

Значение артериальной гипертензии в развитии поражения головного мозга – от легких когнитивных нарушений к деменции

В.Н. Шишкова

ГУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

Резюме

Проблема нарушений когнитивных функций у пациентов с соматическими заболеваниями сегодня занимает ведущую позицию, поскольку представляет собой одно из наиболее распространенных проявлений органического поражения головного мозга. Роль артериальной гипертензии (АГ) в формировании когнитивных нарушений (КН) была показана в крупных эпидемиологических исследованиях. КН выявляются у 73% пациентов как среднего, так и пожилого возраста с длительностью АГ более 5 лет. Раннее выявление потенциально излечимых когнитивных расстройств – одна из важных задач современного врача-терапевта, кардиолога, эндокринолога, семейного врача, поскольку пациенты на ранних стадиях КН составляют большинство из обратившихся за помощью. В современном мире часто действия врачей первичного звена являются определяющими в прогнозе развития деменции, так как выявление ранних недементных форм КН и своевременное адекватное лечение сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь АГ, часто вполне достаточно, чтобы выраженность КН у пациента значительно уменьшилась, а деменция никогда не наступила.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, артериальная гипертензия, лозартан, амлодипин.

Place of arterial hypertension in brain lesion development – from minor cognitive disorders to dementia

V.N. Shishkova

Summary

The problem of cognitive impairment in patients with somatic diseases today occupies a leading position, as it represents one of the most widespread manifestations of organic brain damage. The role of arterial hypertension (AH) in the formation of cognitive impairment (CI) has been shown in large epidemiological studies. CI detected in 73% of patients of both middle and senior age with hypertension duration of more than 5 years. Early detection of potentially treatable cognitive disorders is one of the most important tasks of the modern practitioner, cardiologist, endocrinologist, family doctor, as the patients in the early stages of CI constitute the majority of people seeking help. In today's world, primary care physicians' actions are often crucial in the prediction of dementia, since the detection of early forms of non-dementia CI and timely and adequate treatment of cardiovascular disease, especially hypertension, is often enough for the severity of the CI patients was significantly decreased, and dementia never came.

Key words: cognitive disorders, dementia, arterial hypertension, losartan, amlodipine.

Сведения об авторе

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГУЗ ЦПРиН

Проблема нарушений когнитивных функций у пациентов с соматическими заболеваниями сегодня занимает ведущую позицию по многим причинам. Первая – это прогрессивный рост числа таких пациентов, у которых возникающие расстройства приводят к снижению качества жизни, нарушению социальной и профессиональной деятельности, а порой, в случае деменции – к инвалидизации и развитию полной зависимости от окружающих. Вторая – низкий охват врачами-специалистами (неврологами, психиатрами, нейропсихологами и т.д.) на тех этапах развития заболевания, когда можно реально что-то предпринять и предотвратить дальнейшее прогрессирование состояния. Третья – отсутствие реальных знаний и практических навыков по ранней диагностике когнитивных расстройств у врачей первичного звена, у тех, кто видит пациента первым и наблюдает достаточное количество времени до появления тяжелых симптомов деменции. Возможна еще одна причина: отсутствие понимания у врача-терапевта или кардиолога важности такого вмешательства. Безусловно, взаимосвязь всех факторов делает эту проблему достаточно сложной, однако во всем можно разобраться.

Определение когнитивных функций

Под «когнитивными функциями» (КФ) понимают наиболее сложные функции головного мозга, при помощи которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Синонимами термина КФ являются: «познавательные функции», «высшие мозговые, или высшие психические функции», а это:

- восприятие (гнозис) – способность к распознаванию информации, поступающей от органов чувств;
- память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную в течение жизни информацию;

- праксис – способность приобретать, сохранять и использовать разные двигательные навыки;
- речь – способность к вербальной коммуникации, которая включает в себя понимание обращенной речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо;
- управляющие функции – способность управлять своей познавательной деятельностью и поведением, в том числе ставить перед собой ту или иную задачу и контролировать ее выполнение [1].

Хорошо известно, что когнитивные способности взрослых здоровых лиц весьма различны, так как в большинстве своем КФ имеют условно-рефлекторный механизм и развиваются после рождения под воздействием окружающего социума. В процессе взросления и обучения происходит дальнейшее совершенствование КФ, пока они не достигнут своего пика, индивидуального для каждого человека. О нарушениях КФ можно говорить в тех случаях, когда какое-либо заболевание приводит к снижению когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем у данного человека.

