн - средняя величина систолического АД в ночное время
- СИ САД - суточный индекс систолического артериального давления
- СМАД- суточное мониторирование артериального давления
- ТГ- триглицериды
- ТРЧАС- тест рисования часов
- УКН - умеренных когнитивных нарушений
- ХЛПВП- холестерин липопротеидов высокой плотности
- ХЛПНП- холестерин липопротеидов низкой плотности
- MMSE - Mini-mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса)

ЛИТЕРАТУРА

1. Остроумова О.Д, Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз. РМЖ 2002;10(1):7–10.
2. Abrams W.B, Beer M.N, Berkow R. The Merc Manual of Geriatrics. (ed.). – NJ, USA. 1995; 494–513
3. Michael S. Mega, M.D, PhD. Differential Diagnosis of Dementia: Clinical Examinations and Laboratory Assessment. Clin Cornerstone 2002;4(6):53–65.
4. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал 2006; приложение № 1: 4-12
5. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. Consilium medicum 2004; 2: 149-153 .
6. Назинян А.Г. Сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера. Функциональная диагностика 2006; 3: 64-68.
7. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте. Журн. неврол. и психиатр 2006; 2: 58-62.
8. Graham J.E., Rockwood K., Beattie E.L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. Lancet 1997; 349:1793–1796.

9. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал 2006; 11: 27–32.
10. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S., et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347(9009):1130–1131.
11. 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.
12. 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.
13. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H., et al. The association between mid-life blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu–Asia Aging Study. *JAMA* 1995;274(23):1846–51.
14. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J. Psych. Res.* 1975; 12: 189-198.
15. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей и научных работников. М; 2004.
16. Tzourio C., Dufouil C., Ducimetiere P., Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Group *Neurology* 1999; 53: 1948-1952.

17. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack . Lancet 2001; 358: 1033-1041.
18. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998; 352: 1347-1351.
19. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М:Медицина; 2006.
20. Trenkwalder P. The Study on COgnition and Prog nosis in the Elderly (SCOPE) – recent analyses. J Hypertens Suppl. 2006; 24 (1): 107–14.
21. Парфенов В.А., Старчина Ю.А., Яхно Н.Н. Эпросартан (теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений. Неврол. журн. 2007; 1: 46–51.
22. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B, McDonald R, Perry HM, Schnaper HW, Schoenberger JA, Smith WM, Vogt TM. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. Am J Cardiol. 1985 Dec 1;56(15):913-20.
23. Захаров В.В. Применение танакана в нейроге риатрической практике. Неврол. журн. 1997; 5: 42–9.
24. Small G.W. What we need to know about age related memory loss // Brit. Med. J. 2002. Vol. 324. P. 1502–1505.

25. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Иваненко Л.Н. Эффективность терапии Мексикором у пациентов с гипертонической болезнью. Журнал Terra medica nova 2008; 3:23-27.
26. Михин В.П., Болдина Н.В., Чернятина М.А., Ласков В.Б., Сидорова С.А. Эффективность кардиоцитопротектора Мексикор в составе комплексной терапии больных с острой церебральной дисциркуляцией на фоне артериальной гипертонии. Журнал Ангиология и сосудистая хирургия 2008; 4: 43-48.
27. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician . J. Psych. Res. 1975; 12: 189-198.
28. Кобалава Ж.Д. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, В.Н.Хирманов; под ред. В.С.Моисеева, Р.С.Карпова. М., 2004
29. Beck A.T. Inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry 1961; 4: 561-571.
30. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2007; 28: 1462-1536.
31. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М.: 2006.

32. Сервилла Д.А., Принс М., Лавстоун С. и др. Долгосрочные предикторы результатов оценки когнитивных функций в когорте пожилых лиц, страдающих артериальной гипертензией. *Обзоры клинической кардиологии.* 2005; 2: 2–12.
33. Сиренко Ю.Н., Радченко Г.Д., Шараевский О.А. и др. Прогрессирование поражения мозга у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии. *Укр. кардіол. журн.* 2007; 5: 81-90.
34. Гогин Е.Е., Шмырев В.И. Осложнения гипертонической болезни: дисциркуляторная энцефалопатия, инсульты. *Терапевтический архив* 1997; 4: 5-10.
35. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Иваненко Л.Н. Эффективность терапии Мексикором у пациентов с гипертонической болезнью. *Журнал Terra medica nova* 2008;3: 23-27.
36. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Забелина И.В. Применение препарата Мексикор у больных с артериальной гипертензией. *Журнал Terra medica nova* 2008; 1: 33-37.
37. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте. *Неврологич. журн.* 2004; 1: 4–8.
38. Янакаева Т.А. Эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии и болезни Паркинсона. Автореферат дисс. канд.мед.наук. М: 1999.