Влияние длительной терапии пирибедилом на когнитивные нарушения больных артериальной гипертонией

Ж.М.Сизова✉[1], Л.М.Богатырева[1,2], О.В.Воробьева[1], Н.И.Лапидус[1], А.А.Тяжельников[2]

[1]ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
[2]ГБУЗ Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения г. Москвы. 117556, Россия, Москва, ул. Фруктовая, д. 12

Для оценки встречаемости и степени выраженности когнитивных нарушений у больных артериальной гипертонией (АГ) проведены оценка показателей основных скрининговых нейропсихологических тестов (шкала MMSE – Mini-Mental State Examination, тест «Мини-Ког» и Монреальская шкала) и клинико-инструментальное исследование (суточное мониторирование артериального давления, дуплексное сканирование интра- и экстракраниальных сосудов, магнитно-резонансная томография головного мозга) у 350 амбулаторных пациентов с АГ. Выявлена корреляционная связь между показателями нейропсихологических тестов и степенью поражения белого вещества головного мозга. Терапия агонистом дофамина пирибедилом (Пронoран®) в течение 24 нед приводила к улучшению когнитивных функций у лиц с АГ с сохранением клинически значимого эффекта до 48 нед непрерывного наблюдения, улучшению качества жизни пациентов и снижению числа больных АГ с non-dipper-типом суточной кривой артериального давления.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения, пирибедил, Пронoран, артериальная гипертония, нейропсихологические тесты.
✉sizova-klinfarma@mail.ru
Для цитирования: Сизова Ж.М., Богатырева Л.М., Воробьева О.В. и др. Влияние длительной терапии пирибедилом на когнитивные нарушения больных артериальной гипертонией. Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.). 2015; 1: 11–16.

Effect of long-term piribedil therapy on cognitive impairment in patients with arterial hypertension

Zh.M.Sizova✉[1], L.M.Bogatyreva[1,2], O.V.Vorob′eva[1], N.I.Lapidus[1], A.A.Tyazhel′nikov[2]

[1]I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;
[2]Ambulance unit of Polyclinic №2 of the Department of Health of Moscow. 117556, Russian Federation, Moscow, ul. Fruktovaia, d. 12

We evaluated the statements of main screening neuropsychological tests (MMSE scale – Mini-Mental State Examination, Mini-Cog test and Montreal Cognitive Assessment) and clinical assessment and instrumental examination in 350 outpatients with arterial hypertension – AH (24-hour blood pressure monitoring, duplex scanning of the intra-and extracranial vessels, magnetic resonance imagining of the brain) to assess the prevalence and severity of cognitive impairment in patients with AH. We identified the correlation between the data of neuropsychological tests and the degree of cerebral white matter lesions. Treatment with dopamine agonist piribedil (Pronoran®) for 24 weeks resulted in improvement of cognitive function in people with AH with preservation of clinically significant effect up to 48 weeks of continuous observation, improvement of the quality of life of patients and reduction of the number of people suffering AH with non-dipper daily blood-pressure curve.

Key words: mild cognitive impairment, piribedil, Pronoran, arterial hypertension, neuropsychological test.
✉sizova-klinfarma@mail.ru
For citation: Sizova Zh.M., Bogatyreva L.M., Vorob'eva O.V. et al. Effect of long-term piribedil therapy on cognitive impairment in patients with arterial hypertension. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2015; 1: 11–16.

В последнее время значительный интерес вызывает проблема повышенного артериального давления (АД) как возможного фактора риска (ФР) нарушения когнитивных функций (КФ) у больных артериальной гипертонией – АГ [1–4]. Это связано как с высокой распространенностью АГ среди лиц старшего возраста, так и с характером специфического поражения сосудов головного мозга при этом заболевании. Важность проблемы обусловлена в первую очередь прогрессивным ростом числа таких пациентов, у которых возникающие когнитивные нарушения (КН) приводят к снижению качества жизни, изменению социальной и профессиональной деятельности, а в ряде случаев – при тяжелых КН – инвалидизации и развитию полной зависимости от окружающих.

