

Воробьева О.В., Сизова Ж.М., Богатырева Л.М.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Сравнительное исследование стратегий фармакологической коррекции умеренных когнитивных нарушений у больных, страдающих артериальной гипертензией

Цель исследования – изучение распространенности и возможностей фармакологической коррекции когнитивных нарушений (КН) у больных артериальной гипертензией (АГ) путем сравнительной оценки эффективности разных вариантов лечения: антигипертензивной терапии и ее комбинаций с вазоактивными препаратами и агонистом дофаминовых рецепторов пирибедилом.

Пациенты и методы. На первом этапе исследования оценивали распространенность КН в сплошной выборке больных АГ ($n=350$). Вторым этапом включал в себя натуралистическое сравнительное исследование эффективности различных терапевтических стратегий в отношении умеренных когнитивных нарушений (УКН) у больных АГ 1–2-й стадии ($n=91$). Это исследование продолжалось 48 нед и состояло из фазы лечения (24 нед) и фазы последующего наблюдения (24 нед).

Результаты и обсуждение. У 83,4% пациентов сплошной выборки были диагностированы КН, при этом у 16,9% они достигали уровня деменции. Терапия, направленная на достижение и удержание целевых показателей артериального давления (АД), не привела к регрессу УКН. Однако коррекция АД в сочетании с 24-недельным курсом пирибедила оказалась оптимальной у пациентов с КН. В группах пациентов, рандомизированных на дополнительный прием только пирибедила или пирибедила с ноотропными и/или сосудистыми препаратами, уровень счета по шкале МоСа (Montreal Cognitive Assessment) к концу лечения увеличился с $24,5 \pm 0,8$ до $27,5 \pm 0,6$ балла ($p < 0,05$) и с $24,9 \pm 0,7$ до $27,1 \pm 0,8$ балла ($p < 0,05$) соответственно. Межгрупповых различий в группах пациентов, рандомизированных на дополнительный прием пирибедила, не было. Динамика когнитивного статуса в фазе дальнейшего наблюдения показала долгосрочное позитивное влияние пирибедила на когнитивную функцию.

Заключение. У пациентов, страдающих АГ, необходимо регулярно проводить скрининг на когнитивную дисфункцию. При УКН, ассоциированных с АГ, наиболее эффективным было лечение, способствующее достижению и удержанию целевых показателей АД в сочетании с длительным курсом пирибедила.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; церебральная микроангиопатия; умеренные когнитивные нарушения; пирибедил.

Контакты: Ольга Владимировна Воробьева; ovvorobeva@mail.ru

Для ссылки: Воробьева ОВ, Сизова ЖМ, Богатырева ЛМ. Сравнительное исследование стратегий фармакологической коррекции умеренных когнитивных нарушений у больных, страдающих артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):52–59.

Comparative study of pharmacological correction strategies for moderate cognitive impairment in hypertensive patients

Vorobyeva O.V., Sizova Zh.M., Bogatyreva L.M.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991*

Objective: to investigate the prevalence of cognitive impairment (CI) and possibilities of its pharmacological correction in hypertensive patients, by comparatively evaluating the efficiency of different treatment options: antihypertensive therapy and its combinations with vasoactive drugs and the dopamine receptor agonist piribedil.

Patients and methods. At the first stage of the investigation, the prevalence of CI was assessed in a continuous sample of hypertensive patients ($n=350$). The second stage included a naturalistic comparative study of the efficiency of various therapeutic strategies for moderate CI (MCI) in patients with Stage 1–2 hypertension ($n=91$). This investigation lasted 48 weeks and consisted of a 24-week treatment period and a 24-weeks follow-up period.

Results and discussion. CI was diagnosed in 83.4% of patients in the continuous sample, while it reached the level of dementia in 16.9%. Therapy aimed at achieving and maintaining blood pressure (BP) targets did not lead to the regression of MCI. However, BP correction in combination with a 24-week piribedil therapy cycle was optimal in patients with CI. By the end of treatment, the Montreal Cognitive Assessment (MoCa) scores increased from 24.5 ± 0.8 to 27.5 ± 0.6 ($p < 0.05$) and from 24.9 ± 0.7 to 27.1 ± 0.8 ($p < 0.05$) in the groups of patients randomized to supplemental piribedil alone or in combination with nootropic and/or vascular drugs, respectively. There were no intergroup differences in the groups of patients randomized to supplemental piribedil. The time course of cognitive changes in the further follow-up period showed a long-term positive effect of piribedil on cognitive function.

Conclusion. It is necessary to regularly screen for cognitive dysfunction in hypertensive patients. The most effective treatment in com-

bination with a long-term piribedil therapy cycle for hypertension-associated MCI was to promote the achievement and retention of blood pressure targets.

Keywords: hypertension; cerebral microangiopathy; moderate cognitive impairment; piribedil.

