

Shmanko O. V. Ефективність фіксованих комбінацій лізиноприлу з мельдонієм та еналаприлу з нітрендипіном у хворих на артеріальну гіпертензію з когнітивними розладами = The effectiveness of the fixed drug combinations of lisinopril with meldonium and of enalapril with nitrendipine in arterial hypertension patients with cognitive impairment. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(10):327-339. ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.34077>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%2810%29%3A327-339>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/670816>
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.
Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.
The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).
© The Author (s) 2015;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 25.09.2015. Revised 25.10.2015. Accepted: 31.10.2015.

УДК 616.12- 008.331.1-06:616.89-008.46-085.214.32/.225.2

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФІКСОВАНИХ КОМБІНАЦІЙ ЛІЗИНОПРИЛУ З МЕЛЬДОНІЄМ ТА ЕНАЛАПРИЛУ З НІТРЕНДИПІНОМ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З КОГНІТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ THE EFFECTIVENESS OF THE FIXED DRUG COMBINATIONS OF LISINOPRIL WITH MELDONIUM AND OF ENALAPRIL WITH NITRENDIPINE IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT

**О. В. Шманько
O. V. Shmanko**

**ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України"
Тернопіль, Україна
Ternopil State Medical University
Ternopil, Ukraine**

Summary

The results of the comparative assessment of the effects of fixed drug combinations of lisinopril with meldonium and of enalapril with nitrendipine on cognitive disorders in patients with arterial hypertension are presented. It was found that the use of fixed drug combinations of lisinopril with meldonium and

of enalapril with nitrendipine in hypertensive patients with cognitive impairment could be considered as having cerebro-protective effect, based on neuropsychological examination (MMSE, MOCA), on evaluation of the quality of life (SF-12) and on patients' own subjective state reports, which gives us an indication to use fixed drug combination of enalapril with nitrendipine for moderate cognitive impairment, longer duration of disease and higher degree of arterial hypertension, and fixed drug combination of lisinopril with meldonium for mild cognitive impairment in patients with arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, cognitive impairment, lisinopril, meldonium, enalapril, nitrendipine.

Резюме

Представлені результати ефективності фіксованих комбінацій лізиноприлу з мельдонієм та еналаприлу з нітрєндипіном у хворих на артеріальну гіпертензію з когнітивними розладами. Встановлено, що фіксовані комбінації лізиноприлу з мельдонієм та еналаприлу з нітрєндипіном за нейропсихологічними тестами (MMSE, MOCA), оцінкою якості життя (SF- 12), суб'єктивним станом хворих на артеріальну гіпертензію можна розцінювати як засоби, що мають церебропротективний ефект, що дозволяє застосовувати еналаприл з нітрєндипіном при помірних когнітивних розладах, більшій тривалості і вищому ступені артеріальної гіпертензії, а лізиноприл з мельдонієм при легких когнітивних порушеннях у хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, когнітивні розлади, лізиноприл, мельдоній, еналаприл, нітрєндипін.

Вступ

За прогнозами ООН, у 2025 році чисельність людей старших 60 років перевищить 600 мільйонів, що становитиме понад 15 % усього населення планети. У свою чергу, збільшенням частки людей літнього і старечого віку у популяції, призводить до зростання поширеності когнітивних порушень. У переважній більшості випадків когнітивні розлади судинного генезу розвиваються на тлі артеріальної гіпертензії (АГ) і системного атеросклерозу із залученням як церебральних, так і коронарних, периферичних судин [10]. В останні роки все більший інтерес викликає проблема ранніх проявів ураження головного мозку як органу-мішені при АГ, оскільки на сьогодні відомо, що таке ураження може проявлятися не тільки інсультами, але й порушеннями когнітивних функцій – пам'яті, мислення, уваги, праксису, гнозису. Це сприяє суттєвому підвищенню ризику розвитку деменції, частота якої досягає 10-15% в рік, а за п'ятирічний період спостереження у 70% пацієнтів помірні когнітивні розлади трансформуються у судинну деменцію [6, 21, 24].

