

Комплексная оценка эффективности комбинированной терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертонии

Е.В. Чернышков³, Г.Д. Кобзева², Г.Ю. Шилина², С.В. Поветкин³, В.Б. Ласков³, В.В. Серяков¹

¹Главное медицинское управление УД Президента РФ, ²ФГУ «Санаторий «Марьино», ³Курский государственный медицинский университет

Цель исследования – проведение комплексного сравнения фармакодинамической эффективности различных схем комбинированного гипотензивного и ноотропного лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертонии. В открытое рандомизированное исследование в параллельных группах было включено 102 больных с дисциркуляторной энцефалопатией 1–2-й стадии на фоне артериальной гипертонии 1–2-й степени, которые были разделены на четыре группы в зависимости от варианта фармакотерапии. Антигипертензивная эффективность комбинации лизиноприла и бисопролола у обследованных больных была сопоставима с выраженностью гипотензивного действия теветена плюс. Использование в комплексной фармакотерапии больных дисциркуляторной энцефалопатией кавинтона форте, пикамилаона приводило к достоверному уменьшению когнитивного дефицита. Ноотропная активность теветена плюс была менее выражена по сравнению с кавинтоном форте и пикамилоном. Наибольший фармакодинамический эффект в отношении увеличения скорости сенсомоторных реакций, объема активного внимания, улучшения непосредственного и отсроченного воспроизведения слов был характерен для кавинтона форте по сравнению с пикамилоном и теветеном плюс.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, артериальная гипертония, когнитивные расстройства.

The aim of the present study was to make a complex comparison of pharmacodynamic effectiveness of various schemes for combined hypotensive and nootropic treatment in patients with discirculatory encephalopathy accompanied by arterial hypertension.

102 patients having discirculatory encephalopathy of stages 1–2 accompanied by arterial hypertension of stages 1–2 were included into this randomized open study and were distributed into two parallel groups depending on pharmacotherapy variant. Antihypertensive effectiveness of combination Lizinopril and Bisoprolol in the examined patients was comparable with hypotensive effect of Teveten-plus. Preparations Cavinton-forte and Picamilon prescribed in the complex treatment for patients with discirculatory encephalopathy reliably reduced cognitive deficit. Nootropic activity of Teveten-plus was less marked comparing to Cavinton-forte and Picamilon. The largest pharmacodynamic effect manifested by increasing velocity of sensomotor reactions, increased volume of active attention and by improved immediate and delayed verbal reproduction was more typical for Cavinton-forte if to compare with Picamilon and Teveten-plus.

Key words: discirculatory encephalopathy, arterial hypertension, cognitive disorders.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) относится к самым распространенным сосудистым заболеваниям головного мозга [1, 5, 8, 9, 11]. При этом важнейшим предиктором ее развития является артериальная гипертония (АГ). При длительно текущей неконтролируемой АГ наиболее уязвимыми оказываются сосуды резисторного русла, определяющие состояние регионально-сосудистого сопротивления – артериолы и артерии мелкого калибра, которые претерпевают выраженные морфологические изменения и приводят к хронической ишемии вещества головного мозга [8, 14]. Отображением этого процесса служит развитие распространенного лейкоареаза в головном мозге, который патоморфологически представляет собой зону демиелинизации, глиоза и расширения периваскулярного пространства [11], что клинически проявляется полиморфной симптоматикой [2, 5].

Лечение ДЭП предусматривает комплексный подход с обязательным включением мероприятий, направленных на предупреждение дальнейшего поражения сосудов и вещества головного мозга, улучшение и, по возможности, долгосрочную стабилизацию когнитивных функций, а также коррекцию других клинических проявлений заболевания [8, 10]. В литературе представлено большое количество сведений о фармакологической эффективности различных препаратов, применяемых при ДЭП, однако лечение должно быть комплексным и

включать несколько групп лекарственных средств с разными точками приложения на то или иное звено патогенеза заболевания [16].

Целью исследования было проведение комплексного сравнения фармакодинамической эффективности различных схем комбинированного гипотензивного и ноотропного лечения больных с ДЭП на фоне АГ.