Contact: Olga Vladimirovna Vorobyeva; ovvorobeva@mail.ru

For reference: Vorobyeva OV, Sizova ZhM, Bogatyreva LM. Comparative study of pharmacological correction strategies for moderate cognitive impairment in hypertensive patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):52–59.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-52-59

Социально-экономическое значение когнитивных нарушений (КН) и связанных с ними заболеваний в ближайшем будущем в большинстве стран мира будет возрастать. В контроле деменции решающую роль играют первичная профилактика, диагностика и воздействие на факторы риска. Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых широко распространенных заболеваний среднего и зрелого возраста, которое рассматривается как основной модифицируемый фактор риска развития церебральной микроангиопатии. К клиническим проявлениям АГ относятся КН. По эпидемиологическим данным, повышение артериального давления (АД) наблюдается более чем у 60% лиц 55 лет и старше и более чем у 80% лиц старше 85 лет [1]. Головной мозг наиболее рано поражается при АГ, и в первую очередь страдают сосуды мелкого калибра (церебральная микроангиопатия). Церебральная микроангиопатия – главная причина КН и сосудистой деменции. В основе ассоциации АГ и КН лежит прямое поражение вещества мозга, которое проявляется нарушением архитектуры подкоркового и перивентрикулярного белого вещества полушарий головного мозга и лакунарными инфарктами. При патологоанатомических исследованиях установлена еще более тесная связь между уровнем АД и увеличением частоты нейрофибриллярных клубочков и атрофии головного мозга при АГ [2].

Существуют противоречивые мнения о влиянии антигипертензивной терапии на когнитивные функции [1, 3]. Раннее начало антигипертензивной терапии может уменьшить КН или, по крайней мере, отсрочить появление деменции. Но строгих доказательств класса А, свидетельствующих о пользе лечения АГ (>160/90 мм рт. ст.) для сохранения/улучшения когнитивной функции, нет [4]. Поэтому крайне важным остается поиск наиболее рациональных вариантов симптоматической терапии умеренных когнитивных нарушений (УКН), ассоциированных с АГ.

Цель исследования – изучение распространенности и возможностей фармакологической коррекции КН у больных АГ путем сравнительной оценки эффективности разных вариантов лечения: антигипертензивной терапии и ее комбинаций с вазоактивными препаратами и агонистом дофаминовых рецепторов пирибедилом.

Дизайн исследования. Исследование включало два этапа. На первом этапе проводилась оценка распространенности КН в сплошной выборке больных АГ. Второй этап представлял собой натуралистическое сравнительное исследование эффективности влияния разных терапевтических стратегий на когнитивные функции у больных АГ I–II стадии с УКН. Натуралистическое сравнительное исследование продолжалось 48 нед и состояло из фазы лечения (24 нед) и фазы последующего наблюдения (24 нед).

Пациенты и методы. *Исследуемая популяция.* Методом сплошной выборки в исследование было включено 350 пациентов с диагнозом АГ I–III стадии, находившихся с 2011 по 2013 г. на диспансерном наблюдении и лечении в поликлинике №2 ДЗ Москвы. Среди них было 168 (48%) мужчин и 182 (52%) женщины 50–80 лет (средний возраст 64,5±9,6 года). Диагноз АГ основывался на следующих критериях: 1) постоянное использование пациентом какого-либо антигипертензивного лечения или 2) систолическое артериальное давление (САД) >160 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) >95 мм рт. ст. во время двух раздельных измерений.

Для наблюдательного исследования из общей выборки была сформирована клинически однородная группа, включавшая 91 пациента (43 мужчины и 48 женщин) с УКН 25–22 балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCa).

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст 50 лет и старше;
- 2) установленный диагноз АГ I–II стадии;
- 3) наличие синдрома УКН, согласно критериям МКБ-10;
- 4) счет по шкале MoCa от 22 до 25 баллов;
- 5) отсутствие по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга структурных нарушений, за исключением признаков лейкоареоза и/или «немых» лакунарных инфарктов;
- 6) письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) наличие другого (кроме АГ) заболевания или патологического состояния, которое, по мнению врача, может быть причиной синдрома УКН;
- 2) признаки тяжелых кардиологических, гематологических, иммунологических, дыхательных, урологических, желудочно-кишечных, печеночных, почечных, метаболических, обменных, психических, дерматовенерологических заболеваний, нарушения питания, признаки коллагеноза, скелетно-мышечных, злокачественных и подобных заболеваний в анамнезе или по данным физикального осмотра и/или лабораторных анализов, которые могут препятствовать участию пациентов в исследовании и влиять на его результаты;
- 3) алкоголизм или наркомания в анамнезе;
- 4) наличие в анамнезе психозов и/или сведений о приеме антипсихотических препаратов;
- 5) двигательные, сенсорные, поведенческие или иные нарушения, которые могут затруднить проведение запланированных исследований в полном объеме;
- 6) индекс массы тела >30;
- 7) прием психотропных, сосудистых, метаболических, ноотропных препаратов в предшествующие 3 мес;