Тому одним з актуальних напрямків сучасної кардіоневрології є вивчення стану когнітивних функцій та можливостей корекції їх порушень при серцево-судинних захворюваннях, особливо АГ [16, 17]. Встановлено, що ефективність лікування когнітивної дисфункції судинного генезу вища у переддементний період, тобто на стадії легких та помірних когнітивних порушень. Тому саме хворі з додементними когнітивними порушеннями є об'єктом перспективного терапевтичного втручання [7, 15, 18].

У зв'язку з цим великий інтерес викликає вплив препаратів, що призначаються з метою лікування кардіальної патології, такої як АГ, системний атеросклероз, порушення серцевого ритму і провідності, на

когнітивну сферу. При цьому не завжди спостерігаються сприятливі терапевтичні кореляції. Так, неадекватна антигіпертензивна терапія нерідко є причиною розвитку гіпоперфузії головного мозку та сприяє прогресуванню когнітивної дисфункції [14].

Тому особливої актуальності набувають питання раціонального вибору антигіпертензивної терапії з врахуванням впливу препаратів на стан когнітивних функцій. Це пов'язано з тим, що на сьогодні існують неоднозначні і суперечливі дані щодо впливу антигіпертензивних засобів на когнітивні функції

У зв'язку з чим, метою нашого дослідження було вивчення впливу двох фіксованих комбінацій лізиноприлу з мельдонієм та еналаприлу з нітрендипіном, які мають різні фармакологічні властивості, на стан когнітивних функцій у хворих на АГ.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження увійшло 45 пацієнтів на АГ: 18 (40 %) – II ступеню та 27 (60 %) – III ступеню. Вік обстежених становив у середньому ($54,4 \pm 1,5$) року. У дослідження не включали хворих, що перенесли інсульт менше ніж 6 місяців тому, черепно-мозкову травму, з тяжкими порушеннями функції нирок та печінки, ХСН ІІБ та III стадії, з наявними спадковими захворюваннями, що мають клінічну картину інтелектуального порушення чи надмірно вживали лікарські засоби, які можуть провокувати когнітивні розлади (КР). Критерієм включення пацієнтів у дослідження була наявність у них КР легкого та помірного ступеня. Для визначення наявності та ступеня КР всім хворим на АГ проводили розширене нейропсихологічне обстеження з якісною та кількісною оцінкою отриманих результатів. Застосовували наступні методи: коротку шкалу оцінки психологічного статусу MMSE, Монреальську шкалу МОСА, за

результатами яких можна виявити наявність КР та за допомогою таблиць Шульте, що дозволяють визначати стійкість уваги, динаміку працездатності, ефективність роботи [2, 9, 19, 22]. Легкі КР реєстрували у пацієнтів з ознаками порушень інтелектуально-мнестичних функцій, що не призводять до соціальної дезадаптації, з оцінкою у діапазоні 27–28 балів за шкалою MMSE та середніми показниками виконання завдання за допомогою таблиць Шульте. Помірні КР діагностували у хворих з ознаками зниження когнітивної діяльності, що виходили за межі вікових норм та не призводили до значних ускладнень у повсякденному житті, але могли перешкоджати найбільш складним видам інтелектуальної активності: результати проведення MMSE були в межах 24–26 балів, а показники виконання завдання за допомогою таблиць Шульте були гіршими за середні [1]. Оцінку якості життя пацієнтів з АГ за фізичним і психічним компонентом проводили за допомогою опитувальника SF-12 [25]. Діагноз АГ та її ступінь був встановлений відповідно до клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року [8]. Усі хворі на АГ з наявними КР були рандомізовані на три групи: 1-ша (n=15) – застосування стандартної терапії (інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину, або β -андреноблокатор та за необхідністю тіазидний діуретик; 2-га (n=15) – замість інгібітора АПФ або блокатора рецепторів ангіотензину отримували лізиноприл з мельдонієм; 3-тя (n=15) – на заміну вказаним препаратам у 2 групі, призначали еналаприл з нітрендипіном. Для корекції КР усім пацієнтам 2-ї та 3-ї груп було призначено відповідно лізиноприл з мельдонієм по 10/500мг- 20/500 мг 1 раз на добу вранці та еналаприл з нітрендипіном по 10/20 мг 1раз на добу Термін лікування був 2 місяці. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft Statistica 10. Кількісні величини між