Кроме того, отсутствие реальных знаний и практических навыков по ранней диагностике КН у врачей амбулаторно-поликлинического звена, понимания у врача-терапевта или кардиолога важности такого вмешательства не позволяет начать лечение на стадии легких и умеренных КН (УКН), когда есть время для проведения профилактики прогрессирования этого тяжелого синдрома. К сожалению, КН часто обнаруживаются лишь на стадии далеко зашедшей деменции, тогда как начальные стадии их развития проходят незамеченными. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь АГ, являются ФР КН, начальные признаки изменения КФ нередко проходят «на глазах» врачей первичного звена, которые ведут таких пациентов без учета их когнитивного статуса, часто не оценивая всей серьезности их состояния.

Имеющиеся в настоящее время данные клинических исследований позволяют утверждать, что модификация ФР и терапия, начатые на более раннем этапе, могут оказаться эффективными и позволят задержать дальнейшее ухудшение КФ [5–7].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что неконтролируемая АГ – достоверный ФР КН, в том числе и тяжелых [8–9]. Результаты 15-летнего наблюдения за больными АГ, преимущественно пожилого возраста, установили достоверную корреляцию между исходно высоким систолическим АД – САД (180 мм рт. ст. и выше) и развитием тяжелой деменции [8]. Повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития КН на 7–16%. При этом на степень тяжести КН у лиц с АГ влияли не столько длительность АГ, сколько характер проводимой антигипертензивной терапии, приверженность терапии и динамический контроль АД.

Из всех заболеваний сердечно-сосудистой системы именно АГ наиболее тесно связана с КН [10–11]. Существу-

ет прямая связь между уровнем АД в возрасте 50 лет и состоянием мышления в 70 лет: чем ниже АД, тем лучше КФ, однако эта позиция в последние годы остается предметом обсуждения [4, 12, 13]. До конца остается неясным вопрос, насколько значимым становится влияние АГ на КФ у больных АГ молодого возраста. Однако существуют данные, что даже в подростковом возрасте более высокий уровень АД ассоциируется со снижением математических и творческих способностей [14].

К настоящему времени достигнуты существенные успехи в понимании патогенеза развития КН. Доказано, что возрастные изменения в головном мозге сопровождаются избирательной гибелью нейронов, в первую очередь в лобной коре мозга, которая регулирует когнитивные процессы. При этом наибольшие изменения происходят в дофаминергических образованиях лобной коры. Показано, в частности, что когнитивный дефицит в значительной степени связан со снижением дофаминергической активности в префронтальной коре, сенсорных ассоциативных корковых центрах и некоторых других отделах мозга. Биодоступность D_2-рецепторов полосатых тел к дофамину уменьшается с возрастом и достоверно коррелирует с результатами выполнения пожилыми лицами тестов на внимание и память [15]. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что закономерно возникающая в пожилом возрасте легкая дофаминергическая недостаточность играет важную роль в патогенезе возрастных нарушений памяти и внимания.

Среди КН выделяют легкие, умеренные и тяжелые. Легкие КН обнаруживаются только с помощью наиболее чувствительных нейропсихологических тестов и не оказывают влияния на повседневную активность, однако, как правило, субъективно осознаются и вызывают беспокойство. При умеренной выраженности КН они не только устанавливаются с помощью специальных методик, но и заметны в повседневном общении с больным. При этом могут возникать затруднения в наиболее сложных видах профессиональной или социальной деятельности, хотя в целом пациенты сохраняют независимость и самостоятельность. Наконец, если вследствие КН возникает частичная или полная зависимость от посторонней помощи, речь идет о тяжелых КН или деменции.

Диагностические критерии УКН

Все более пристальное внимание привлекает промежуточная стадия развития КН, когда они еще не достигают степени деменции, но уже выходят за рамки возрастной нормы. Длительность этой стадии может варьировать в значительных временных пределах – от нескольких месяцев до многих десятилетий. Ранее эти негрубые расстройства нередко трактовали как возрастные изменения. Однако, учитывая их тесную взаимосвязь с последующим развитием деменции, в настоящее время их рассматривают как продромальную стадию тяжелого когнитивного дефекта и применяют обозначение УКН [15, 16].