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АГ

Показатель	Количество больных	
	n	%
Мужчины/женщины, n	168/182	48/52
Средний возраст, годы	64,5±9,6	
Образование, n:		
высшее	147	42
среднее	203	58
Длительность АГ, годы:		
до 10	96	27,4
10–20	148	42,3
>20	106	30,3
АГ, n:		
I-я/2-я/3-я степень	117/211/22	33,4/60,3/6,3
I/II/III стадия	11/173/166	3,1/49,4/47,4
САД, мм рт. ст., M±m	164,88±6,73	
ДАД, мм рт. ст., M±m	103,67±4,97	
Сопутствующие заболевания, n:		
ИБС	165	47,1
ОНМК	42	12
ХСН	59	16,8
нарушения ритма сердца	69	19,7
СД	62	17,7
язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	47	13,4
варикозная болезнь вен нижних конечностей	42	12
Наличие регулярной антигипертензивной терапии, n	247	70,6
Прием сосудистых и ноотропных препаратов, n:		
постоянно	15	4,28
курсами	188	53,7
не принимают	147	42

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет.

8) невозможность или нежелание пациента находиться под наблюдением врача в течение 24 нед.

Все пациенты методом независимой последовательной рандомизации были распределены в три группы в зависимости от варианта лечения. В 1-ю группу вошли 14 мужчин и 16 женщин (средний возраст 61,9±7,9 года), которым проводили только медикаментозную коррекцию АД. Во 2-ю группу включено 13 мужчин и 17 женщин (средний возраст 62,8±6,5 года), которые наряду с антигипертензивной терапией дополнительно получали агонист дофаминовых рецепторов пирибедил в дозе 50 мг 1 раз в сутки после еды. В 3-ю группу вошли 16 мужчин и 15 женщин (средний возраст 61,2±6,4 года), которые получали антигипертензивную терапию и агонист дофаминовых рецепторов пирибедил (50 мг/сут) в сочетании с ноотропными и/или сосудистыми препаратами, назначаемыми лечащим врачом в свободном режиме. В качестве сосудистых и ноотропных препаратов применяли пирацетам – у 9 (29%) больных, винпоцетин – у 10 (32,3%), церебролизин – у 6 (19,4%), экстракт листьев гинкго двулопастного – у 8 (25,8%), фенотропил – у 5 (16,1%), ноопепт – у 4 (13%) и никотиноил гамма-аминомасляную кислоту – у 2 (6,5%). Длительность терапии во всех группах составила 24 нед.

Плановую оценку эффективности и безопасности проводили во время стартового визита и в фазе лечения на 12-й и 24-й неделях, а также в фазе последующего наблюдения на 48-й неделе. Основным показателем эффективности было изменение стартового балла шкалы MoCa. Дополнительно оценивали достижение и удержание целевых показателей АД в фазе лечения. Безопасность и переносимость терапии определяли по частоте и выраженности побочных эффектов. Фиксировали все неблагоприятные изменения в состоянии здоровья пациента с момента его включения в исследование и в течение всего периода лечения и последующего наблюдения (48 нед).

Использовались следующие методы и оценочные шкалы:

- клиническое наблюдение – включало анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию в покое, измерение АД на обеих руках по методу Короткова после 10-минутного отдыха больного в положении сидя;

- суточное мониторирование АД (СМАД) – проводилось в течение 24 ч с использованием портативных регистраторов BR-102 (Schiller, Швейцария), которые сочетают в себе аускультативный и осциллометрический методы регистрации АД. Показатели АД фиксировали в дневной период каждые 20 мин, в ночной период – каждые 40 мин. Данные СМАД анализировали при 75–80% и более удачных измерений за

сутки или при 70% удачных измерений при наличии не менее двух успешных измерений в течение каждого часа мониторинга. Исследование выполняли всем пациентам на 0-й неделе (стартовый визит) и 12-й и 24-й неделях (фаза лечения);

- МРТ головного мозга – выполнялась однократно на МР-томографе Excelart Vantage (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Обработка диагностических изображений осуществлялась на рабочей станции с установленным программным обеспечением Tethys. Для количественной оценки степени выраженности лейкоареоза использовали визуальную шкалу Fazekas (1987) [5]. МРТ проводили выборочно 38 пациентам, включенным в терапевтическое наблюдательное исследование;

- тест Мини-Ког (Mini-Cog) – применялся однократно для выявления выраженных КН или деменции с целью изучения распространенности КН в сплошной выборке больных АГ;

- госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) – использовалась однократно для оценки уровня тревоги и депрессии в сплошной выборке пациентов с АГ;

- Тест MoCa – служил для оценки различных когнитивных сфер (концентрация, в том числе внимание, испол-

нительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация), ранжирования КН в сплошной выборке и определения эффективности различных терапевтических стратегий;

- оценка переносимости терапии исследуемыми препаратами — проводилась на основании зарегистрированных в течение исследования нежелательных явлений (НЯ).