групами порівнювали за допомогою критерію Манна – Уїтні, кількісні величини зв'язаних виборок (виборки до і після лікування) – за критерієм Вілкоксона. Різницю між показниками вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

До початку лікування в структурі скарг хворих на АГ переважали головний біль (86,6 %), головокружіння (55,5 %), шум в голові (68,9 %), порушення сну (80,0 %), підвищена втомлюваність (82,2 %), емоційна нестійкість (91,1 %). КР характеризувалися обмеженням запам'ятовування нової інформації, зниженням темпу і якості розумової діяльності. Серед обстежених хворих на АГ легкі КР були виявлені у 37,7 % , помірні КР – 62,3 %. Стан інтегративних функцій ГМ у хворих на АГ II ступеню відповідав легким КР в 35,2 % випадків, помірним КР – 64,7 %. У хворих на АГ III ступеню спостерігалися більш виражені КР, зокрема легкі були у 25 % пацієнтів, а помірні – у 75 %.

У групі хворих, які приймали лізиноприл з мельдонієм і еналаприл з нітрєндіпіном, головний біль зменшився у 80 % і 66,6% осіб відповідно, тоді як після стандартного лікування у 40%. На фоні лікування фіксованими комбінаціями тільки 4 хворих або 26,6 % скаржилися на головокружіння після лізиноприлу з мельдонієм і 3 особи (20 %) - після еналаприлу з нітрєндіпіном проти 6 (40 %) хворих, що перебували на стандартному лікуванні. Не виявлено пацієнтів зі скаргами на шум у голові, що приймали еналаприл з нітрєндіпіном. Проте було 2 (13,3 %) хворих, які його відчували після лікування лізиноприлом з мельдонієм і 5 (33,3 %) на фоні стандартного лікування. У пацієнтів, які отримували лікування покращився сон. Зокрема на його розлади скаржилися лише 2 хворих (13,3 %), які отримували лізиноприл з мельдонієм, 4 (26,6 %) – еналаприл і нітрєндіпін, 6 (40 %) – стандартне лікування. Хворі з АГ, що

лікувалися фіксованими комбінаціями не відчували значної втомлюваності проте на фоні стандартного лікування залишилось 4 особи (26,6 %), які звертали на це увагу. На емоційну нестійкість вказували лише 5 хворих (33,3 %) після стандартного лікування і по 1 (6,67 %) – після прийому фіксованих комбінацій.

Аналіз результатів наведених у таблиці 1 показав, що застосування у хворих стандартного лікування та фіксованих комбінацій позитивно впливає на стан КФ. Однак їх ефективність була різною. Так, після стандартної терапії у хворих на АГ з КР спостерігалось зростання показників MMSE і МОСА на 0,2 і 0,27 бала порівняно з показниками до лікування, тоді як у пацієнтів, які отримували лізиноприл з мельдонієм - на 1,26 і 1,0 бал, а еналаприл з нітрендипіном – на 1,26 і 1,14 бала відповідно (рис.1). Це свідчить про більш виражений вплив фіксованих комбінацій на регрес КП. Застосування стандартної терапії в обстежених пацієнтів підвищувало темп сенсомоторних реакцій і посилювало концентрацію довільної уваги, про що свідчать результати отримані за допомогою таблиць Шульте (табл.1). Зокрема, встановлено скорочення часу виконання завдань на 2,4% порівняно з відповідними даними до лікування. Ці зміни у когнітивній сфері призводили до зростання показників якості життя. Фізичний компонент був на 3,5 % вищим порівняно з показником до лікування, психічний - на 3,3 % (табл. 1).