Материалы и методы

В открытое рандомизированное исследование в параллельных группах было включено 102 больных с ДЭП 1–2-й стадии на фоне АГ 1–2-й степени. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте 45–70 лет; наличие клинически и инструментально верифицированной ДЭП 1–2-й стадии на фоне АГ 1–2-й степени; наличие легких и умеренных когнитивных нарушений [10, 11]. Критерии исключения: наличие инсульта, инфаркта миокарда, черепно-мозговых травм в анамнезе; врожденная и/или приобретенная метаболическая, токсическая энцефалопатия; опухоли головного мозга; эпилепсия и психические заболевания; сахарный диабет; хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса (ФК); злоупотребление алкоголем; сопутствующая патология, требующая постоянной медикаментозной терапии.

Рандомизация больных по группам осуществлялась с помощью стратификационных критериев: пол, возраст,

степень АГ и стадия ДЭП. 1-ю группу составили 29 человек, получавших препарат кавинтон форте по 10 мг 3 раза в день, 2-ю группу – 27 человек, получавших препарат пикамилон по 50 мг 3 раза в день. Пациенты 1-й и 2-й групп получали комбинированную гипотензивную терапию лизиноприлом в дозе 10–40 мг в сутки и бисопрололом 2,5–5 мг в сутки. В 3-ю группу вошли 20 человек, получавших препарат теветен плюс (600 мг эпросартана и 12,5 мг гидрохлортиазида) по 1 таблетке в сутки. Отсутствие ноотропных препаратов в схеме фармакотерапии пациентов 3-й группы обусловлено данными о наличии собственной ноотропной активности у эпросартана [17, 18]. В 4-ю (контрольную) группу вошли 26 пациентов, получавших только рутинную поликлиническую гипотензивную терапию.

В рамках клинического обследования проводили сбор анамнеза и изучение неврологического статуса по общепринятой методике. Выраженность жалоб оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Для исследования когнитивной сферы применялись: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) [12, 19]; тест рисования часов [13]; тест заучивания 10 слов А.Р. Лурия [3]; тест Мюнстерберга; батарея лобной дисфункции (БЛД) в модификации В. Dubois [15]. С учетом распространенности при ДЭП депрессии, негативно влияющей на эффективность когнитивной деятельности, обследование дополнялось скрининговым тестом для исключения депрессивных расстройств, рекомендованным специальной комиссией по изучению профилактической помощи США (US Preventive Services Task Force) [20].

Антигипертензивная эффективность терапии оценивалась по казуальному артериальному давлению (АД), целевым уровнем которого являлась величина менее 140/90 мм рт. ст. Морфофункциональные параметры сердечно-сосудистой системы оценивали с помощью доплерэхокардиографии и дуплексного сканирования сонных артерий.

Все исследования у больных обследуемых групп проводили в начале и в конце курса трехмесячной терапии.

Оценку достоверности различий исследуемых параметров в выделенных группах проводили методами параметрической и непараметрической статистики (в зависимости от типа распределения показателей). Достоверными считали различия при уровне двустороннего $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В конце курсового лечения было зарегистрировано достоверное ($p < 0,01$) снижение систолического АД в 1-й группе в среднем на $15,9 \pm 4,3\%$, во 2-й – на $15,6 \pm 3,7\%$, в 3-й – на $18,0 \pm 4,8\%$, в 4-й – на $15,9 \pm 4,1\%$. Снижение диастолического АД было достоверным ($p < 0,01$) и составило в 1-й группе $13,1 \pm 4,4\%$, во 2-й – $12,5 \pm 3,8\%$, в 3-й – $12,2 \pm 8,8\%$, в 4-й – $10,1 \pm 5,9\%$. Значимых межгрупповых отличий гипотензивного действия различных схем фармакотерапии не обнаружено ($p > 0,05$).

Лечение сопровождалось достижением целевых цифр АД у 100% больных 1, 2, 4-й групп и у 95% пациентов 3-й группы. У одной пациентки 3-й группы гипотензивный эффект был неполным.

При анализе морфофункциональных показателей левого желудочка в 1, 2 и 3-й группах отмечалось досто-

верное ($p < 0,05$) уменьшение толщины стенок и массы миокарда левого желудочка. В 4-й группе этот эффект был минимальным и выражался в уменьшении конечно-систолического размера и объема левого желудочка. Межгрупповых различий в степени влияния на диастолическую функцию не отмечено ($p > 0,05$).