Таким образом, когнитивные нарушения (КН) – это ухудшение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких из следующих КФ: памяти, праксиса, гнозиса, речи, мышления или управляющих функций. Необходимо отметить закономерность: чем выше уровень ежедневной интеллектуальной нагрузки у человека, тем быстрее он отметит начальные признаки снижения КФ, и это будет его беспокоить, в отличие от того, кто не так интенсивно эксплуатирует свой интеллект повседневно. Поэтому еще на этапе сбора анамнеза уточнение профессии человека (инженер, менеджер, спортсмен, слесарь и т.д.) дает врачу возможность дифференцировать разные уровни нарушений КФ.

Распространенность когнитивных расстройств

По общим оценкам, на сегодняшний день в мире насчитывается около 24,3 млн больных деменцией [2]. Наи-

более распространенной причиной развития деменции является болезнь Альцгеймера (БА), которая лежит в основе примерно 60% случаев тяжелых КН, вторая по распространенности – сосудистая деменция (СД), является исходом прогрессии цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Однако сегодня уже точно подтвержден факт выраженного влияния на прогрессию БА распространенных сосудистых факторов риска ЦВЗ – артериальной гипертензии (АГ), ожирения, гиподинамии, атеросклероза, сахарного диабета. Таким образом, и БА, и СД могут иметь смешанный патогенез, что важно понимать для уточнения прогноза у пациента. В России насчитывается не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами ЦВЗ с исходом в СД [3].

Когда развивается СД

СД является результатом прогрессирующего развития хронической ишемии головного мозга (ХИМ), которую в отечественной неврологии часто обозначают термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), подразумевая прогрессирующее многоочаговое расстройство функций головного мозга, обусловленное недостаточностью его кровообращения [4].

В основе ХИМ лежит медленно прогрессирующее нарушение кровоснабжения мозга, ведущее к постепенно нарастающим диффузным изменениям его паренхимы с расстройством мозговых функций и появлением разных клинических синдромов. На начальных этапах они носят функциональный характер и являются обратимыми. В дальнейшем, по мере прогрессирования недостаточности мозгового кровообращения, нарушения приобретают необратимый характер, и возникают диффузные морфологические изменения мозга, которые выражаются в атрофии части мозговой ткани, и, чем больше объем атрофии, тем выраженнее клинические дефекты.

ХИМ также может служить основой для развития острой недостаточности мозгового кровообращения, т.е. инсульта или транзиторной ишемической атаки.

Как правило, ХИМ не является отражением изолированного поражения только сосудов головного мозга. Развитию ее способствует ряд состояний, которые принято называть факторами риска. Факторы риска делятся на корригируемые, т.е. на которые можно повлиять лекарством или другим методом лечения, и некорригируемые, т.е. неизменные.

К некорригируемым факторам риска относятся пожилой возраст, пол и наследственная предрасположенность. Известно, например, что инсульт или ХИМ у родителей увеличивает вероятность развития сосудистых заболеваний у детей. На эти факторы нельзя повлиять, но они помогают заранее выявить лиц с повышенным риском развития сосудистой патологии головного мозга и помочь предотвратить у них раннее развитие болезни.

Основными корригируемыми факторами развития ХИМ, а следовательно и СД, являются атеросклероз и АГ. Выделяют три стадии ХИМ.

Для I стадии характерно преобладание субъективных жалоб больного на эмоциональные расстройства, легкое снижение памяти, умственной работоспособности, диффузные головные боли, расстройство сна. В неврологическом статусе отмечаются рассеянные очаговые неврологические симптомы; четкий клинический неврологический синдром выделить не представляется возможным. Редко устанавливается неврологом диагноз ХИМ I стадии, так как в этот момент развития заболевания пациент наблюдается (если вообще регулярно посещает врача) в основном только у терапевта или кардиолога с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

У больных с ХИМ II стадии выявляемая неврологическая симптоматика позволяет установить ведущий клинический синдром. Отмечается значительно большая выраженность как субъективных, так и объективных нару-

шений. При нейровизуализации могут определяться негрубые атрофические изменения (утрата мозговой ткани в объеме 10–25 мм³), выявляется поражение перивентрикулярного белого вещества – лейкоареоз.

ХИМ III стадии характеризуется диффузными изменениями мозговой ткани, которые приводят к развитию грубых очаговых симптомов. В картине заболевания на этой стадии можно выявить одновременно несколько клинических синдромов. По данным нейровизуализационных исследований отмечаются выраженный лейкоареоз и атрофия ткани головного мозга объемом 25 мм³ и более [5].