Критерии оценки УКН впервые были предложены R.Petersen (1999 г.) [17] и были направлены в первую очередь на выявление ранних – додементных – стадий болезни Альцгеймера. Однако последующие исследования показали, что частота распространенности УКН гораздо шире КН, проявляющихся нарушениями памяти. Это привело к пересмотру и созданию новых критериев УКН, в которых не было столь жесткой привязки к расстройствам памяти [17].

Современные модифицированные диагностические критерии УКН:

- наличие КН со слов пациента или его родственников;
- подтверждение КН с помощью нейропсихологических тестов;
- ухудшение КФ по сравнению с недавним прошлым;
- отсутствие выраженных нарушений повседневной активности;
- отсутствие тяжелых КН – деменции.

Для уточнения диагноза УКН в клинической практике необходимо проводить динамическое наблюдение за больным и повторные клинико-психологические исследования. Доказано, что нарастание степени выраженности КН со временем становится одним из наиболее надежных диагностических признаков патологического характера когнитивных расстройств.

Поскольку жалобы больных АГ на снижение памяти и отклонения при выполнении нейропсихологических тестов могут быть вызваны депрессией, ее исключение – важная задача, особенно у пациентов с УКН. В пользу наличия депрессии могут свидетельствовать такие классические признаки, как угнетенное настроение, неспособность получать удовольствие от ранее приятных вещей (ангедония), тоска, чувство вины, апатия, анорексия со снижением массы тела, нарушение сна, плаксивость, психомоторная заторможенность, суицидальные мысли, указания в анамнезе на предшествующее психическое заболевание, особенно настойчивые жалобы на снижение интеллектуальных способностей. Кроме того, о депрессии могут свидетельствовать отсутствие малейших усилий при попытке выполнить нейропсихологические тесты, выраженные колебания при выполнении заданий (больные часто отвечают «не знаю» на самые простые вопросы и неожиданно могут ответить на сложный вопрос). Важный признак депрессии – улучшение состояния пациента (в том числе его КФ) при пробной терапии антидепрессантами.

Принципы терапии КН

Дискутабельными остаются вопросы оптимальной антигипертензивной терапии с позиции эффективной профилактики КН. В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) четко показано, что антигипертензивная терапия снижает риск инсульта и прогрессирования поражения белого вещества, являющегося одним из основных субстратов дисциркуляторной энцефалопатии [18]. Более того, показано, что ограничение ишемического повреждения мозга за счет снижения АД сопряжено с более низкой частотой развития тяжелых КН – деменции. Однако возможности антигипертензивной терапии предупреждать развитие деменции у лиц с АГ без цереброваскулярного заболевания неоднозначны [19]. Только в исследовании SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe Trial) удалось показать превентивный эффект антигипертензивной терапии [20], который, по данным 2-летнего плацебо-контролируемого исследования, был сопряжен со снижением риска развития тяжелых КН.

Результаты других исследований, в частности SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) и HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), оказались менее однозначными [21, 22], что может объясняться недостаточно длительным периодом наблюдения и использованием с целью диагностики краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE – Mini-Mental State Examination), которая недостаточно чувствительна к начальным признакам когнитивного дефицита, особенно сосудистой этиологии.

Следует отметить, что необходимость коррекции АГ для предупреждения КН не вызывает сомнений. Результаты многоцентрового исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension – Исследование влияния лозартана на конечные точки у больных с артериальной гипертензией), в котором участвовали 9138 пациентов, показали, что при одинаковом снижении АД лозартан уменьшает риск развития инсульта на 25%, а всех сердечно-сосудистых заболеваний – на 13% эффективнее, чем атенолол [23].

В работе Т.Е.Морозовой и соавт. (2014 г.) показано, что больным АГ 1–2-й степени без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе с признаками легких и умеренных нарушений КФ следует проводить дифференцированный выбор антигипертензивной терапии и, в частности, из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента отдавать предпочтение периндоприлу с учетом более выраженного и достоверного влияния на показатели КФ по сравнению с эналаприлом [24].