Хворі на АГ, які протягом 2 місяців отримували лізиноприл з мельдонієм та еналаприл з нітрендипіном відмічали покращення темпу сенсомоторних реакцій і посилення концентрації довільної уваги. Це підтверджується результатами нейропсихологічного тестування. Виявлено, що після застосування лізиноприлу з мельдонієм час виконання завдань за таблицями Шульте зменшився відповідно на 4,1 %, після еналаприлу з нітрендипіном – на 4 % по відношенню до початку лікування.

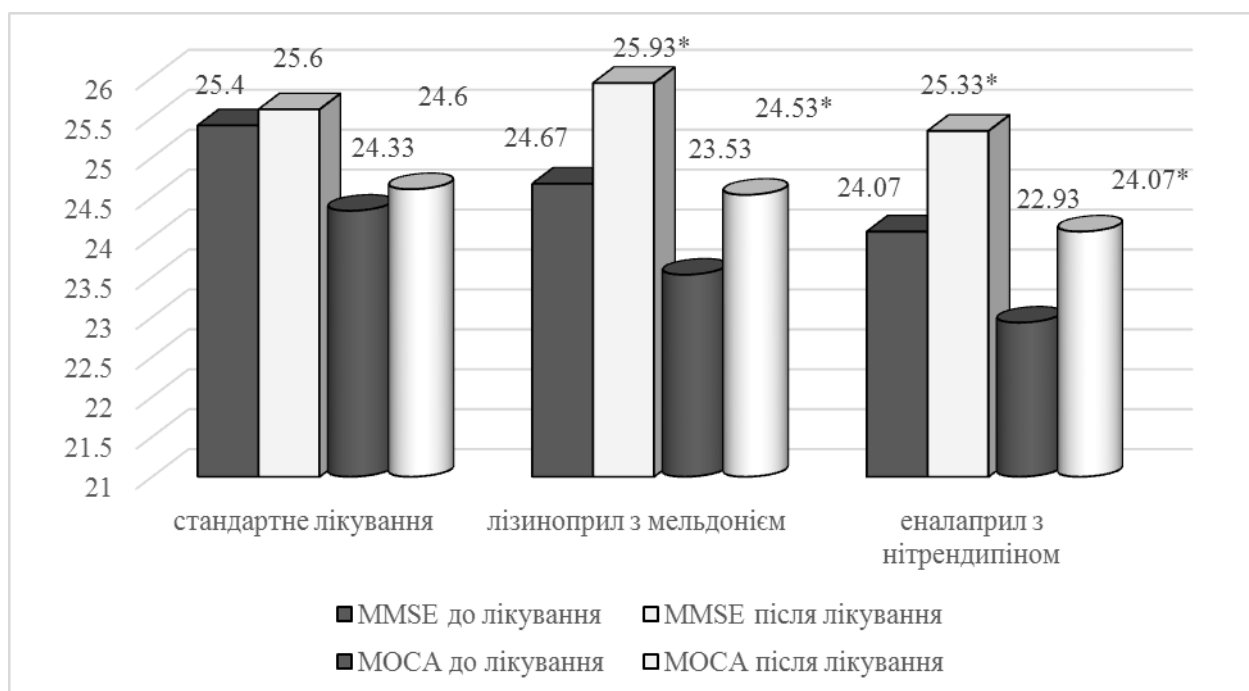


Рис. 1. Стан когнітивних функцій у хворих на АГ, які отримували фіксовані комбінації лізіноприлу з мельдонієм і еналаприлу з нітрендипіном

Покращення КФ у хворих на АГ внаслідок застосування фіксованих комбінацій сприяло позитивним змінам якості життя таких пацієнтів. У цьому випадку зросли показники як фізичного, так психічного компоненту, а саме: на 8,5 % і 7,5 % у осіб, які отримували лізіноприл з мельдонієм і на 9,8 % і 9,4 % після еналаприлу з нітрендипіном (табл. 1).