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с помощью прикладных программ Microsoft® Excel 2002 и SPSS 11.5. Применяли непараметрические методы для анализа параметров с негауссовским распределением показателей с использованием корреляционного анализа по Спирмену, критерия Уилкоксона для парных сравнений.

Результаты. Оценка распространенности КН. Характеристика 350 пациентов сплошной выборки представлена в табл. 1.

Среди больных сплошной выборки незначительно преобладали женщины. Большинство пациентов (72,6%) страдали АГ свыше 10 лет. Доминирующим коморбидным состоянием АГ были сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, нарушения ритма сердца). Обращала на себя внимание низкая приверженность антигипертензивной терапии. Почти треть пациентов (29,4%) принимала антигипертензивные препараты нерегулярно. Напротив, доля пациентов, получавших сосудистые и ноотропные препараты, была значительной (58%).

Основным поводом для обращения в поликлинику были неспецифические жалобы на головную боль (60,3%), головокружение (36,6%), снижение концентрации внимания (32,9%), быструю утомляемость (42,5%), нарушение сна (54,1%), снижение работоспособности (64,7%), тревожность (33,5%), которые пациенты связывали с повышением АД. При активном расспросе более двух третей (77,4%) пациентов указывали на снижение памяти.

Все больные АГ, включенные в сплошную выборку, были протестированы по скрининговой методике Mini-Cog. У 59 (16,8%) из них по данным теста Mini-Cog выявлены выраженные КН: 42 пациента не смогли воспроизвести ни одного слова из трех, а 17 вспомнили одно или два слова, но не справились с выполнением субтеста рисования часов. Пациентам с АГ (n=291) без отклонений от нормы по результатам теста Mini-Cog, а также тем, кто частично выполнил субтест на запоминание (воспроизвели одно или два слова) и полностью справился с выполнением субтеста рисования часов, было проведено тестирование по шкале MoCa. У 58 (16,57% общей выборки) пациентов когнитивные функции были сохранены (суммарный счет по MoCa от 26 до 30 баллов). У 233 (66,57% общей выборки) больных имелись УКН (суммарный счет по MoCa от 22 до 25 баллов; рис. 1).

При нейропсихологическом обследовании 350 амбулаторных пациентов с АГ I–III стадии в возрасте 50–80 лет, большинство из которых регулярно получали антигипертензивную терапию, КН выявлены в 83,4% случаев, при этом в 16,9% из них КН достигали уровня деменции. Важной представляется диссоциация между жалобами на субъективное снижение памяти и данными нейропсихологического тестирования. Так, из 124 пациентов, которые не предъявляли жалобы на снижение памяти, КН имели 3 (2,4%), напротив, в когорте пациентов, субъективно низко оценивавших свои мнестические возможности, у 17% когнитивные функции оставались в норме.

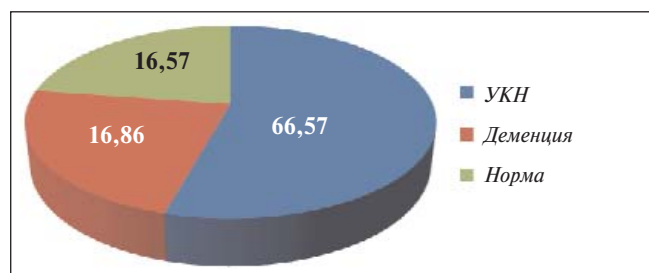


Рис. 1. Частота КН (в %) у пациентов с АГ

Таблица 2. Показатели СМАД у пациентов (n=91), включенных в терапевтическое наблюдательное исследование (M±m)

Характеристика	Показатель	
Суточное САД, мм рт. ст.	151,7±13,3	
Суточное ДАД, мм рт. ст.	103,3±9,4	
Дневное САД, мм рт. ст.	155,1±13,7	
Дневное ДАД, мм рт. ст.	105,1±9,8	
Ночное САД, мм рт. ст.	159,2±16,3	
Ночное ДАД, мм рт. ст.	99,7±10,3	
Индекс времени, %:		
САД	80,5±16,9	
ДАД	78,1±17,1	
Тип суточной кривой	САД, n (%)	ДАД, n (%)
Night-peaker	17 (18,7)	15 (16,5)
Non-dipper	36 (39,5)	28 (30,8)
Over-dipper	9 (9,9)	10 (11)
Dipper	29 (31,9)	38 (41,7)

Клиническая характеристика пациентов наблюдательного исследования. Всем пациентам (n=91), включенным в терапевтическое наблюдательное исследование, было проведено СМАД, которое показало повышение исходных значений САД и ДАД во все периоды наблюдения (среднее суточное, среднее дневное и среднее ночное АД; табл. 2). Также у этих пациентов были выявлены высокие показатели (в 2–3 раза и более выше нормы) гипертонической нагрузки: индекс времени по САД и ДАД во все периоды измерений. У двух третей пациентов (68,1%) имелось исходное нарушение суточного профиля АД по САД и у половины (58,2%) пациентов – по ДАД. Самым частым типом нарушения суточного профиля АД было недостаточное снижение САД (39,5%) и ДАД (30,8%) в ночное время (non-dipper).