В результате проведенного лечения в 1-й группе достоверно ($p < 0,01$) уменьшились значения систолической и диастолической скоростей кровотока в сонных артериях (соответственно V_{ps} в среднем на 11,2%, V_{ed} – на 7,6%). Среди пациентов 2-й группы наблюдалось значимое ($p < 0,01$) уменьшение значений V_{ps} (на 9,7%) и V_{ed} (на 3%), причем снижение V_{ps} было более выраженным, чем V_{ed} , что отразилось в достоверном ($p < 0,05$) уменьшении индекса сопротивления (RI) на 8,1%. В 3-й группе в результате лечения уменьшение значения V_{ps} произошло на 13,4%, V_{ed} – на 9,2% ($p < 0,01$). Проведенное лечение в 4-й группе привело к достоверному ($p < 0,01$) уменьшению показателя V_{ps} (на 11,4%). Отмечалось достоверно большее ($p < 0,01$) влияние лечения в 4-й группе на показатель V_{ed} (уменьшение на 36,3%) и как следствие значимое изменение RI (на 27,4%). Межгрупповые отличия в степени влияния проводимой терапии на толщину комплекса интима-медиа не достигали статистической значимости ($p < 0,05$).

Таким образом, в результате лечения во всех группах отмечалось уменьшение V_{ps} и V_{ed} , что отражало системный гипотензивный эффект проведенной фармакотерапии. Уменьшение значения V_{ed} было максимальным в 4-й группе.

В результате проведенного лечения среди больных 1-й группы достоверно ($p < 0,01$) изменилась оценка жалоб по ВАШ на головокружение в среднем на 44%, головную боль – на 62%, раздражительность – на 62%, шум в ушах – на 52%, чувства усталости – на 79%, при этом общая оценка самочувствия повысилась в среднем на 65%. Среди пациентов 2-й группы положительная динамика после лечения ($p < 0,01$) отмечалась в отношении головокружения (увеличение оценки по ВАШ в среднем на 30%), головной боли (соответственно на 77%), раздражительности (54%), шума в ушах (37%), чувства усталости (37%). Общая оценка самочувствия повысилась в среднем на 42%. Проведенное лечение в 3-й и 4-й группах оказало достоверное ($p < 0,05$) положительное влияние только на выраженность усталости (41 и 20% соответственно для 3-й и 4-й групп) и общую оценку самочувствия (соответственно 13 и 33%).

Таким образом, в результате проведенного лечения во всех группах наблюдалось уменьшение жалоб на ощущение общей усталости, улучшилась общая оценка самочувствия. В дополнение к этому в 1-й и 2-й группах уменьшились жалобы на головокружение, головную боль, раздражительность и шум в ушах.

При анализе когнитивных функций по выполнению теста Мюнстерберга в 1, 2 и 3-й группах отмечалось достоверное увеличение количества найденных слов в среднем на 33,1, 22,8 и 14,2% соответственно ($p < 0,05$). При этом степень влияния проведенного лечения в 1-й и 2-й группах была сопоставимой и достоверно выше ($p < 0,01$), чем в 3-й группе. Значимых отличий в выполнении теста до и после лечения в 4-й группе не обнаружено ($p < 0,05$).

Достоверное увеличение количества воспроизводимых (в среднем на $10,9 \pm 1,3\%$) слов в тесте заучива-

ния 10 слов А.Р. Лурия наблюдалось только в 1-й группе ($p < 0,01$).

После лечения в 1-й и 2-й группах пациенты стали значимо лучше выполнять тест рисования часов ($p < 0,01$). В 3-й и 4-й группах значимого улучшения не обнаружено ($p < 0,05$).

При исследовании когнитивных функций по КШОПС обнаружено достоверное увеличение оценки по шкале с 26,2 до 27,8 балла в 1-й группе, с 26,4 до 27,4 балла во 2-й группе и с 27 до 27,5 балла в 3-й группе ($p < 0,05$). При этом в 3-й группе увеличение оценки по КШОПС происходило в меньшей степени, чем в 1-й ($p < 0,01$).