Среди основных клинических синдромов, которые развиваются у пациентов с выраженной ХИМ II–III стадии и часто отражаются в жалобах больных на приеме у терапевта или кардиолога, можно выделить следующие:

- цефалгический – разной интенсивности головная боль, мигрень;
- вестибуло-атактический – нарушение равновесия, статики и динамики – головокружение, «шум» или «звон» в ушах или голове, шаткость при стоянии и ходьбе, неустойчивость, возможны «бросания» в стороны и падения;
- пирамидный – это очень легкая форма пареза (паралича), когда нет еще изменений в соответствующих мышцах, но уже появляются патологические пирамидные симптомы, которые свидетельствуют о процессе в нервных волокнах на любом из участков от коры головного мозга до соответствующего спинномозгового сегмента спинного мозга;
- псевдобульбарный – это нарушение глотания: больные поперхиваются, нарушения речи: речь смазана, заменяются буквы и слова, появляется дисфония, больные могут плакать или смеяться непроизвольно, появляются симптомы орального автоматизма – их определяет невролог (например, при прикосновении молоточком к губам они вытягиваются в трубочку – хоботковый рефлекс);
- амиостатический – паркинсонический синдром: угасают мимические эмоциональные движения, нарушается походка: больной ходит медленно, маленькими шаркающими шагами, согнувшись, появляются скованность движений, тремор головы, рук, повышается мышечный тонус;
- синдром пароксизмальных расстройств – внезапные падения, обмороки;
- синдром психических, эмоциональных расстройств, КН (эмоционально-аффективные нарушения, изменения характера пациента не в лучшую сторону, разные расстройства сна, развитие КН – умеренные когнитивные расстройства или деменция) [5].

Ранние клинические проявления сосудистых КН

Важно понимать, что у пациентов с ХИМ на самых ранних этапах развития нарушения кровообращения в головном мозге в молодом и среднем возрасте почти всегда отмечаются когнитивные расстройства разной степени выраженности.

КН представляют собой одно из наиболее распространенных проявлений органического поражения головного мозга, при существующей ХИМ они лучше других проявлений коррелируют с объемом пораженной ткани мозга и зачастую определяют общую тяжесть состояния [6].

Учитывая, что на самых ранних этапах формирования ХИМ и КН пациентов могут наблюдать только терапевты или кардиологи, нужно дать характеристику стадиям данного процесса, понятную врачу-не неврологу.

Итак, в своем развитии сосудистые КН проходят следующие этапы:

- 1) сердечно-сосудистые заболевания без поражения головного мозга;
- 2) клинически бессимптомные сосудистые поражения головного мозга;
- 3) легкие сосудистые КН;
- 4) умеренные сосудистые КН;
- 5) СД [4].

В XX в. в медицине основной акцент в изучении и лечении КН делался в отношении деменции. Сегодня разви-

тие методов диагностики и лечения недостаточности КФ привело к значительному повышению интереса к проблеме недементных (легких и умеренных) когнитивных расстройств [7].

Термин «умеренные КН» (УКН) впервые был предложен R.Petersen в 1999 г. [8]. Согласно критериям УКН могли быть диагностированы при наличии сочетания жалоб на нарушения памяти и объективно подтвержденных нарушений памяти, выявленных при нейропсихологическом тестировании и относительной сохранности других когнитивных способностей. Нарушения памяти не должны ограничивать повседневную активность – этот симптом считался основополагающим для отличия УКН от деменции. Критерии, изначально предложенные R.Petersen, были направлены в первую очередь на выявление ранних – додементных – стадий БА. Последующие исследования показали, что частота распространенности УКН гораздо шире КН, проявляющихся нарушениями памяти. Это привело к пересмотру критериев УКН и созданию новых, в которых не было столь жесткой привязки болезненной симптоматики именно к расстройствам памяти [9].

Современные модифицированные диагностические критерии УКН заключаются в следующем:

1. КН, по словам пациента или его родственников.
2. Нейропсихологическое подтверждение КН.
3. Ухудшение когнитивных способностей по сравнению с недавним прошлым.
4. Отсутствие выраженных нарушений повседневной активности.
5. Отсутствие деменции.

Последующее изучение синдрома УКН позволило выявить его предстadium или предумеренные когнитивные расстройства – состояние, проявляющееся снижением КФ, которое находит свое отражение в жалобах пациента, особенно с исходно высоким уровнем интеллекта и хорошим образованием, и выявляется клинически только при выполнении очень сложных нейропсихологических тестов, а может и вовсе не выявляться [10].

Еще более легкий вариант – так называемые субклинические, субъективные или латентные когнитивные расстройства – состояние, когда снижение КФ ощущается тем же высокообразованным пациентом, которому каждый день нужно эксплуатировать свой интеллект, и это заставляет его обратиться к врачу, но данное состояние никогда не выявляется нейропсихологическими тестами. Здесь необходимо пояснить смысл выделения столь ранних КН, которые, по сути, и четких клинических критериев не имеют.