Нами встановлено, що після двомісячного використання фіксованих комбінацій та стандартної терапії спостерігався перехід хворих з групи помірних КР до групи легких КР. Так, серед пацієнтів, які отримували стандартну терапію таких хворих було лише 5 осіб або 33,3 %. Тоді як після застосування лізіноприлу з мельдонієм їх було 8 осіб (53,3 %), а серед тих, що отримували еналаприл з нітрендипіном – 10 хворих (66,7 %). Це підтверджують результати нейропсихологічного тестування, які свідчать про легкі КР цієї категорії хворих на АГ.

Таблиця 1. Стан сенсомоторних реакцій, уваги за таблицями Шульте та якість життя у хворих на АГ під впливом фіксованих комбінацій (M±m)

Шкала	Група хворих, яка перебувала на стандартному лікуванні (n=15)		Група хворих, яка приймала лізиноприл з мельдонієм (n=15)		Група хворих, яка приймала еналаприл з нїтрендіпіном (n=15)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
проба Шульте, с	54,87±2,19	54,13±2,18#	57,2±1,83	54,87±1,9#	58,4±2,44	56,07±2,45#
SF-12 PCS, бали	38,15±1,45	39,49±1,42#	36,55±1,12	39,65±1,18#	34,81±1,42	38,22±1,29#
SF-12 MCS, бали	37,08±1,57	38,31±1,52#	35,66±1,14	38,34±1,11#	34,35±1,56	37,59±1,55#
Примітки: 1. # p<0,05 по відношенню показників групи до проведення лікування; 2. * p<0,05 по відношенню до групи, яка перебувала лише на стандартному лікуванні.						

Ефективність фіксованих комбінацій, на нашу думку, пов'язана з їх синергізмом, тобто посиленням дії один одного. Також відомо, що антагоністи кальцію і блокатори ринін-ангіотензин-альдостеронової системи можуть збільшувати виведення β – амілоїду з структур мозку, захищаючи від ХА [20, 23]. Встановлено, що при формуванні КР у хворих на АГ важливу роль відіграє ендотеліальна дисфункція [3]. Тому антигіпертезивна терапія повинна включати препарати з доведеними ендотелійпротекторними властивостями, до яких належать: інгібітори АПФ, інгібітори рецепторів ангіотензину II, антагоністи кальцію [5, 11]. До однієї з фіксованих комбінацій входить лізиноприл і мельдоній. Тому ефективність цієї комбінації, мабуть, пов'язана і з мельдонієм, який має такий механізм дії: зниження інтенсивності окиснення жирних кислот в умовах ішемії, активація гліколізу для забезпечення енергії,

фармакологічне тренування (вмикання компенсаторних механізмів – тренування шляхом пригнічення синтезу карнітину), індукція біосинтезу NO, вазоактивні ефекти шляхом зниження опору периферичних судин, антиагрегантний ефект за рахунок впливу на тромбоцити [4]. Механізм дії мельдонію визначає широкий спектр його фармакологічних ефектів [12, 13], він сприяє підвищенню працездатності, зменшує симптоми психічного і фізичного перенапруження.

Висновки

1. Встановлено, що застосування фіксованих комбінацій лізіноприлу з мельдонієм та еналаприлу з нітрендипіном за своїм впливом на КР та якість життя, суб'єктивний стан хворих на АГ переважає стандартну терапію.
2. Фіксовані комбінації лізіноприлу з мельдонієм та еналаприлу з нітрендипіном за своїм впливом на КР та якість життя, суб'єктивний стан хворих на АГ можна розцінювати як засоби, що мають церебропротективний ефект, що дозволяє застосовувати еналаприл з нітрендипіном при помірних когнітивних розладах, більшій тривалості і вищому ступені АГ, а лізіноприл з мельдонієм при легких когнітивних порушеннях у таких хворих.