При выполнении БЛД достоверно лучшие результаты в конце курса лечения продемонстрировали пациенты 1-й и 2-й групп ($p < 0,01$), при этом эффект был одинаковым в обеих группах. Улучшения выполнения теста в 3-й и 4-й группах не обнаружено ($p < 0,05$).

Таким образом, максимальное положительное влияние на когнитивный дефицит оказало лечение, проведенное в 1-й группе, несколько меньше – во 2-й, еще меньшее – в 3-й. Уменьшения когнитивных расстройств в результате лечения в 4-й группе не наблюдалось. В ранее проведенных исследованиях [4, 6, 7, 17, 18] оценивалась ноотропная активность преимущественно изолированного применения кавинтона форте, пикамилона. Полученные в нашей работе данные позволяют оценить фармакодинамические эффекты препаратов в сравнительном аспекте друг с другом, а также сопоставить их с результатами применения теветенаплюс как альтернативы комбинированной гипотензивной и цереброактивной терапии больных ДЭП на фоне АГ.

Выводы

1. Антигипертензивная эффективность комбинации лизиноприла и бисопролола у больных с 1–2-й степенью АГ и ДЭП была сопоставима с выраженностью гипотензивного действия теветена плюс. Все схемы гипотензивной терапии обуславливали положительную динамику морфофункциональных показателей левого желудочка, параметров кровотока в сонных артериях.

2. Использование в комплексной фармакотерапии больных ДЭП кавинтона форте, пикамилона приводила к достоверному уменьшению когнитивного дефицита. В исследовании получены данные о наличии у теветена плюс ноотропной активности, которая была менее выражена по сравнению с таковой первых двух препаратов.

3. Наибольший фармакодинамический эффект в отношении увеличения скорости сенсомоторных реакций, объема активного внимания, улучшения непосредственного и отсроченного воспроизведения слов был характе-

рен для кавинтона форте по сравнению с пикамилоном и теветеном плюс.

Литература

1. Артемьев Д.В., Захаров В.В., Левин О.С. и соавт. *Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте*. – М: Servier, 2005. – 48 с.
2. Левин О.С. // *CONSILIUM MEDICUM*. – 2006. – Т. 8, № 8. – С. 65–66.
3. Лурия А.Р. *Основы нейропсихологии*. – М: Academia, 2003. – 384 с.
4. Островский А.Б. // *Гедон Рихтер в СНГ*. – 2002. – № 4. – С. 36–37.
5. Парфенов В.А. // *Клиницист* – 2008. – № 1. – С. 38–44.
6. Роль ингибиторов натриевых каналов в нейропротекции: действие кавинтона // *Качественная клиническая практика*. – 2002. – № 4. – С. 118–24.
7. Сулина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. и др. // *Русский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 10, № 25. – С. 1170–1174.
8. Табеева Г.Р. // *Справочник поликлинического врача*. – 2007. – № 10. – С. 50–52.
9. Чуканова Е.И. // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – № 5. – С. 6–28.
10. Яхно Н.Н., Захаров В.В. // *Русский медицинский журнал*. – 2005. – № 12. – С. 1–7.
11. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. // *Неврологический журнал*. – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 10–19.
12. Boroson S., Scanlan J.M., Watanabe J.T., Lessig M.J. // *Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – № 53 (5). – С. 871–874.
13. Cosentino S., Jefferson A., Chute D.L., Kaplan E., Libon D.J. // *Cogn Behav Neurol.* – 2004. – № 17 (2). – P. 74–84.
14. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2004. – № 77. – P. 253–261.
15. Dubois B., Slichevsky A., Llitvan I., Pillon B. // *Neurology*. – 2000. – № 55. – P. 1621–1626.
16. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. // *Stroke*. – 2004. – № 35. – P. 1010–1017.
17. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., Derosa G. et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 2003. – № 17 (11). – P. 781–785.
18. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., Lazzari P. et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 2006. – № 20 (3). – P. 177–185.
19. Folstein M.F., Folstein S.E., McHigh P.R. // *J. Psychiat Res.* – 1975. – № 12. – P. 189–198.
20. Pignone M.P., Gaynes B.M., Rushton J.L. et al. // *Ann Intern Med.* – 2002. – № 136 (10). – P. 765–776.