Анализ корреляции между уровнем КН (суммарный счет MoCa) и АД показал, что на снижение когнитивных функций влияет преимущественно средний суточный уровень САД (r=-0,3; p<0,05).

Средняя степень выраженности лейкоареоза при оценке МР-сканов по визуальной шкале Fazekas составила 1,8 балла, что соответствует умеренному, сливающемуся лейкоареозу. Анализ корреляции степени выраженности

Таблица 3. Клинико-демографические показатели у пациентов, получавших разные варианты лечения

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=31)
Мужчины, n (%)	14 (46,7)	13 (43,3)	16 (51,6)
Женщины, n (%)	16 (53,3)	17 (56,7)	15 (48,3)
Возраст, годы, M±m	61,9±7,9	62,8±6,5	61,2±6,4
Длительность АГ, годы, M±m:			
до 10	5 (7,5±2,5)	5 (7,8±2,9)	4 (7,6±2,4)
10–20	14 (15,7±3,4)	16 (15,9±3,1)	15 (16,0±2,9)
>20	11 (23,5±1,5)	9 (23,1±1,7)	12 (23,6±1,8)
Степень АГ, n (%):			
1-я	2 (6,6)	3 (10)	3 (9,68)
2-я	17 (56,7)	14 (46,7)	16 (51,6)
3-я	11 (36,7)	13 (43,3)	12 (38,7)
Офисное САД, мм рт. ст.	153,62±7,62	155,11±8,21	154,37±5,77
Офисное ДАД, мм рт. ст.	93,75±5,25	92,19±6,63	94,88±5,71
МоСа-тест, баллы	24,6±0,3	24,5 ± 0,8	24,3±0,4

Примечание. p > 0,05.

лейкареоза с уровнем когнитивного дефицита и АД (по данным СМАД) позволил выявить определенные закономерности. Степень поражения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas отрицательно умеренно коррелировала с суммарным счетом МоСа ($r=-0,3$; $p<0,05$). Среднее суточное САД положительно умеренно коррелировало с выраженностью перивентрикулярного ($r=0,4$; $p<0,05$) и субкортикального ($r=0,4$; $p<0,05$) лейкоареоза в лобных долях головного мозга.

Сравнительная оценка эффективности различных терапевтических стратегий. Группы, рандомизированные в зависимости от варианта лечения, были сопоставимы по количеству больных и основным клинико-демографическим и клиническим показателям (табл. 3). Все пациенты полностью прошли фазу лечения. Фазу последующего наблюдения завершили 20 пациентов, получавших только скорректированную антигипертензивную терапию (1-я группа), и 36 пациентов, у которых антигипертензивная терапия была дополнена пирибедилом (2-я и 3-я группы).

Тщательная коррекция антигипертензивной терапии в течение 6 мес привела к достижению и удержанию (с 12-й по 24-ю неделю) целевых показателей АД у пациентов всех трех групп, получавших разные варианты лечения. На фоне коррекции антигипертензивной терапии по данным СМАД уже через 12 нед лечения во всех группах отмечено достоверное снижение среднего дневного, среднего ночного и среднего суточного САД и ДАД ($p<0,05$ для всех показателей). Дополнительно во всех трех группах отмечались достоверное уменьшение времени нагрузки повышенным САД в течение суток и повышенным ДАД в дневные часы, а также достоверное снижение вариабельности САД днем (табл. 4). На 24-й неделе наблюдения показатели СМАД в целом не отличались от показателей, зафиксированных на 12-й неделе, что свидетельствует об удержании целевых значений АД.

Стратегия, направленная только на достижение и удержание целевых показателей АД (1-я группа), не повлияла на нейропсихологический статус пациентов.

В 1-й группе изменение среднего результата по шкале МоСа в точках оценки эффективности лечения было в пределах статистической ошибки: соответственно 0-я неделя – 24,6±0,3 балла; 12-я неделя – 24,7±0,4 балла и 24-я неделя – 24,8±0,5 балла ($p>0,05$). Напротив, во 2-й и 3-й группах больных, которым назначали комплексное лечение, включавшее пирибедил, наблюдалась отчетливая позитивная динамика КН. У пациентов 2-й группы, получавших успешно скорректированную антигипертензивную терапию и дополнительно пирибедил, средний уровень счета по шкале МоСа к 12-й неделе лечения достиг 25,8±0,7 балла, а к 24-й неделе увеличился до 27,5±0,6 балла, что значимо отличалось от исходного уровня (24,5±0,8; $p<0,05$). У больных 3-й группы, у которых антигипертензивная терапия была дополнена пирибедилом и сосудистыми и/или ноотропными препаратами, средний уровень счета по шкале МоСа вырос с 24,9±0,7 до 26,0±0,6 балла к 12-й неделе ($p<0,05$) и до 27,1±0,8 балла к 24-й неделе лечения ($p<0,05$). Различий между 2-й и 3-й группами по показателям шкалы МоСа на 12-й и 24-й неделях лечения не обнаружено (рис. 2).