В то же время совершенно очевидно, что снижение АД – необходимая, но недостаточная мера для предупреждения КН. В арсенале практического врача есть достаточное количество лекарственных средств, которые могут оказывать положительное влияние на когнитивную сферу [2, 3]. Однако возможности большинства лекарственных препаратов, в том числе препаратов с вазоактивным действием, в терапии УКН до конца не определены, поскольку не доказана их способность улучшать перфузию головного мозга при длительном использовании [25, 26].

На стадии УКН могут использоваться препараты экстракта гинкго билоба и некоторые другие нейрометаболические средства. У больных АГ с уже развившейся деменцией препаратами выбора становятся ингибиторы холинэстеразы и мемантин (по отдельности или в сочетании друг с другом). Ингибиторы холинэстеразы и мемантин могут быть использованы и у пациентов с УКН, имеющих высокий риск трансформации в деменцию (при наличии быстрого прогрессирования, развивающейся атрофии головного мозга, особенно медиальных отделов височных долей, нейропсихологического профиля, соответствующего ранней стадии болезни Альцгеймера) [27].

Наиболее эффективные препараты для терапии УКН – средства, воздействующие на специфические нейромедиаторные системы и усиливающие активность холинергических, норадренергических, серотонинергических рецепторов. Однако препараты этой группы являются препаратами выбора прежде всего при лечении деменции, уже сформировавшихся тяжелых КН.

В связи с этим наиболее перспективны в отношении положительного когнитивного эффекта патогенетические лекарственные средства – агонисты дофамина, к которым относится пирибедил (Проноран®), обладающий дополнительным пресинаптическим агонизмом к α_2-адренорецепторам [26, 28]. Пирибедил уменьшает распад дофамина в лимбической системе и лобной коре и улучшает норадренергическую передачу, которая играет важную роль в обеспечении когнитивной деятельности [28]. В частности, лучшее запоминание эмоционально окрашенной информации связано, как полагают, с активацией норадренергической системы, поэтому наличие дополнительных норадренергических свойств пирибедила способствует усилению ноотропного эффекта данного препарата [26, 28].

К настоящему времени накоплен достаточный опыт по оценке эффективности пирибедила у более чем 7 тыс. пациентов с возрастными нарушениями внимания и памяти [25, 29]. В ряде работ у лиц с КР на фоне приема пирибедила отмечены улучшение кратковременной и долговременной памяти и внимания, повышение уровня бодрствования [25, 29].

По мнению О.С.Левина и соавт. (2006 г.), пирибедил был наиболее эффективен у тех больных АГ с КН, которые имели более высокое количество сосудистых ФР [30]. Кроме того, более низкая оценка по шкале депрессии Бека была одним из предикторов более высокой эффективности пирибедила у лиц с АГ и УКН [30].

Наш собственный опыт по оценке встречаемости УКН среди пациентов с АГ в реальной амбулаторно-поликлинической практике врача-терапевта показал высокую распространенность УКН у таких больных. Для оценки наличия и степени выраженности КН у лиц с АГ были использованы наиболее доступные и простые для интерпретации в рабо-

те практического врача нейропсихологические тесты: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Монреальская шкала оценки КФ (Мока-тест) и методика «Мини-Ког». Первоначально все больные АГ были протестированы по скрининговой методике «Мини-Ког». Врачам разных специальностей, в том числе терапевтам и кардиологам, рекомендуется методика «Мини-Ког». 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.

При отсутствии отклонений от нормы по результатам выполнения теста пациентам были предложены другие нейропсихологические тесты – MMSE и Мока-тест. С целью исключения депрессии лицам с АГ и УКН и с учетом результатов Мока-теста была предложена Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale).

Результаты нейропсихологических тестов (MMSE), Монреальской шкалы оценки КФ (Мока-тест), методики «Мини-Ког» и HADS у 352 больных АГ 1–3-й степени в возрасте от 50 до 80 лет (средний возраст – 62,7±9,8 года), находившихся на амбулаторном наблюдении и лечении в ГБУЗ «Городская поликлиника» №2, показали, что УКН наблюдались у 66,5% пациентов с АГ (из них у 40,3% больных выявлено сочетание УКР и депрессии), тяжелые КН – у 16,9%. У 16,6% лиц с АГ отклонений при выполнении нейропсихологических тестов установлено не было.

