

# Значение выбора гипотензивной терапии в коррекции поражений головного мозга: от легких когнитивных нарушений до деменции

В.Н.Шишкова✉

ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации. 109240, Россия, Москва, ул. Николоямская, д. 20

Нарушения и болезни нервной системы занимают сегодня первое место среди причин инвалидности. Доля их в общей заболеваемости и инвалидизации растет, что вызвано глобальным ростом сосудистых заболеваний мозга – острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Клиническая картина хронических нарушений мозгового кровообращения, формируясь постепенно, включает в том числе и развитие когнитивных нарушений, вплоть до деменции. Плацдармом для их развития могут служить длительно существующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Проблема формирования когнитивных нарушений у пациентов с ССЗ, особенно артериальной гипертензией (АГ), является актуальной, с учетом постоянного роста распространенности данной патологии в популяции. Возможность повлиять на состояние когнитивных функций у пациентов с АГ, используя традиционные антигипертензивные препараты – сартаны, в процессе достижения целевых значений артериального давления существует. Однако описаны дополнительные преимущества отдельных препаратов данной группы, таких как Микардис и Твинста, в коррекции развития нарушений когнитивных функций.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, телмисартан, амлодипин.

✉veronika-1306@mail.ru

**Для цитирования:** Шишкова В.Н. Значение выбора гипотензивной терапии в коррекции поражений головного мозга: от легких когнитивных нарушений до деменции. Системные гипертензии. 2015; 1: 58–64.

## The meaning of hypertensive therapy choice in the correction of cerebral affection: from mild cognitive impairment to dementia

V.N.Shishkova✉

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Nikoloyamskaya, d. 20

Disorders and neuropathy are the leading cause of disability. Their part of total morbidity and disability is increasing due to the global growth of vascular diseases of the brain: the acute and the chronic disorders of cerebral circulation. The clinical characteristics of chronic disorders of cerebral circulation have been forming gradually, and include the development of cognitive impairments, up to dementia. The base for their development can serve the long-term cardiovascular diseases (CVD). The problem of cognitive impairments in patients with CVD, particularly with arterial hypertension (AH), is a leading one, taking into consideration the fact that these disorders are continuing to grow in the population. There is a real possibility to impact on the cognitive functions condition in patients with AH, using traditional antihypertensive drugs such as sartans to achieve the target blood pressure levels. However, there is the additional benefit of special drugs in this group, such as Micardis and Twynsta, in the correction of cognitive function disorders.

**Key words:** cognitive impairment, arterial hypertension, telmisartan, amlodipine.

✉veronika-1306@mail.ru

**For citation:** Shishkova V.N. The meaning of hypertensive therapy choice in the correction of cerebral affection: from mild cognitive impairment to dementia. Systemic Hypertension. 2015; 1: 58–64.

**П**роблема нарушений когнитивных функций (КФ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями сегодня занимает ведущую позицию по многим причинам. Первая – это прогрессивный рост количества таких больных, у которых возникающие расстройства приводят к снижению качества жизни, нарушению социальной и профессиональной деятельности, а в ряде случаев – инвалидизации и развитию полной зависимости от окружающих в случае деменции. Вторая – неполный охват врачами-специалистами (неврологами, психиатрами, нейропсихологами и т.д.) на тех этапах развития заболевания, когда можно и нужно действовать, чтобы предотвратить дальнейшее прогрессирование состояния. Третье – это, к сожалению, отсутствие реальных знаний и практических навыков по ранней диагностике когнитивных расстройств (КР) у врачей первичного звена, терапевтов – у тех, кто видит пациента первым и наблюдает достаточное количество времени до появления тяжелых симптомов деменции. Возможна еще одна причина – отсутствие понимания важности одновременной коррекции гипотензивной терапии и назначения ноотропного лечения у врача-терапевта, кардиолога или невролога. Безусловно, взаимосвязь всех причин делает эту проблему достаточно сложной, однако во всем можно разобраться.

### Определение КФ

Под КФ понимаются 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:

- Восприятие (гнозис) – способность к распознаванию информации, поступающей от органов чувств.
- Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную в течение жизни информацию.
- Практика – 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.

Выдающиеся отечественные нейропсихологи – Л.Г.Выготский, А.Р.Лурия, Е.Д.Хомская в качестве самостоятельной высшей психической функции выделяют также ин-

теллект (мышление) как способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, а также способность к вынесению суждений и логических умозаключений [1].