Субъективные КН долгое время считали проявлением преимущественно тревожных расстройств или вариантом нормы. Всем нам знакомо ощущение забывчивости, возникающее время от времени: мы вдруг не можем вспомнить имя знакомого нам человека, которого мы видели по телевизору, например актера или политика, не сразу вспоминаем, где мы оставили нужную нам вещь, входя в комнату, забываем, зачем шли. Указанные симпто-

мы являются вариантом нормы и связаны не с поражением собственно памяти, а с физиологическими колебаниями внимания. Внимание, в свою очередь, определяется рядом факторов: мотивацией, напряженностью бодрствования, количеством предъявлений запоминаемого материала, увеличением объема работы и/или снижением количества и качества отдыха.

Выделение субъективных КН в отдельный синдром стало следствием того, что в ряде случаев субъективные, но подтвержденные клинически КН могут быть самым ранним проявлением заболевания, в том числе и неуклонно прогрессирующего – БА, при которой максимально раннее выявление симптомов и своевременное назначение симптоматического и патогенетического лечения исключительно важны. Субклинические и предумеренные КН объединили термином «легкие КН» (ЛКН) [11].

Популяционные исследования распространенности ЛКН до настоящего времени не проводились. Однако можно предположить, что их распространенность не уступает распространенности УКН и может составлять более 44% у пациентов с имеющимися АГ или/и атеросклерозом [1, 7].

Раннее выявление потенциально излечимых когнитивных расстройств – одна из важных задач современного врача-терапевта, кардиолога, эндокринолога, семейного врача, поскольку пациенты на ранних стадиях КН составляют большинство из обратившихся за помощью. В современном мире часто действия врачей первичного звена являются определяющими в прогнозе развития деменции, так как выявления ранних недементных форм КН и своевременного адекватного лечения сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь АГ, часто вполне достаточно, чтобы выраженность КН у пациента значимо уменьшилась, а деменция никогда не наступила.

Диагностика КН

Исследование когнитивной сферы у всех пожилых пациентов неоправданно. Однако такое исследование весьма целесообразно и впервые обратившихся пациентов, особенно среднего возраста, если имеют место:

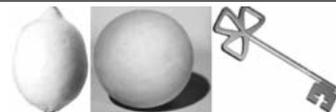
- активные (самостоятельно излагаемые пациентом) жалобы на снижение памяти или трудности концентрации внимания;
- свидетельства родственников о когнитивном снижении за последнее время;
- невозможность для пациента самостоятельно и полно изложить свой анамнез или правильно выполнять рекомендации врача;
- симптом «поворачивающейся головы»: в ответ на вопрос врача пациент поворачивает голову к сопровождающему его родственнику и передразнивает вопрос ему.

Для исследования КФ врач может использовать любые известные ему нейропсихологические методы и тесты. Врачам разных специальностей, в том числе терапевтам и кардиологам, рекомендуется методика «Мини-Ког»

Таблица 1. Методика «Мини-Ког»

Инструкция

«Повторите 3 слова: "лимон", "ключ", "шар". Слова должны произноситься максимально четко и разборчиво, со скоростью 1 слово в секунду. После того как пациент повторил все 3 слова, просим: «А теперь запомните эти слова. Повторите их еще 1 раз». Добиваемся того, чтобы пациент самостоятельно вспомнил все 3 слова. При необходимости повторяем слова до 5 раз

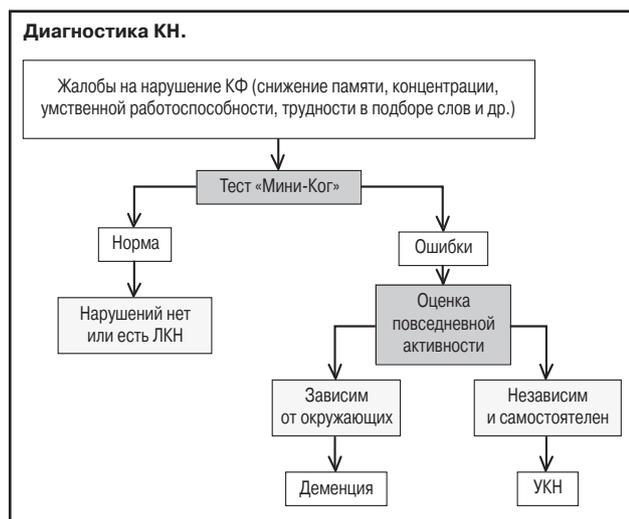


«Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате и со стрелками». Все цифры должны стоять на своих местах, а стрелки должны указывать на 10 ч 15 мин. Больной должен самостоятельно нарисовать круг, расставить цифры и изобразить стрелки. Подсказки не допускаются. Больной не должен смотреть на реальные часы на руке или стене. Вместо 10 ч 15 мин можно просить поставить стрелки на любое другое время