Среди ФР развития УКН у больных АГ выявлены пожилой возраст – 43,6% пациентов старше 70 лет, низкий уровень образования – 49,4%, АГ 2 и 3-й степени – 26,5 и 73,5% больных соответственно; нерегулярное лечение АГ и отсутствие контроля АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии – 65,5 и 39,6% соответственно. У 82,7% лиц отмечалось сочетание нескольких ФР УКН.

Пациенты с АГ и УКН имели более длительный анамнез АГ – 49% страдали АГ более 30 лет (в среднем – 18,1±4,6 года), 28% не получали регулярной антигипертензивной терапии и лечились эпизодически, у 31% цифры АД не достигали целевых значений. В группе контроля средняя анамнестическая длительность АГ составила 5–13 лет (9,5±2,9 года); 79% больных лечились регулярно с хорошим антигипертензивным эффектом (у 59% достигнуты целевые цифры АД).

С целью оценки фармакологической коррекции КН все пациенты с АГ и УКР были разделены на 2 группы. Больные АГ 1-й группы дополнительно к антигипертензивной терапии получали агонист дофаминовых рецепторов пирибедил в дозе 50 мг однократно в сутки; пациенты с АГ 2-й группы находились на стандартной терапии по поводу АГ. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, уровню образования и длительности заболевания.

Через 24 нед лечения пирибедилом по результатам повторных нейропсихологических тестов у лиц с АГ средний результат по шкале MMSE увеличился с 25,4±0,7 до 27,9±0,7 балла (p<0,05), Мока-тесту – с 24,5±0,5 до 27,7±0,8 (p<0,05), что может быть связано с влиянием препарата на биодоступность D_2-рецепторов полосатых тел к дофамину. У больных 2-й группы достоверных изменений нейропсихологических показателей обнаружено не было: средний балл по шкале MMSE составил 25,1±1,0, Мока-тесту – 24,8±0,5 (p>0,05).

Улучшение показателей КФ у лиц с АГ 1-й группы подтверждалось улучшением клинического статуса больных: у 90% отмечено уменьшение жалоб на снижение памяти, у 63,3% – повышение внимания, 56,7% указывали на повышение уровня бодрствования. У больных АГ 2-й группы существенных изменений в структуре жалоб обнаружено не было.

Через 6 мес после отмены пирибедила всем лицам с АГ и УКН проведены повторные нейропсихологические тесты. В группе пациентов с АГ, получавших наряду с антигипертензивной терапией пирибедил, средний результат по шкале MMSE составил 27,2±0,6 балла (p<0,05), Мока-тесту – 27,1±0,7 (p<0,05); в контрольной группе – 25,0±0,9 и 24,1±0,6 по шкале MMSE и Мока-тесту соответственно.

По результатам суточного мониторирования АД у больных АГ 1 и 2-й групп отмечалось сравнимо одинаковое снижение АД. В группе пациентов, получавших антигипертензивную терапию и пирибедил, к 12-й неделе терапии отмечено снижение АД в дневные часы на 7/5 мм рт. ст. для САД и диастолического АД (ДАД) соответственно (p<0,05; p<0,05) и ночные часы на 9/6 мм рт. ст. соответственно (p<0,05; p<0,05). В группе больных, находившихся на терапии только антигипертензивными препаратами, дневное снижение АД составило для САД 8 мм рт. ст. (p<0,05), для ДАД – 5 мм рт. ст. (p<0,05), ночное – 7 и 5 мм рт. ст. соответственно (p<0,05; p<0,05). Однако в 1-й группе лиц с АГ отмечено уменьшение числа пациентов с non-dipper-типом суточной кривой АД на 20% (p<0,05), во 2-й группе – на 11% (p>0,05). Через 24 нед антигипертензивной терапии с пирибедилом показатели САД и ДАД были сопоставимы с данными, полученными на 12-й неделе наблюдения.