Хорошо известно, что когнитивные способности взрослых здоровых лиц весьма различны, так как большинство КФ имеет условно-рефлекторный механизм и развивается 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 заметит начальные признаки снижения КФ, и это будет его беспокоить, в отличие от того, кто не так интенсивно эксплуатирует свой интеллект повседневно. Именно поэтому еще на этапе сбора анамнеза уточнение профессии человека (инженер, менеджер, спортсмен, слесарь и т.д.) дает врачу возможность дифференцировать разные уровни нарушений КФ.

#### **Патоморфологические изменения сосудистой системы и вещества головного мозга, развивающиеся при АГ**

Роль АГ в формировании КН-расстройств была показана в крупных эпидемиологических исследованиях, таких как Фремингемское, EVA Gothenburg, Honolulu-Asia Aging Study [2–5]. У пациентов с АГ отмечаются более низкие результаты показателей всех нейропсихологических тестов (время реакции, пространственная и зрительная память, непосредственное и отсроченное воспроизведение запоминаемых слов, скорость реакции выбора, анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, программирование действий, умозаключение, произвольное внимание. КН обнаруживаются у 73% больных как среднего, так и пожилого возраста с длительностью АГ более 5 лет [5].

Сосудистая система и вещество головного мозга наряду с сердцем, почками и сетчаткой глаза являются органами-мишенями АГ. В процессе развития и прогрессирования АГ формируется сложный комплекс изменений всех сосудов головного мозга. Наиболее тяжелые модификации обнаруживаются во внутримозговых артериях и сосудах микроциркуляторного русла, где преобладают деструктивные изменения, выражающиеся в плазмо- и геморрагиях в стенке сосудов, первичном некрозе миоцитов средней оболочки. Эти процессы приводят к гипертоническим стенозам и облитерации артерий, разрыву их стенок, потере тонуса и образованию перегибов интрацеребральных артерий. В крупных экстрацеребральных артериях развиваются гипертрофия средней оболочки, истончение и ригидность стенок, удлинение и извитость артерий.

В экстракраниальных артериях преобладают очаговые утолщения внутренней оболочки, локальные фиброзные бляшки и деформации в виде удлинения, извитости и перегибов сосудов с образованием патологических перегибов и септального стеноза вследствие утраты мышечных и эластических элементов стенок сосудов. Развивающиеся при АГ патологические процессы в сосудистой системе головного мозга определяют поражение собственно вещества мозга с формированием гипертонической ангионекстафалопатии. Морфологическим субстратом этих нарушений являются мелкоочаговые и диффузные изменения преимущественно глубоких отделов головного мозга – лакуны (лакунарные инфаркты). Наиболее часто лакуны ло-

кализуются в белом веществе лобной доли, затем – в проекции скорлупы, мосту мозга, белом веществе теменной доли, зрительном бугре, хвостотом ядре (в порядке убывания по частоте). Развитие их отражает определенный этап структурной перестройки церебральных артерий и артериол. Клинически указанные изменения могут не проявляться и не ассоциироваться с анамнестическими данными о перенесенных церебральных катастрофах, т.е. быть асимптомными. В то же время наличие множественных мелкоочаговых изменений вещества головного мозга может предвещать развитие сосудистой (мультиинфарктной) деменции. Преимущественная локализация лакунарных инфарктов в лобных долях головного мозга определяет патогенез КН у таких пациентов. Другим важнейшим проявлением ишемических церебральных нарушений становится лейкоареоз, среди механизмов формирования которого выделяют нарушение резорбции ликвора, обусловленное резко выраженным фиброзом капилляров и венул. Все это приводит к развитию персистирующего отека и разрежения ткани мозга в перивентрикулярной области, что при компьютерно-томографическом исследовании проявляется в виде так называемого перивентрикулярного свечения – лейкоареоза. Лейкоареоз отмечается и у здоровых лиц пожилого возраста. Показано, что при нормальном старении развиваются схожие изменения головного мозга: уменьшение массы мозга, углубление и расширение борозд, увеличение объема желудочков мозга вследствие снижения массы белого вещества, значительное уменьшение нейронов в коре. При исследовании мозга умерших лиц среднего и молодого возраста с тяжелыми формами АГ выявлен аналогичный комплекс структурных изменений перивентрикулярного и подкоркового белого вещества, считающийся характерным для инволюционных процессов. Все это позволяет рассматривать АГ в качестве одного из ведущих факторов преждевременного «старения» церебральных сосудов и раннего развития изменений белого вещества мозга [6].