Динамика когнитивного статуса в фазе последующего наблюдения (48-я неделя) показала долгосрочное позитивное влияние пирибедила на когнитивные функции (табл. 5). В группах, дополнительно получавших пирибедил, внутригрупповые и межгрупповые различия среднего уровня счета по шкале МоСа на 24-й и 48-й неделях не достигали уровня статистической значимости ($p>0,05$).

Динамика суммарного показателя шкалы МоСа в фазе последующего наблюдения (48-я неделя) у больных, которым назначали только антигипертензивную терапию, указывала на ухудшение когнитивного статуса (на $\geq 0,5$ балла) в 75% случаев, и только у 25% пациентов суммарный показатель МоСа-теста оставался стабильным или улучшился. Напротив, из 36 пациентов, дополнительно к антигипертензивной терапии получавших пири-

Таблица 4. Динамика показателей СМАД на фоне коррекции антигипертензивной терапии у пациентов, получавших разные варианты лечения

Показатель	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		3-я группа (n=31)	
	0-я неделя	12-я неделя	0-я неделя	12-я неделя	0-я неделя	12-я неделя
САД, мм рт. ст., М±σ:						
дневное	155,4±13,3	138,9±12,3	158,75± 14,1	136,44± 11,8	156,1±13,7	134,5±12,8
<p><i>p</i></p>	0,01		0,01		0,01	
ночное	145,2±15,0	137,6±8,5	144,35± 15,69	136,31± 16,03	148,9±17,7	134,9± 19,9
<p><i>p</i></p>	0,01	0,01	0,01			
суточное	151,95± 13,33	135,60± 12,27	154,85± 13,95	136,44± 8,07	156,2±13,9	135,9±13,3
<p><i>p</i></p>	0,02		0,02		0,04	
ДАД, мм рт. ст., М±σ:						
дневное	104,7±8,1	95,5±5,9	102,55±7,51	94,19±6,83	105,6±10,6	96,9±7,7
<p><i>p</i></p>	0,03		0,03		0,04	
ночное	95,6±8,6	89,0±5,1	93,95±7,82	90,06±6,90	94,6±10,8	91,9±12,7
<p><i>p</i></p>	0,04		0,04		0,02	
суточное	101,0±7,5	97,0±4,9	103,9±7,5	99,3±6,9	102,9±10,8	98,9±7,9
<p><i>p</i></p>	0,04		0,01		0,04	
Индекс времени, %, Ме [25; 75]:						
САД днем	77,8 (16,7; 84,9)	29,5 (4,1; 77,3)	76,3 (40,0; 81,6)	30,5 (14,4; 71,7)	75,9 (28,8; 82,9)	29,9 (13,8; 77,0)
<p><i>p</i></p>	0,03		0,01		0,04	
САД ночью	67,0 (19,4; 88,2)	38,8 (17,5; 70,0)	66,7 (25,0; 100,0)	50,0 (20,5; 73,8)	66,3 (45,2; 94,2)	50,0 (11,3; 84,0)
<p><i>p</i></p>	0,02		0,034		0,043	
ДАД днем	48,0 (16,5; 66,0)	30,8 (16,5; 49,1)	45,0 (30,4; 72,7)	30,6 (17,2; 51,8)	43,59 (20,75; 75,30)	30,43 (15,36; 47,73)
<p><i>p</i></p>	0,048		0,03		0,046	
ДАД ночью	51,5 (11,0; 67,4)	42,3 (30,8; 66,4)	58,3 (25,0; 87,5)	59,4 (45,8; 72,4)	66,8 (25,3; 94,7)	60,0 (33,9; 80,4)
<p><i>p</i></p>	0,81		0,37		0,85	
Вариабельность, %, Ме [25; 75]:						
САД днем	25,7 (13,1; 27,3)	16,7 (12,8; 17,8)	24,9 (14,2; 25,0)	17,1 (11,0; 18,0)	25,1 (12,9; 27,1)	16,9 (9,6; 13,7)
<p><i>p</i></p>	0,01		0,01		0,02	
САД ночью	16,4 (9,81; 17,32)	15,72 (9,57; 16,69)	16,15 (9,00; 17,83)	15,43 (9,82; 16,24)	16,5 (8,0; 17,9)	15,6 (8,8; 16,9)
<p><i>p</i></p>	0,881		0,587		0,49	
ДАД днем	15,2 (10,9; 15,8)	14,1 (10,3; 15,5)	15,5 (10,1; 15,9)	13,5 (8,87; 14,6)	15,0 (8,5; 16,2)	13,1 (7,4; 14,0)
<p><i>p</i></p>	0,79		0,535		0,19	
ДАД ночью	10,0 (7,9; 11,5)	9,3 (7,8; 11,2)	10,0 (6,7; 12,2)	8,8 (6,8; 11,8)	9,9 (6,8; 11,0)	8,9 (8,0; 10,2)
<p><i>p</i></p>	0,7		0,96		0,83	

Примечание. Ме [25; 75] – медиана и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили].