«Теперь давайте вспомним 3 слова, которые мы учили вначале». Если больной не может самостоятельно припомнить слова, то можно предложить подсказку, например: «Вы запоминали еще какой-то фрукт, инструмент, геометрическую фигуру»

Невозможность вспомнить после подсказки хотя бы 1 слово или ошибки при рисовании часов свидетельствуют о наличии клинически значимых КН



(табл. 1). Не отнимающая много времени данная методика является весьма чувствительной. Невозможность вспомнить после подсказки хотя бы 1 слово или ошибки при рисовании часов свидетельствуют о наличии клинически значимых КН (см. рисунок). Определить выраженность таких нарушений можно в беседе с родственниками, задавая им вопросы о степени профессиональной, социальной и бытовой адаптации пациентов.

Возможности современной гипотензивной терапии в профилактике КН

Роль АГ в формировании КН была показана в крупных эпидемиологических исследованиях [12–15]. КН выявляются у 73% пациентов как среднего, так и пожилого возраста с длительностью АГ более 5 лет, причем в виде УКН – 26,5% и ЛКН – 46,5% [15]. По мере утяжеления течения АГ отмечается рост числа и выраженности КН. В продолжавшемся около 30 лет исследовании Honolulu-Asia Aging Study, в котором приняли участие 3735 человек в возрасте от 45 до 50 лет, было показано, что высокое систолическое артериальное давление (САД) в середине жизни прямо коррелировало с риском когнитивного снижения в пожилом возрасте [15].

Первым многоцентровым исследованием, доказавшим преимущества блокаторов рецепторов ангиотензина II – АТ II (БРА) в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с β -адреноблокаторами, было исследование LIFE (изучение влияния лозартана на конечные точки у больных АГ), в котором участвовали 9138 пациентов [16]. По данным LIFE, при одинаковом снижении АД лозартан снижает риск развития инсульта на 25%, а всех сердечно-сосудистых заболеваний – на 13% эффективнее, чем атенолол. Анализ данных в субисследованиях выявил еще более впечатляющие результаты. Так, в подгруппе пациентов с изолированной систолической гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) терапия лозартаном ассоциировалась с уменьшением суммарной частоты сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инсультов и инфарктов миокарда (первичная конечная точка) на 25%, сердечно-сосудистой смерти – на 46%, фатального и нефатального инсульта – на 40%, общей летальности – на 28%. Доказано, что ГЛЖ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ независимо от уровня АД и других факторов риска. Худший прогноз имеют лица с концентрической ГЛЖ. По данным Фремингемского исследования, ГЛЖ ассоциируется с повышенным риском цереброваскулярных осложнений, в частности с развитием инсульта и транзиторной ишемической атаки, у пожилых лиц. В исследовании C.Sierra и соавт. была выявлена жесткая корреляционная связь между скрытыми поражениями мозга и концентрической ГЛЖ [17]. Исследование LIFE также подтвердило прогностическое значение геометрии ЛЖ

Таблица 2. Сравнительное влияние разных факторов и препаратов на КФ у больных АГ (О.Напоп и соавт., 2003; 988 пожилых пациентов)

Факторы, ассоциированные с мышлением и памятью	Коэффициент регресса	p
Возраст	-0,07	<0,001
Уровень образования	+0,63	<0,001
САД	-0,08	<0,01
Блокаторы кальциевых каналов	+0,65	<0,01
Диуретики	+0,12	н.д.
ИАПФ	-0,27	н.д.
Лозартан	+0,64	0,06
β -Адреноблокаторы	+0,32	н.д.

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, н.д. – нет данных.

на фоне его гипертрофии для развития осложнений у лиц с АГ. Более того, по результатам этого исследования, лозартан эффективнее по сравнению с атенололом вызывал регрессию ГЛЖ, согласно данным эхо- и электрокардиографии [16].

Возможно, в основе церебропротекции лозартана, а также во влиянии на регрессию ГЛЖ лежат сходные механизмы. В последние годы множество данных указывает на то, что определенную защитную роль может играть стимуляция ангиотензиновых рецепторов 2-го типа (АТ₂-рецепторов) при повышении уровня АТ II в крови.

К препаратам, повышающим концентрацию АТ II в крови, относятся БРА, диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) и короткодействующие недигидропиридиновые АК.