#### **Ранние клинические проявления КН у лиц с АГ и их диагностика**

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

КН представляют собой одно из наиболее распространенных проявлений органического поражения головного мозга, лучше других проявлений коррелируют с объемом пораженной ткани мозга и зачастую определяют общую тяжесть состояния [7].

Учитывая, что пациентов с впервые выявленной АГ в молодом или среднем возрасте 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) сосудистая деменция [8].

В прошлом столетии в медицине основной акцент в изучении и терапии КН делался в отношении деменции. Сегодня развитие методов диагностики и лечения недостаточности КФ привело к значительному повышению интереса к проблеме недементных (легких и умеренных) КН [9].

Термин «умеренные КН» (УКН) впервые был предложен R.Petersen 1999 г. [9]. Согласно критериям УКН могли быть диагностированы при наличии сочетания жалоб на нарушения памяти и объективно подтвержденных нарушениях 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 обнаружение ранних – додементных – стадий болезни Альцгеймера (БА). Последующие исследования показали, что частота распространенности УКН гораздо шире КН, проявляющихся нарушениями памяти. Это привело к пересмотру критериев УКН и созданию новых критериев, в которых не было столь жесткой привязки болезненной симптоматики именно к расстройствам памяти [10].

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 КР: состояние, проявляющееся снижением КФ, которое находит свое отражение в жалобах пациента, особенно с исходно высоким уровнем интеллекта и хорошим образованием, и обнаруживается клинически только при выполнении очень сложных нейропсихологических тестов, а может и вовсе не выявляться [11].

Еще более легкий вариант – так называемые субклинические, субъективные или латентные КР – 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 видели по телевизору, например актера или политика, не сразу вспоминаем, где оставили нужную нам вещь; входя в комнату, забываем, зачем. Указанные симптомы 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, не подтвержденные клинически КН, могут быть самым ранним проявлением заболевания, в том числе и неуклонно прогрессирующего, – БА, при котором максимально раннее обнаружение симптомов и своевременное назначение симптоматического и патогенетического лечения исключительно важны. Субклинические и предумеренные КН объединили термином «легкие КН» (ЛКН) [12].

Сегодня легкие КН и УКН составляют группу недементных КР в отличие от недавнего прошлого, когда они назывались додементными стадиями БА. Указанное различие представляется исключительно важным, поскольку отражает одну из основных идей когнитивной терапии – далеко не каждое когнитивное снижение является неуклонно прогрессирующим, а при своевременном или раннем выявлении причины и назначении необходимой терапии может быть полностью обратимо [12].

Популяционные исследования распространенности легких КН до настоящего времени не проводились. Однако можно предположить, что их распространенность не уступает распространенности УКН и может составлять более 44% у лиц с имеющимися АГ и/или атеросклерозом [1, 13].

Раннее обнаружение потенциально излечимых КР – одна из важных задач современных врача-невролога, терапевта, кардиолога, эндокринолога, семейного врача, поскольку пациенты на ранних стадиях КН составляют большинство из обратившихся за помощью.

В современном мире часто действия врачей первичного амбулаторного звена становятся определяющими в прогнозе развития деменции, так как обнаружение ранних недементных форм КН и своевременная адекватная терапия сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь АГ, часто вполне достаточны, чтобы выраженность КН у пациента значительно уменьшилась, а деменция никогда не наступила.

Учитывая высокую распространенность КН у лиц молодого и среднего возраста, необходимо иметь определенную настороженность в этом отношении. Исследование когнитивной сферы у всех больных неоправданно. Однако такое исследование весьма целесообразно у впервые обратившихся пациентов, особенно среднего возраста, при:

- активных (самостоятельно излагаемых) жалобах на снижение памяти или трудности концентрации внимания;
- свидетельствах родственников о когнитивном снижении за последнее время;
- невозможности для пациента самостоятельно и полно изложить свой анамнез или правильно выполнять рекомендации врача;
- симптоме «поворачивающейся головы»: в ответ на вопрос врача больной поворачивает голову к сопровождающему его родственнику и переадресовывает вопрос ему.