Література

1. Бачинская Н.Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений // Нейро News. — 2010. — № 2/1. — С. 12-17.
2. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики: Практическое руководство. — СПб.: Стройлеспечать, 1997. — 34 с.

3. Воскресенская О. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии: возможные механизмы возникновения и принципы терапии / О.Воскресенская, Н.Захарова, М.Иванов // Врач.- 2014.- № 4. – С.37-45.
4. Головач І.Ю. Використання коректорів метаболізму на основі мельдонію дигідрату – сучасний підхід у комбінованій терапії ішемічних захворювань серця / І.Ю. Головач, Авраменко О.М. // Ліки України. – 2011. – №8 (154). – С. 68–72.
5. Гусев Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова. - М.: 2013. - 160 с.
6. Захаров В. В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврологический журнал.- 2006. - Т. 11. - С. 27–32.
7. Захаров В.В. Нарушение памяти / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. — 150 с.
8. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року. – К., 2014.– 192 с.
9. Мурашко Н.К., Парникоза Т.П., Чуприна Г.Н., Сулик Р.В. и др. Алгоритм прогнозирования развития когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом коронарных и церебральных артерий // Методические рекомендации - Киев, 2014. – 40 с.
10. Скворцова В.И. Хроническая ишемия мозга // www.consiliummedicum.com/media/bss/06_03/4.shtml
11. Суслина З.А. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение/ З.А. Суслина, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин. -М.: Медиаграфика, 2006. – 200 с.

12. Суслина З.А. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Т.Н. Федорова // Врач. – 2007. – №4. – С. 44–48.
13. Чекман И.С. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, Е.А. Нагорная. – К., 2009. – 155 с.
14. Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия и деменция // www.expo.rusmedserv.com/report93.html
15. Яхно Н.Н. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // Неврол. журн. — 2004. — № 1. — С. 4-8.
16. Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // ПМЖ. — 2005. — № 13 (12). — С. 789-793.
17. DiCarlo A. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging / A. DiCarlo // J. Am. Geriatr. Soc. — 2000. — Vol. 48. — P. 775-782.
18. Dubois B. The FAB. A Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois // Neurology. — 2000. — Vol. 55, № 11. — P. 1154-1161.
19. Folstein M.F. Mini Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. // Journal of Psychiatric Research. — 1975. — № 12(3). — P. 189-198.
20. Kehoe P.G. Angiotensins in Alzheimer's disease — friend or foe?/ P.G. Kehoe, S. Miners, S. Love //Trends Neurosci. – 2009. – Vol. 32(12). – P. 619–628.
21. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. A metaanalysis of individual data for an million adult in

- 61 prospective studies. Prospective studies collaboration // Lancet.- 2002. – Vol. 360. - P. 1903–1913.
22. Nasreddine Ziad S., Phillips Natalie A., Bédirian Valérie, Charbonneau Simon, Whitehead Victor, Collin Isabelle, Cummings Jeffrey L., Chertkow Howard. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. – 2005. – Vol. 53(4). – P. 695-699.
23. Paris D. Selective antihypertensive dihydropyridines lower A β accumulation by targeting both the production and the clearance of A β across the blood-brain barrier/ D. Paris, C. Bachmeier, N. Patel et al. // Mol. Med. – 2011. - Vol. 17(3–4). – P. 149–162.
24. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A., Aevvarsson O., Witteman, J. C., Lernfelt B. et al. Blood pressure and risk of dementia: result from the Rotterdam study and the Gothenberg H-70 study // Dement Geriatric Cogn Disord. – 2001.- Vol. 12: - P. 33–39.
25. Ware J.E., Kosinski M., and Keller S.D. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity // Medical Care.- 1996. –Vol. 34(3). – P. 220-233.