Положительное влияние дигидропиридиновых АК на риск развития церебральных осложнений связывают не только с влиянием на уровень АТ II, но и с антиоксидантными способностями этих препаратов. В основном это касается высоколипофильных препаратов – амлодипина, лацидипина и нисолдипина. В эксперименте эти препараты снижают интенсивность перекисного окисления холестерина липопротеинов низкой плотности и его проникновение в сосудистую стенку, тем самым замедляя атеросклеротический процесс. Под действием амлодипина, лацидипина или нифедипина у лиц с АГ подавляется образование малонового диальдегида в тромбоцитах, маркера образования свободных радикалов перекисного окисления [18]. Доказано, что длительная терапия современными АК приводит к уменьшению толщины сосудистой стенки, предотвращая развитие каротидного атеросклероза. В проспективном рандомизированном исследовании PREVENT были получены доказательства выраженного антисклеротического действия дигидропиридинового АК III поколения амлодипина [19].

Ранняя терапия АГ является эффективной тактикой предотвращения развития КН и деменции, в том числе и БА. По данным 5-летнего наблюдения, антигипертензивная терапия АК предотвращала развитие деменции в 19 случаях на 1 тыс. леченых пациентов с АГ [20].

Данные исследования SCOPE продемонстрировали отсутствие эффекта предотвращения СД на фоне терапии АГ БРА кандесартаном у пожилых пациентов по сравнению с группой контроля [21]. Исследование MOSES также не выявило достоверного влияния на уровень КН на фоне терапии АГ эпросартаном. Данные исследований с телмисартаном и валсартаном не подтвердили у них наличие протективной функции в отношении КН [22, 23].

Интересные данные были получены в нескольких исследованиях с использованием лозартана. Так, по данным M.Tedesco и соавт. (1999 г.), у пациентов с легкой и умеренной АГ на фоне терапии лозартаном в течение 26 мес было отмечено существенное улучшение КФ, в то время

как лечение гидрохлоротиазидом не влияло на эту функцию [24].

R.Fogari и соавт. (2003 г.) сравнивали влияние лозартана (50 мг) и ателнолола (50 мг) на КФ у 120 пациентов с легкой и умеренной АГ в возрасте 75–89 лет. Через 6 мес лечения эти 2 препарата одинаково эффективно снижали АД. В то же время лозартан существенно улучшал КФ (в частности, кратковременную и долговременную память), тогда как ателнолол практически на нее не влиял [25].

J.Schrader и соавт. в течение 1 года наблюдали 6206 пациентов с АГ в открытом проспективном исследовании AWARE. По данным этих авторов, антигипертензивная терапия на базе лозартана значимо увеличивает пропорцию пациентов с нормальной КФ в течение 1-го года терапии [26].

Имеется ряд данных о том, что лозартан не только достоверно снижает риск развития инсульта (в среднем на 25%), но и улучшает познавательные функции у больных пожилого и старческого возраста с АГ [31]. Необходимо отметить, что именно положительное влияние лозартана на КФ предопределило выигрышную позицию всей группы БРА по влиянию на КН в метаанализе O.Hanon (табл. 2) [27].

J.Braszko и соавт. предложили гипотезу, согласно которой улучшение КФ также связывают со стимуляцией AT₄-рецепторов в головном мозге AT IV [28]. Блокада AT₁-рецепторов БРА приводит к увеличению уровня эндогенного AT II и его конвергенции в AT III, а затем в AT IV. Данная гипотеза подтверждается в экспериментальных работах, проводимых на животных с использованием стимуляторов AT₄-рецепторов, антигипертензивных препаратов, в частности лозартана, а также препаратов, используемых непосредственно для лечения деменции, типа средств на основе гинкго билоба [29].

В следующем анализе возможного влияния на регресс КН на фоне терапии АГ представителями разных классов O.Hanon отметил выраженный эффект АК при добавлении их к другой терапии. В этом исследовании также было показано, что позитивное влияние на улучшение КФ у АК не связано с их антигипертензивной активностью, но они обладают собственными церебропротективными свойствами [30].

Учитывая количество позитивных результатов по влиянию на КН, лидерами среди современных антигипертензивных препаратов можно признать лозартан и дигидропиридинозные АК, которые помимо эффективного контроля АД благоприятно воздействуют на органы-мишени и способны замедлять прогрессирование нарушений когнитивной деятельности, а также развитие деменции.

В настоящее время очень остро стоит вопрос приверженности пациентов лечению: именно постоянство применения препарата является залогом успеха назначенной терапии. Применение фиксированной комбинации позволяет добиться большей приверженности лечению – на 46% по сравнению с теми же компонентами, но в свободных комбинациях [31]. В связи с этим для всех пациентов с АГ сегодня актуально появление новой фиксированной комбинации лозартана и амлодипина – препарата Амзаар®, выпускаемого в двух удобных сочетаниях доз: 5 мг амлодипина и 50 мг лозартана – Амзаар® 5/50 и 5 мг амлодипина и 100 мг лозартана – Амзаар® 5/100 мг.

Крайне неблагоприятное воздействие на КФ, особенно у пожилых пациентов, оказывает чрезмерное снижение АД, в том числе в ночное время [32]. Для обеспечения эффективного контроля АД в течение суток рационально будет назначение Амзаара однократно в утренние часы.