Для исследования КФ врач может использовать любые известные ему нейропсихологические методы и тесты. Врачам разных специальностей, в том числе неврологам, терапевтам и кардиологам, рекомендуется методика «Мини-Ког» (табл. 1).

Не отнимая много времени, данная методика является весьма чувствительной. Невозможность вспомнить после подсказки хотя бы одно слово или ошибки при рисовании часов свидетельствует 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

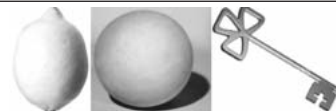
В долговременных эпидемиологических исследованиях были показаны не только связь АГ с развитием КН и деменции, но и терапевтические возможности гипотензивной терапии в снижении риска развития деменции.

Первым исследованием, в котором оценивалось влияние терапии на КФ у пожилых лиц с АГ, было Medical Research Council, включившее 2584 пациента. Через 54 мес лечения существенной разницы в развитии КН у лиц, получавших β-адреноблокатор (β-АБ), или диуретик (гидрохлоротиазид + амилорид), или плацебо, не наблюдалось [14]. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) диуретик хлорталидон также не смог продемонстрировать существенной разницы по влиянию на развитие деменции между группой активного лечения и плацебо. В субисследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension In Europe) в 1998 г. были включены 418 больных с изолированной систолической гипертензией (систолическое артериальное давление – АД в положении сидя 160–219 мм рт. ст. и диастолическое АД менее 95 мм рт. ст.), 1/2 из них получали плацебо, 1/2 – базовую терапию антагонистом кальция (АК). Через 2 года терапии в группе плацебо де-

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**

менция развилась в 1,8% случаев, а в группе АК – 0,9% ( $p=0,05$ ). По данным 5-летнего наблюдения, антигипертензивная терапия АК предотвращала развитие деменции в 19 случаях на 1 тыс. леченных пациентов с АГ [15].

Первым многоцентровым исследованием, доказавшим преимущества блокаторов рецепторов ангиотензина (АТ) II (БРА) для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с  $\beta$ -АБ, было исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study – Исследование влияния лозартана на конечные точки у больных АГ), в котором участвовали 9138 пациентов [16]. По данным этого исследования, при одинаковом снижении АД лозартан уменьшает риск развития инсульта на 25%, а всех сердечно-сосудистых заболеваний – на 13% эффективнее, чем атенолол.

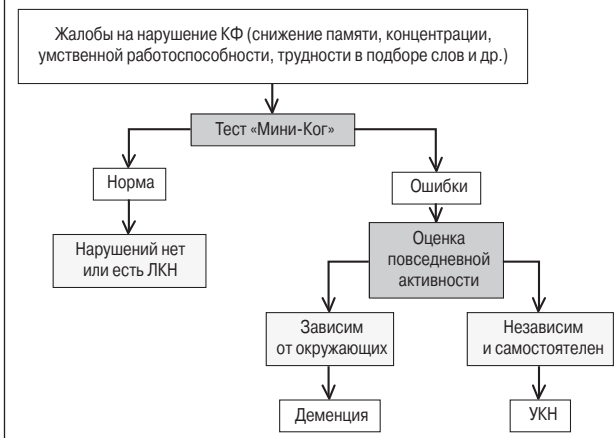
Дальнейшие исследования эффективности новой группы антигипертензивных препаратов (АГП) – БРА – выявили положительное влияние на КФ и риск развития БА и тем самым предопределили выигрышную позицию всей группы в метаанализе O.Napton (табл. 2) [17].

В последние годы множество данных указывает на то, что определенную защитную роль может играть стимуляция АТ-рецепторов 2-го типа при повышении уровня АТ II в крови.

В 1986 г. на основе данных первых исследований по предотвращению инсультов M.Brown и J.Brown высказали предположение, что повышение уровня АТ II в крови при терапии диуретиками может способствовать церебропротекции [18]. Связано это с тем, что АТ II, стимулируя АТ-рецепторы 1-го типа, вызывает вазоконстрикцию проксимальных, относительно крупных сосудов мозга, тем самым защищая дистальные сосуды от образования аневризм Шарко – Бушара и их разрыва. A.Fournier и соавт. предположили, что стимуляция АТ-рецепторов 2-го типа способствует образованию коллатералей и повышает устойчивость нейронов к аноксии при ишемии мозга [19]. Эта гипотеза была подтверждена в ряде экспериментов на животных. Авторы предположили, что препараты, повышающие уровень АТ II в крови, при снижении АД способствуют более выраженной церебропротекции, чем лекарственные средства, уменьшающие его содержание. К препаратам, повышающим концентрацию АТ II в крови, относятся БРА, диуретики, дигидропиридиновые АК и короткодействующие недигидропиридиновые АК.