бедил (2-я и 3-я группы), у 69,4% в фазе последующего наблюдения сохранялись те же показатели МоСа-теста, что и на 24-й неделе. Более того, у 13,9% пациентов этой когорты когнитивные показатели улучшились и лишь у 6 (16,7%) ухудшились.

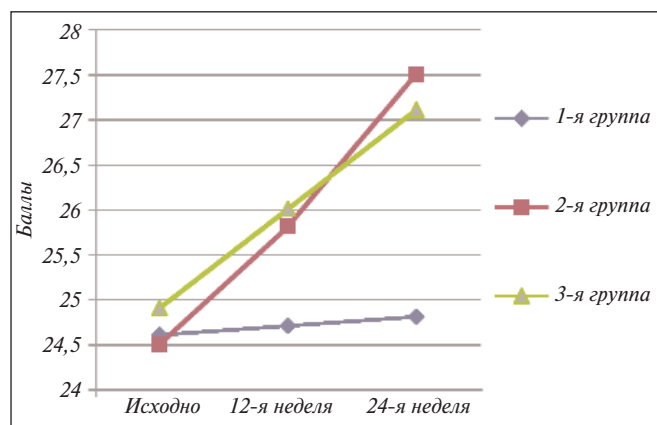


Рис. 2. Динамика показателей шкалы МоСа у пациентов с АГ и КН, получавших разные варианты лечения

Безопасность и переносимость терапии была удовлетворительной во всех группах. Наиболее распространенным НЯ, связанным, по мнению исследователей, с пирибедилом, были диспепсические явления в виде тяжести в эпигастрии и тошноты, которые зафиксированы у 5 (8,2%) пациентов. Степень выраженности их варьировалась от мягкой до умеренной, и ни в одном случае не потребовалось отмены препарата. У всех пациентов диспепсические явления регрессировали в 1-й месяц приема пирибедила.

Обсуждение. Проведенное исследование сплошной выборки 350 пациентов поликлинического звена показало чрезвычайную распространенность КН у лиц с АГ. Распространенность КН (83,4%) оказалась сопоставимой с таковой в Российском эпидемиологическом исследовании КН у лиц старше 60 лет, впервые пришедших на амбулаторный неврологический прием «ПРОМЕТЕЙ» [6]. Но, в отличие от исследования «ПРОМЕТЕЙ», участники настоящего исследования не имели в анамнезе неврологических симптомов или заболеваний. Таким образом, полученные результаты демонстрируют влияние сосудистого фактора риска (АГ) на когнитивные функции при отсутствии явного клинического заболевания. Ассоциация КН с АГ предполагает необходимость целенаправленного поиска КН у

Таблица 5. Динамика среднего балла по шкале MoCa в фазу лечения и фазу последующего наблюдения

Неделя	1-я группа	2-я группа	3-я группа
0-я	24,6±0,3 (n=30)	24,5±0,8 (n=30)	24,9±0,7 (n=31)
24-я	24,8±0,5 (n=30)	27,5±0,6 (n=30)	27,1±0,8 (n=31)
48-я	23,9±2,5 (n=20)	27,3±1,0 (n=17)	27,5±1,7 (n=19)

этой категории больных, причем независимо от предъявляемых жалоб, поскольку имеющиеся у больных жалобы на субъективное снижение памяти и объективные данные нередко не совпадают.

В последнее время появляется все больше доказательств того, что АГ, начавшаяся в среднем возрасте, может сказываться на мозге десятилетиями [7]. Эту гипотезу косвенно подтверждает длительность существования АГ более 10 лет у преобладающего числа наших пациентов. Большая часть из них (72,6%) страдала АГ свыше 10 лет. Настоящее исследование показало, что одним из значимых факторов прогрессирования КН является средний суточный уровень САД, ассоциированный с выраженностью перивентрикулярного ($r=0,4$; $p<0,05$) и субкортикального ($r=-0,4$; $p<0,05$) лейкоареоза в лобных долях головного мозга. Связь САД с быстрым прогрессированием КН убедительно показана в недавних крупных проспективных исследованиях [8] и исследованиях с использованием СМАД [9]. Вероятно, эта зависимость обусловлена тем, что стойкое высокое САД усугубляет нарушение эндотелиальной функции мелких сосудов, приводя к повреждению белого вещества мозга и последовательно усиливая КН. Кроме эндотелиальной дисфункции, существует много потенциальных механизмов, посредством которых высокое САД вызывает повреждение белого вещества мозга, наиболее важными из них являются нарушение гематоэнцефалического барьера и хроническое воспаление.