Данные результатов оценки интра- и экстракраниальной гемодинамики 20 больных АГ с УКР показали, что у 15 (75%) пациентов наблюдалась извитость внутренней сонной артерии (ВСА), что свидетельствует о структурных изменениях в артериях при АГ, у 2 (10%) – артерии были интактными. Гемодинамически незначимые извитости ВСА выявлены у 3 (20,0%) больных, гемодинамически значимые – у 12 (80%). По форме извитости S-образные формы ВСА наблюдались у 13 (86,7%) пациентов, С-образные – в 13,3%. Атеросклеротические поражения ВСА обнаружены у 4 (20,0%) лиц. У 3 пациентов стенозы ВСА не превышали 50% от просвета внутреннего диаметра и были гемодинамически незначимы, а у 1 из них наблюдалось двухстороннее поражение ВСА. У 1 больного стеноз ВСА составил 75%.

Более детальный анализ результатов ультразвукового исследования показал, что у пациентов с АГ с гемодинамически значимыми нарушениями ВСА отмечались более выраженные исходные КР (25,1±0,4 балла по шкале MMSE), 83,3% больных имели АГ 3-й степени. Лица с гемодинамически незначимыми нарушениями ВСА имели преимущественно АГ 2-й степени; количество баллов по шкале MMSE составило 25,8±0,6.

Для более объективной оценки влияния пирибедила на показатели экстракраниального кровотока мы проанализировали динамику изменения абсолютных величин параметров линейной скорости кровотока в интактных ВСА до и после терапии. Было установлено, что пиковая систолическая скорость кровотока (Pvs) и индекс резистентности (Ri) в этих артериях достоверно не изменились и составили: Pvs исходно – 0,66, через 12 нед – 0,68 (p>0,05); Ri исходно – 0,72, через 12 нед – 0,79 (p>0,05). Полученные данные указывают на то, что пирибедил не оказывает достоверного воздействия на податливость сосудистой стенки и общее периферическое сопротивление сосудов, что, возможно, обусловлено отсутствием дофаминовых рецепторов в интра- и экстракраниальных артериях [31, 32].

По данным результатов магнитно-резонансной томографии у 80% пациентов с АГ и УКН выявлено поражение белого вещества головного мозга в виде перивентрикулярного и/или субкортикального лейкоареоза, в 22,5% случаев – единичные лакунарные инфаркты. Более выраженный субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз наблюдался у больных АГ 3-й степени. Выявлена корреляционная связь между показателями нейропсихологических тестов и степенью поражения белого вещества головного мозга.

Одной из проблем, с которой встречается врач в амбулаторно-поликлинической практике при лечении таких больных, становится низкая приверженность терапии. Наиболее частая причина низкой комплаентности фармакотерапии больных АГ – нарушения памяти, свидетельствующие о возрастных КН.

Результаты исследования показали, что через 24 нед наблюдения у пациентов с АГ, получавших пирибедил, сохранился высокий комплаенс, в то время как в контрольной группе на момент окончания исследования у значительной части больных зафиксированы нарушения лекарственного режима, которые они связывали с забывчивостью и невнимательностью.

Важным требованием современной фармакотерапии является удобство применения препарата. Необходимо отметить, что лицам с АГ и УКН трудно принимать лекарства со сложным режимом титрования, они обычно не фиксируют побочных эффектов или симптомов передозировки препаратов. Это требует назначения лекарственных препаратов с простым режимом приема (лучше однократным), низкой вероятностью лекарственных осложнений, а также удобных лекарственных форм (таблетки, которые больной может свободно проглотить). К препаратам, которые соответствуют критериям удобства и режима приема при долгосрочной терапии, относится препарат пирибедил.

Безопасность и переносимость пирибедила оценивались на протяжении всего периода исследования на основании изучения частоты возникновения нежелательных явлений на фоне длительного приема. Препарат безопасен в применении и обладает хорошей переносимостью. Побочные эффекты возникают редко и не представляют угрозы для жизни и здоровья. Это могут быть чувство сонливости, головокружение, головная боль.