В августе 2007 г. была опубликована работа, в которой данные разных исследований оценивались исходя из упомянутой гипотезы. В метаанализ были включены результаты 26 проспективных рандомизированных исследований, охвативших данные более 206 тыс. пациентов; общее количество инсультов составило 7505. Полученные данные продемонстрировали, что не уровень АД, достигнутый в различных исследованиях, а получаемая терапия оказывала существенное влияние на риск инсульта. Так, в группе пациентов, принимавших препараты, снижающие уровень АТ II в крови, относительный риск ин-

## Диагностика КН.



сульта достоверно увеличивался на 17% ( $p=0,03$ ) по сравнению с больными, получавшими лекарственные средства, повышающие уровень АТ II, хотя разница в систолическом АД между группами составила лишь 1,3 мм рт. ст. Был сделан вывод, что АГП, увеличивающие образование АТ II в крови (тиазидные диуретики, дигидропиридиновые АК длительного действия и БРА), независимо от степени снижения АД более существенно предотвращают риск инсульта, чем лекарственные средства, уменьшающие содержание АТ II ( $\beta$ -АБ, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и недигидропиридиновые АК длительного действия) [20].

J.Braszko и соавт. предложили гипотезу, согласно которой улучшение КФ на фоне терапии БРА также связывают со стимуляцией АТ-рецепторов 4-го типа в головном мозге АТ IV [21]. Блокада АТ-рецепторов 1-го типа БРА приводит к увеличению уровня эндогенного АТ II и его конвергенции в АТ III, а затем в АТ IV. Данная гипотеза подтверждается в экспериментальных работах, проводимых на животных с использованием стимуляторов АТ-рецепторов 4-го типа, АГП, в частности БРА, а также препаратов, используемых непосредственно для лечения деменции, типа средств на основе гинкго билоба [22].

В следующем анализе возможного влияния на регресс КН на фоне терапии АГ представителями разных классов O.Napton отметил выраженный эффект АК при добавлении их к другой терапии. В этом исследовании также было отмечено, что позитивное влияние на улучшение КФ у АК не связано с их антигипертензивной активностью, но АК обладают собственными церебропротективными свойствами [23].

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 препара-

**Таблица 2. Сравнительное влияние разных факторов и препаратов на КФ у больных АГ (О. Напон 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.   |
| Сартаны                                        | +0,64                | 0,06   |
| $\beta$ -Адреноблокаторы                       | +0,32                | н.д.   |

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

ты 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 [24]. Доказано, что длительная терапия современными АК приводит к уменьшению толщины сосудистой стенки, предотвращая развитие каротидного атеросклероза. В проспективном рандомизированном исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) были получены доказательства выраженного антисклеротического действия дигидропиридинового АК III поколения – амлодипина [25].

Опубликованный в 2013 г. ASCOS анализ практически всех проведенных клинических исследований, направленных на изучение влияния любых АГП на улучшение КФ, показал, что защитный эффект антигипертензивных агентов, по-видимому, зависит от конкретного используемого препарата. Положительные эффекты наблюдались при терапии дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, комбинации периндоприл–индапамид и телмисартан [26].

Неслучайно среди многих представителей класса БРА был выделен телмисартан – мощный высокоселективный БРА, обеспечивающий устойчивый гипотензивный эффект на протяжении 24 ч при использовании 1 раз в сутки. В ряде крупных исследований было установлено, что телмисартан уменьшает поражение органов-мишеней и эндотелиальную дисфункцию, артериальную ригидность, прогрессирование нарушений почечных функций у пациентов с сахарным диабетом типа 2, протеинурию и гипертрофию миокарда левого желудочка [27–32]. Именно за счет исследований, проведенных с телмисартаном, весь класс БРА поднялся в доказательной базе на уровень «золотого стандарта» в кардиологии. Однако у телмисартана есть и дополнительные преимущества перед всем классом БРА – это максимальная в классе активация рецепторов  $\gamma$ , активируемых пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ). Данное дополнительное свойство не только дает значимое преимущество телмисартану во влиянии на улучшение метаболических процессов и состояния сосудистого воспаления, но и лежит в основе максимального защитного эффекта КФ [33, 34].