Наше исследование показало, что терапевтическая стратегия, направленная на достижение и удержание целевых показателей АД в течение как минимум 6 мес, не приводит к регрессу когнитивного дефицита у больных АГ. Это свидетельствует о пользе дополнительного медикаментозного воздействия на УКН у этой категории больных, на что указывают большинство экспертов. Действительно, дополнительное воздействие на дофамин- и норадренергическую передачу (пирибедил) привело к положительной динамике когнитивных функций у пациентов. Отмечено достоверное уменьшение выраженности КН по объективным показателям когнитивных функций (MoCa-тест). При этом степень регресса КН не зависела от дополнительного приема препаратов, воздействующих на церебральную микроциркуляцию, нейрометаболические процессы.

Позитивное влияние пирибедила на когнитивный статус сохраняется длительно (как минимум до полугода) после курсового лечения. Средний показатель MoCa-теста не претерпел статистически значимых изменений между визитами на 24-й (окончание лечения) и 48-й (дальнейшее наблюдение) неделях в группах пациентов, дополнительно получавших пирибедил. Более чем у половины (69,4%) больных, прошедших курс лечения пирибедилом, в фазе последующего наблюдения показатели MoCa-теста сохранились на уровне 24-й недели, и у 13,9% пациентов этой когорты они улучшились по сравнению с 25% пациентов группы только антигипертензивной терапии, у которых эти показатели не изменились.

Пирибедил воздействует как на церебральную дофаминергическую, так и на норадренергическую систему. Препарат хорошо зарекомендовал себя в лечении сосудистых КН, по данным плацебо-контролируемых исследований [10], а также масштабных (мультицентровых) наблюдательных сравнительных российских исследований [6, 11]. Сосудистые КН связаны с лобно-подкорковой дисфункцией и клинически характеризуются снижением интеллектуальной гибкости и брадифренией. В значительной степени когнитивные симптомы лобно-подкорковой дисфункции вызваны недостаточностью дофаминергической медиации. Усиление дофаминергической медиации агонистом дофаминергических рецепторов может способствовать регрессу когнитивного дефицита, обусловленного сосудистым фактором. В то же время активизация норадренергической системы способствует улучшению концентрации внимания и процессу запоминания. Таким образом, двойной механизм действия пирибедила направлен непосредственно на патогенез сосудистых КН.

Заключение. У пациентов среднего возраста, страдающих АГ, необходимо проводить регулярный скрининг на когнитивную дисфункцию, которая может быть ранним предиктором деменции в зрелом возрасте. Следует прицельно обращать внимание на среднее суточное САД, поскольку его повышение является одним из значимых факторов прогрессирования КН. Согласно данным настоящего исследования, терапия, ориентированная на достижение и удержание целевых показателей АД, в сочетании с 24-недельным курсом пирибедила является оптимальной при КН, ассоциированных с АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Di Bari M, Pahor M, Franse LV, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol.* 2001 Jan 1; 153(1):72-8.
2. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging.* 2000 Jan-Feb;21(1):57-62.
3. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998 Oct 24; 352(9137):1347-51.
4. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2016 Dec;68(6):e67-e94. Epub 2016 Oct 10.
5. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Aug;149(2):351-6.
6. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006;11(2):27–32. [Zakharov VV. All-Russian program of epidemiology research and therapy of cognitive disorders in the elderly («Prometheus»). *Nevrologicheskii zhurnal.* 2006;11(2):27–32. (In Russ.)].
7. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension.* 2004 Nov; 44(5):631-6. Epub 2004 Oct 4.
8. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al. Blood Pressure and Cognitive Decline Over 8 Years in Middle-Aged and Older Black and White Americans. *Hypertension.* 2019 Feb; 73(2):310-318. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12062.
9. Li XF, Cui LM, Sun DK, et al. The correlation between cognitive impairment and ambulatory blood pressure in patients with cerebral small vessel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Jul;21(3 Suppl):52-56.
10. Nagaraja D, Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry.* 2001 Sep;158(9):1517-9.
11. Яхно НН, Захаров ВВ, Страчунская ЕЯ и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (По данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ»). Неврологический журнал. 2012;17(4):49-55. [Yakhno NN, Zakharov VV, Strachunskaya EYa, et al. Treatment of non-dement cognitive impairment in patients with hypertension and cerebral atherosclerosis (According to the Russian multicenter study «FUETE»). *Nevrologicheskii zhurnal.* 2012;17(4):49-55. (In Russ.)].

Поступила 9.04.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана АО «Сервье». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.