Клинический случай

Рассмотрим типичный вариант коррекции КН у пациента с АГ в практике терапевта или кардиолога.

Пациент А. 52 лет обратился в поликлинику к участковому терапевту с жалобами на периодическое повышение АД до 180/110 мм рт. ст., особенно при эмоциональных нагрузках, а также на снижение памяти, раздражи-

тельность, ощущение постоянного «шума» в ушах, «звона» в голове, часто возникающие головные боли выраженной интенсивности, особенно в затылочной области, выраженную утомляемость, снижение работоспособности, нарушения сна.

Образование высшее.

Профессиональных вредностей у пациента нет, работает программистом в банке.

Пациент курит, но не злоупотребляет алкоголем.

Бытовые условия удовлетворительные. В разводе, есть двое несовершеннолетних детей, о которых заботится. На попечении пациента также находится пожилая мать, страдающая БА, и сестра-инвалид.

Физическая активность очень низкая – передвижение по городу на собственном автомобиле, на работе и дома – лифт, работа «сидячая», дачи нет, нет домашних животных, отдых предпочитает пляжно-неподвижный, зарядку делал последний раз в школе.

При сборе анамнеза было уточнено, что примерно с 20-летнего возраста у пациента начала увеличиваться масса тела, к настоящему времени она составляет 95 кг при росте 175 см. Одновременно с увеличением массы тела пациент начал отмечать появление головных болей, по времени совпадающих с повышением АД до 150–160/85 мм рт. ст. К врачу в тот период жизни пациент не обращался, головную боль лечил приемом таблеток парацетамола или анальгина, а АД «снижалось само», когда головная боль проходила. Десять лет назад, в возрасте 42 лет у пациента был зафиксирован первый гипертонический криз с повышением АД до 200/110 мм рт. ст. на рабочем месте, была вызвана бригада скорой помощи. После купирования криза пациенту был назначен препарат лизиноприл в суточной дозе 10 мг для постоянного приема. Первые несколько месяцев пациент регулярно принимал препарат, АД в тот период стабилизировалось на уровне 135–140/85–90 мм рт. ст., самочувствие улучшилось, головные боли беспокоили реже. Через 10–12 мес пациент отказался от терапии, посчитав, что АД теперь полностью нормализовалось и он выздоровел, а препараты могут негативно повлиять на состояние потенции. К врачам больше не обращался. На работе наступил очень ответственный период, и пациент практически несколько последующих лет работал на износ и не обращал внимание на все чаще появлявшиеся в то время эпизоды плохого самочувствия, АД не измерял.

Два года назад пациент впервые отметил появление странного ощущения «шума и свиста» в ушах, а также «звона» в голове, усилившегося при интенсивной интеллектуальной или эмоциональной нагрузке. Также с ужасом начал замечать, что память его подводит все чаще и чаще, и многие его рабочие моменты теперь требуют большего времени для решения. Головная боль в настоящее время присутствует у пациента практически постоянно, и традиционные обезболивающие препараты не помогают, к вечеру возникает состояние отупения в связи с выраженным переутомлением за рабочий день. Однако пациент также добавил, что пока на работе никто не догадывается о его проблемах со здоровьем и со своими обязанностями он вполне справляется. Но А. очень волнует состояние его работоспособности, так как ему нужно оплачивать обучение двоих детей, сиделку для сестры и лечение матери.

При физическом исследовании: рост пациента – 175 см, масса тела – 95 кг, индекс массы тела – 31 кг/м², окружность талии – 112 см, окружность бедер – 100 см, а соотношение объема талии к объему бедер более 0,95, что свидетельствует об абдоминальном типе ожирения, который, как правило, сочетается с метаболическими нарушениями.

По результатам лабораторно-инструментального исследования изменений в результатах клинических анализов крови и мочи не выявлено.

В биохимическом анализе крови обнаружено повышение уровня общего холестерина до 7,8 ммоль/л, тригли-

церидов – до 2,1 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности – до 5,82 ммоль/л, нормальный уровень липопротеидов высокой плотности – 1,03 ммоль/л. Уровень глюкозы в плазме составил 5,4 ммоль/л, креатинина – 88 мкмоль/л, аланинаминотрансферазы – 35 Ед/л, аспаратаминотрансферазы – 28 Ед/л.

Результаты суточного мониторирования АД подтвердили наличие АГ. Среднее САД за сутки составило 154 мм рт. ст. (дневное САД – 157 мм рт. ст.), диастолическое АД – 95 мм рт. ст., что превысило нормальные значения. Отмечено нарушение суточного ритма САД по типу non-dipper, т.е. отсутствие достаточного снижения АД в ночное время, особенно неблагоприятное в отношении развития осложнений в виде ХИМ и КН.