Действительно, работы последних лет показали, что применение именно телмисартана благоприятно влияет на уменьшение апоптоза нервных клеток гиппокампа, отвечающих за состояние памяти человека и развитие деменции. Причем этот эффект опосредуется через активацию выработки BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофического фактора мозга. Нужно отметить, что BDNF обладает широким рядом функциональных свойств: в период развития человека он вовлечен в дифференцировку нейронов, созревание, выживание и фор-

мирование синапсов. Во взрослом организме одна из наиболее значимых ролей BDNF – нейропротекция, т.е. защита нейронов головного мозга от ишемических атак. Нужно подчеркнуть, что данный эффект подтвержден в условиях метаболического синдрома и не зависит от выраженности гипотензивного действия [35–37]. Таким образом, можно сделать вывод, что телмисартан действует и как ноотропное средство с нейропротективным механизмом действия, влияя на активность и концентрацию нейротрофических факторов, что является, безусловно, ценным качеством у лиц с АГ.

Современные исследования направлены на выявление связей между ренин-ангиотензиновой системой (РАС) и деменцией. Они представляют интерес для выяснения роли разных компонентов РАС в патогенезе БА и оценке терапевтического потенциала АГП, тормозящих РАС, для терапии или предупреждения БА; одним из таких перспективных препаратов также является телмисартан. В исследовании, проведенном у пациентов с БА, телмисартан значительно замедлял прогрессию деменции и улучшал качество жизни лиц с БА [38, 39].

Интересные данные были получены в исследовании R.Fogari и соавт. (2006 г.), где сравнивали влияние телмисартана в суточной дозе 80 мг в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг и лизиноприла в суточной дозе 20 мг также в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг на КФ у 160 пациентов с легкой и умеренной АГ в возрасте 61–75 лет. Через 6 мес терапии в группе телмисартана было отмечено более выраженное снижение АД по данным проведенного в каждой группе суточного мониторингирования. Также были оценены КФ у всех включенных пациентов до и после 24-недельной терапии. Лизиноприл не оказал влияния ни на один из изученных когнитивных параметров, в то время как телмисартан существенно улучшил показатели кратковременной памяти (дефект, который вызывает значимое нарушение повседневной жизни) и функцию зрительно-пространственной ориентации у пожилых пациентов [40].

Проведенные исследования продемонстрировали роль АГ как основного устраняемого фактора риска развития КН и показали, что не контролируемое терапией повышение АД – значимый фактор риска формирования деменции в дальнейшем. Исходя из данных доказательной медицины, полученных в разных исследованиях, влияние АГП на развитие деменции и КН у пациентов с АГ разноречиво в отношении не только различных групп препаратов, но и отдельных представителей внутри одного класса. Связано это, возможно, и с трудностями проведения подобных исследований: неоднородность групп сравнения (пациенты с АГ, как правило, имеют больше факторов риска сосудистых осложнений, чем группа плацебо), невозможность полностью исключить влияния социальной среды, возраста, употребления алкоголя, курения, физической и социальной активности и других факторов, которые могут способствовать развитию деменции. Вероятно, связано также с действительно большей эффективностью лишь некоторых представителей из разных классов АГП.

Таким образом, мощный антигипертензивный и органопротективный эффекты телмисартана (Микардис®) в монотерапии или комбинации с низкой дозой гидрохлоротиазида (МикардисПлюс®) или амлодипином (Твинста®) сегодня по праву могут быть дополнены и нейропротективным эффектом, что связано не только с его способностью блокировать РАС, но и оказывать дополнительный нейропротективный эффект за счет увеличения действия собственных нейротрофических факторов головного мозга. Следует подчеркнуть, что данный эффект не зависит от гипотензивного и был продемонстрирован как для монотерапии телмисартаном (Микардис®), так и для его комбинаций – с гидрохлоротиазидом (МикардисПлюс®) или амлодипином (Твинста®).