Таким образом, результаты нейропсихологических тестов показали высокую встречаемость УКН среди амбулаторных больных АГ. Для выявления когнитивных расстройств в повседневной практике врача-терапевта возможно использование нейропсихологических методов исследования. С этой целью могут использоваться простые скрининговые шкалы – тест «Мини-Ког» и MMSE, применение и интерпретация которых не требуют специального образования и опыта. Для уточнения степени поражения головного мозга пациентам с АГ показана магнитно-резонансная томография. Выявлена корреляционная связь между показателями нейропсихологических тестов и степенью поражения белого вещества головного мозга.

Выбор препарата для терапии КН зависит от степени их выраженности, быстроты прогрессирования, особенностей нейропсихологического профиля, однако решающим аргументом в пользу длительного применения того или иного средства либо их комбинации служит индивидуальная эффективность у данного конкретного пациента, определяемая как клинически, так и по данным нейропсихологического тестирования.

Назначению препаратов для коррекции КН у больных АГ должна предшествовать оптимальная индивидуальная антигипертензивная терапия. Применение агониста дофамина пирибедила (Проноран®) в течение 24 нед приводит к улучшению КФ у лиц с АГ с сохранением клинически значимого эффекта до 48 нед непрерывного наблюдения, улучшению качества жизни пациентов и снижению числа больных АГ с non-dipper-типом суточной кривой АД.

Литература/References

1. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. М., 2004. / Leliuk V.G., Leliuk S.E. Tserebral'noe krovoobrashchenie i arterial'noe davlenie. M., 2004. [in Russian]
2. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М., 2006. / Suslina Z.A., Geraskina L.A., Foniakin A.V. Arterial'naia gipertoniia, sosudistaia patologiia mozga i antigipertenzivnoe lechenie. M., 2006. [in Russian]
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РКЖ. 2006; 4: 45–50. / Shal'nova S.A., Balanova Iu.A., Konstantinov V.V. i dr. Arterial'naia gipertoniia: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniia sredi naseleniia Rossiiskoi Federatsii. RKZh. 2006; 4: 45–50. [in Russian]
4. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. J Hypertension 2002; 15: 135–42.
5. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. Consilium Medicum. 2004; 2: 149–53. / Damulin I.V. Legkie kognitivnye narusheniia. Consilium Medicum. 2004; 2: 149–53. [in Russian]
6. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте. Журн. неврологии и психиатрии. 2006; 2: 58–62. / Iakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Narusheniia pamiati i vnimaniia v pozhilom vozraste. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii. 2006; 2: 58–62. [in Russian]
7. Kurshner HS. Mild cognitive impairment: to treat or not to treat. Curr Neurol Neurosci Rep 2005; 5 (6): 455–7.
8. Skoog I et al. 5-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347: 1141.
9. Skoog I. The relationship between blood pressure and dementia: a review. Biomed Pharmacother 1997; 51 (9): 367.
10. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. Consilium Medicum. 2004; 2: 138–41. / Damulin I.V. Legkie kognitivnye narusheniia. Sonsilium Medicum 2004; 2: 138–41.
11. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. J Hypertens 2006; 24: 1907–14.
12. DiCarlo A, Baldereschi M, Amaducci L et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. J Am Ger Soc 2000; 8: 775–82.
13. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007; 28: 1462–536.
14. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства и кардионеврология. I Национальный Конгресс «Кардионеврология». М., 2008; с. 17–23. / Iakhno N.N. Kognitivnye rasstroistva i kardionevrologiia. I Natsional'nyi Kongress «Kardionevrologiia». M., 2008; s. 17–23. [in Russian]
15. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. РМЖ. 2004; 10: 573–6. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Sindrom umerennykh kognitivnykh rasstroistv v pozhilom vozraste: diagnostika i lechenie. RMZh. 2004; 10: 573–6. [in Russian]
16. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные нарушения в пожилом возрасте. Лекция. Терапевт. арх. 2006; 1: 80–3. / Iakhno N.N., Zakharov V.V. Legkie i umerennye kognitivnye narusheniia v pozhilom vozraste. Lektsiia. Terapevt. arkh. 2006; 1: 80–3. [in Russian]
17. Petersen RS, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairement: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 303–8.
18. Dufouil C, Chalmers C, Coskun O et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke. The PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging substudy. Circulation 2005; 112: 1644–50.
19. McGuinness B, Todd S, Passmore A, Bullock R. Systematic review: blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. J Neurol Neurosurg Psychiat 2008; 79: 4–5.
20. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998; 352: 2046–52.
21. Peters R, Beckett N, Forette F et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the older patients with hypertension. A substudy of the SCOPE trial. Neurology 2008; 70: 1858–66.
22. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA et al. Candesartan and cognitive decline in Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7: 683–9.
23. Danlof B, Devereux RB, Kieldsen 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.

24. Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В. Влияние антигипертензивных препаратов на состояние когнитивных функций у больных артериальной гипертензией I–II степени. Лечащий врач. 2014; 7: 15–20. / Morozova T.E., Gontarenko S.V. Vliianie antigipertenzivnykh preparatov na sostoianie kognitivnykh funktsii u bol'nykh arterial'noi gipertenziei I–II stepeni. Lechashchii vrach. 2014; 7: 15–20. [in Russian]
25. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврол. журн. 2006; 2: 27–32. / Zakharov V.V. Vserossiiskaia programma issledovanii epidemiologii i terapii kognitivnykh rasstroistv v pozhilom vozraste («Prometei»). Nevrol. zhurn. 2006; 2: 27–32. [in Russian]
26. Bartoli G, Wichrowska E. Controlled clinical trial of piribedil in the treatment of cerebrovascular insufficiency. La Clin Ter 1976; 78 (2): 141–51.
27. Dubois B, Albert ML. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2004; 3: 246–8.
28. Nagaraja D, Jayashree S. Randomized study of the dopamine agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairement. Am J Psychiat 2001; 158: 1517–9.
29. Сизова Ж.М., Воробьева О.В., Богатырева Л.М и др. Умеренные когнитивные расстройства в практике врача-терапевта: диагностика и лечение. Врач. 2014; 4. / Sizova Zh.M., Vorob'eva O.V., Bogatyreva L.M i dr. Umerennye kognitivnye rasstroistva v praktike vracha-terapevta: diagnostika i lechenie. Vrach. 2014; 4. [in Russian]
30. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. Consilium Medicum. 2006; 12: 106–10. / Levin O.S., Golubeva L.V. Geterogennost' umerennogo kognitivnogo rasstroistva: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. Consilium Medicum. 2006; 12: 106–10. [in Russian]
31. Сандриков В.А., Садовников В.И., Федулова С.В., Алиев С.М. Мониторинг микроэмболических сигналов в сосудах головного мозга в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010; 5: 54–63. / Sandrikov V.A., Sadovnikov V.I., Fedulova S.V., Aliev S.M. Monitoring mikroembolicheskikh signalov v sosudakh golovnogo mozga v rannem posleoperatsionnom periode u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh. Ul'trazvukovaia i funktsional'naia diagnostika. 2010; 5: 54–63. [in Russian]
32. Сандриков В.А., Садовников В.И., Федулова С.В. и др. Современный способ детекции эмболии, основанный на транскраниальной допплерографии. Хирургия (Азербайджан). 2010; 4: 5–7. / Sandrikov V.A., Sadovnikov V.I., Fedulova S.V. i dr. Sovremennyi sposob detektsii embolii, osnovannyi na transkranial'noi dopplerografii. Khirurgiia (Azerbaidzhan). 2010; 4: 5–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сизова Жанна Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: sizova-klinfarma@mail.ru

Богатырева Людмила Магометовна – аспирант каф. медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, зав. Центра здоровья ГБУЗ ГП №2

Воробьева Ольга Владимировна – проф. каф. нервных болезней ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Лапидус Наталья Ильинична – канд. мед. наук, доц. каф. медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Тяжельников Андрей Александрович – канд. мед. наук, гл. врач ГБУЗ ГП №2