По данным эхокардиографии у пациента выявлены признаки ГЛЖ. Фракция выброса ЛЖ – 61%.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены единичные асимметричные мелкие (до 0,2 см в диаметре) очаги лейкоареоза сосудистого генеза в области подкорковых базальных ядер больших полушарий.

Оценка высшей нервной деятельности: сознание ясное, контактен, критика состояния своего здоровья не снижена. Результаты нейропсихологического тестирования: тест «Мини-Ког» выполнен без ошибок, общий бал по шкале MMSE – 30 (норма – 28–30). Следовательно, мы можем диагностировать у пациента наличие ЛКН, вполне обратимых при своевременном патогенетическом лечении основной вызвавшей их причины – АГ.

Объем движений в руках и ногах не ограничен, мышечная сила сохранена. Наблюдалось пошатывание в позе Ромберга. Чувствительных и тазовых нарушений не выявлено.

На основании полученных данных можно сформулировать диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени. Дислипидемия. ГЛЖ. Риск «3» (высокий). Ожирение I-й степени. ХИМ I стадии с ЛКН.

Описанный клинический случай демонстрирует классическое проявление АГ с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, включая цереброваскулярные, с развитием ХИМ и легких когнитивных расстройств.

Пациенту было назначено следующее лечение:

1. Диета с пониженным содержанием поваренной соли, животных жиров, легкоусвояемых углеводов и увеличенным потреблением клетчатки.

2. Ходьба в среднем темпе по 30–40 мин в день.

3. Амзаар® 5/100 мг 1 раз в сутки.

4. Зокор 20 мг/сут.

На фоне проводимой терапии состояние пациента значительно улучшилось: головные боли регрессировали, улучшилось общее самочувствие, повысилась работоспособность, исчезло ощущение провалов в памяти, масса тела уменьшилась на 8 кг. Для оценки эффективности терапии было проведено повторное суточное мониторирование АД на фоне лечения препаратом Амзаар® 5/100 мг 1 раз в сутки. Результаты повторного исследования через 24 нед от начала терапии подтвердили достижение целевых значений и нормализацию суточного профиля АД.

В заключение хотелось бы отметить, что препарат Амзаар®, благодаря комбинации лозартана и амлодипина, является не только высокоэффективным гипотензивным средством, но и обеспечивает серьезную органопroteкцию на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, в том числе по отношению к головному мозгу, предотвращая развитие ХИМ, КН и деменции, улучшает прогноз жизни больных АГ.

Литература

- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005.
- Ferri CP, Prince M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366 (9503): 2112–7.

- Суслина ЗА, Варакин Ю.Я., Верецагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
- Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврол. журн.* 2006; 11 (Прил. 1): 4–12.
- Petersen RS, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–8.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Int Med* 2004; 256: 183–94.
- Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. *Cons. Med.* 2004; 2: 138–41.
- Преображенская И.С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. *Спецвыпуск: Психиатрия. Неврология. Фармакека*, 2013; 4: 14–8.
- Elias MF, Wolf PA, 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.
- 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.
- 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.
- Launer LJ, 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.
- Danlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Sierra C, de la Sierra A. Antihypertensive, cardiovascular, and pleiotropic effects of angiotensin-receptor blockers. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 435–41.
- Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther* 2003; 10 (6): 409–14.
- Mancini GBJ, Michael E Miller, Ward Riley (for the PREVENT Investigators) Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
- Forette F, Seux ML. The 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.
- Litbell H, Hansson L, Skoog I et al for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Hypertension* 2003; 21: 875–6.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–26.
- Diener HC, Sacco R, Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamol plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 368–80.
- Tedesco MA, Ratti G, Mennella G et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1130–4.
- Fogari R, Mugellini A. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertension* 2003; 17: 781–5.
- Schrader J et al. Effects of long-term antihypertensive therapy with losartan on blood pressure and cognitive function in patients with essential hypertension and other cerebrovascular risk factors (AWARE observational study). *Med Klin (Munich)* 2008; 103 (7): 491–9.
- Hanon O. Effects of Antihypertensive Therapy on Cognitive Decline in Alzheimer's. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333–41.
- Braszko J. The contribution of AT1 and AT2 angiotensin receptors to its cognitive effects. *Acta Neurobiol Exp* 1996; 56: 49–54.
- Wright JW, Harding JW. The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimer's disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9: 226–37.
- Hanon O, Pequignot R. Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *J Hypertens* 2006; 24 (10): 2101–7.
- Zeng F. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (12): 2877–87.
- Coca A. Ambulatory Blood Pressure in Stroke and Cognitive Dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 150–9.