## Литература/References

- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Kognitivnye rasstroistva v pozhilom i starcheskom vozraste. Metodicheskoe posobie dlia vrachei. M., 2005. [in Russian]
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB 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.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiia golovnogo mozga. M.: Meditsina, 2001. [in Russian]
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]
- Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013. / Gusev E.I., Bogolepova A.N. Kognitivnye narusheniia pri tserebrovaskuliarnykh zabolovaniakh. M.: MEDpress-inform, 2013. [in Russian]
- 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. *Consilium Medicum*. 2004; 2: 138–41. / Damulin I.V. Legkie kognitivnye narusheniia. *Consilium Medicum*. 2004; 2: 138–41. [in Russian]
- Преображенская И.С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. *Фарматека. Психиатрия/Неврология (Спецвыпуск)*. 2013; с. 14–8. / Preobrazhenskaia I.S. Legkie i umerennye kognitivnye narusheniia – klinicheskie proiavlenniia, etiologiia, patogeneiz, vozmozhnosti ispol'zovaniia nootropnoi terapii. *Farmateka. Psikiatriia/Nevrologiia (Spetsvypusk)*. 2013; s. 14–8. [in Russian]
- Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Suslina Z.A., Varakin Iu.Ia., Vereshchagin N.V. Sosudistye zabolovaniia golovnogo mozga: Epidemiologiia. Osnovy profilaktiki. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]
- Prince MJ, Bird AS, Blizard RA. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312 (7034): 801–5.
- 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.
- 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 randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Hanon O. Effects of Antihypertensive Therapy on Cognitive Decline in Alzheimer's. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333–41.
- Brown MJ, Brown J. Does angiotensin-II protect against strokes? *Lancet* 1986; 2 (8504): 427–9.
- Fournier A et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother* 2009; 9 (9): 1413–31.
- Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM et al. Does the change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J Hypertens* 2007; 25: 1543–53.
- 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 Systems* 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.
- Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther* 2003; 10 (6): 409–14.
- Mancini GB, Miller ME, Ward R (for the PREVENT Investigators). Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
- Coca A. Hypertension and vascular dementia in the elderly: the potential role of anti-hypertensive agents. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (9): 1045–54.
- Rinaldi B, Di Filippo C, Capuano A et al. Adiponectin elevation by telmisartan ameliorates ischaemic myocardium in Zucker diabetic fatty rats with metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (4): 320–8.
- Billecke Scott S, Marcovitz PA. Long-term safety and efficacy of telmisartan/amlodipine single pill combination in the treatment of hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2013; p. 95–104
- Benndorf RA, Appel D, Maas R et al. Telmisartan improves endothelial function in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50 (4): 367–71.
- Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37 (3): 319–27.
- Takagi H, Mizuno Y, Yamamoto H et al. Effects of telmisartan therapy on interleukin-6 tumor necrosis factor-alpha levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res* 2013; 36 (4): 368–73.
- Goyal SN, Bharti S, Bhatia J et al. Telmisartan, a dual ARB/partial PPAR-γ agonist, protects myocardium from ischaemic reperfusion injury in experimental diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (6): 533–41.
- Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности. Гиперинсулинемии и гиподипонектиемии. Вопросы коррекции. Системные гипертензии. 2014; 2: 48–53. / Shishkova V.N. The mechanisms of development cardiovascular disease and type 2 diabetes: the role of insulin resistance, hyperinsulinemia and hypodiponectinemia. Treatment and management. *Systemic Hypertension*. 2014; 2: 48–53. [in Russian]
- Mogi M, Li JM, Tsukuda K et al. Telmisartan prevented cognitive decline partly due to PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 446–9.
- Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan protects against cognitive decline via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase B in hippocampus of hypertensive rats. *J Cardiol* 2012; 60: 489–94.
- Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan improves cognitive function through the increase in neurotrophic factor and inhibition of apoptosis in hippocampus of rats with metabolic syndrome. *FASEB J* 2010 April (24) Meeting Abstract Suppl.: 978.26.
- Washida K, Ihara M, Nishio K, Fujita Y. Nonhypotensive dose of telmisartan attenuates cognitive impairment partially due to peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation in mice with chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 2010; 41 (8): 1798–806.
- Chao-Liang Chou, Hung-I Yeh. The Role of the Renin-Angiotensin System in Amyloid Metabolism of Alzheimer's Disease. *Acta Cardiol Sin* 2014; 30: 114–8.
- Kazumasa K, Haruo H, Hirofumi S. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 207–14.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Lazzar P. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 177–85.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации. E-mail: veronika-1306@mail.ru