

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, риск деменции и возможности улучшения когнитивных функций: уникальные особенности периндоприла

О.Д.Остроумова^{1,2}, Н.Ю.Галеева¹, О.В.Бондарец¹, Т.Ф.Гусева¹, И.И.Копченков¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье рассмотрены возможности 5 основных классов антигипертензивных препаратов в снижении риска деменции и влиянии на состояние когнитивных функций. Констатируется, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не имеют класс-эффекта в отношении церебропротекции. Подробно рассмотрены имеющиеся данные о способности периндоприла в профилактике деменции и улучшении когнитивных функций. Обсуждаются возможные механизмы церебропротективного действия периндоприла.

Ключевые слова: когнитивные функции, когнитивные нарушения, деменция, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю., Бондарец О.В. и др. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, риск деменции и возможности улучшения когнитивных функций: уникальные особенности периндоприла. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 67–72.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors – the risk of dementia and possibilities of improving cognitive functions: the unique characteristics of perindopril

O.D.Ostroumova^{1,2}, N.Yu.Galeeva¹, O.V.Bondarets¹, T.F.Guseva¹, I.I.Kopchenov¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubeckaia, d. 8, str. 2

The article considers the possibility of 5 major classes of antihypertensive drugs to reduce the risk of dementia and to impact on cognitive functions. It is noted that angiotensin-converting enzyme inhibitors do not have a class effect associated with cerebral protection. We show in detail the results of perindopril usage for the prevention of dementia and improvement of cognitive functions. We discuss the mechanisms of cerebral protection in case of applying perindopril.

Key words: cognitive functions, cognitive impairments, dementia, arterial hypertension, antihypertensive drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, perindopril.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Galeeva N.Yu., Bondarets O.V. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors – the risk of dementia and possibilities of improving cognitive functions: the unique characteristics of perindopril. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 67–72.

Артериальную гипертензию (АГ) в настоящее время считают главным фактором риска развития нарушений когнитивных функций и деменции.

Когнитивные функции включают 5 основных – гнозис, праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), интеллект, память и речь [1]. **Гнозис** – восприятие информации, способность соединять элементарные ощущения в целостные образы. Пациент с тяжелыми нарушениями гнозиса (агнозия) видит предмет, может его описать, но не узнает его. **Память** – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. **Интеллект** – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений. Необходимо подчеркнуть, что субъективные жалобы больных на память не соответствуют истинным ее нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования. **Речь** – способность понимать обращенную речь и выражать свои мысли вербальным способом (словами). **Праксис** – способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тяжелыми нарушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка («разучился», например, больные разучиваются ходить), несмотря на отсутствие пареза [1].

Согласно классификации академика Н.Н.Яхно (2005 г.) выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства [1]. **Легкие когнитивные расстройства** – снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в том числе на наиболее сложные ее формы. **Умеренные когнитивные нарушения** – это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптацию, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях [1].

Тяжелые когнитивные расстройства – расстройства когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, т.е. вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию. К тяжелым когнитивным расстройствам относится деменция, в том числе сосудистая [1].

Когнитивные расстройства – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через год у 5–15% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами развивается деменция (для сравнения: в общей популяции вероятность ее развития составляет 1–5%), а через 4 года таких пациентов будет уже 70%, соответственно, через 5 лет деменции бу-

дуг подвержены 100% пациентов с когнитивными нарушениями [2, 3].

Сосудистую деменцию, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривают как осложнение АГ [4]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра деменцию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) – при условии, что они затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес [5]. Принципиальным отличием от легких и умеренных когнитивных расстройств является наличие инвалидизации – невозможность сохранять профессиональную или социальную деятельность, в том числе бытовую, дезадаптация [5]. Особенно высока распространенность деменции в старших возрастных группах. По данным популяционных исследований, частота деменции среди лиц пожилого возраста колеблется от 5 до 20% [6].

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (4-я редакция, 2010) сказано, что «в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины артериального давления (АД) с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия (АГТ) может отсрочить ее появление» [4].

Так, в исследовании The Göteborg Study, период наблюдения в котором составлял 15 лет, было выявлено, что наличие повышенного АД в возрасте 70 лет достоверно влияло на факт возникновения деменции в возрасте 79–85 лет [7]. В исследовании Honolulu Asia Aging Study, в котором приняли участие более 3700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, была обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств и деменции в более старшем возрасте [8]. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития когнитивных расстройств на 7–16% [8]. Еще в одном исследовании, где приняли участие почти 6 тыс. больных АГ, выявлена статистически значимая отрицательная обратная связь между уровнем САД, диастолического АД (ДАД) и показателями когнитивных функций независимо от уровня образования, наличия сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний и статуса курения [9].

Таким образом, наличие взаимосвязи между АГ и деменцией (когнитивными нарушениями) в настоящее время не вызывает сомнений.

АГТ и риск развития деменции

В настоящее время в ряде многоцентровых рандомизированных исследований лишь АГТ доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции, хотя и не во всех подгруппах больных [10–12].

В 2013 г. был опубликован важный метаанализ по влиянию АГТ на риск деменции и когнитивные функции [13]. В данный метаанализ включено 19 рандомизированных двойных слепых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 18 515 больных, средний возраст которых 64 ± 13 лет. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 мес (медиана – 6 мес). По данным метаанализа, на фоне АГТ отмечено достоверное улучшение когнитивных функций [13]. При этом АГТ обуславливала достоверное по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых когнитивных функций: исполнительные функции, оперативную и эпизодическую память, скорость когнитивных процессов, внимание, речь. Представляет интерес тот факт, что взаимосвязи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций не выявлено, а между основной и контрольной группой не наблюдалось достоверных различий в снижении как САД ($-20,3 \pm 6,5$ и $-14,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно, $p=0,22$), так и ДАД ($-7,3 \pm 10$ и $-3,2 \pm 11$ мм рт. ст. соответственно, $p=0,52$).

Данный факт позволил авторам метаанализа предположить, что у антигипертензивных препаратов существуют какие-то дополнительные механизмы, помимо снижения АД, которые обуславливают улучшение когнитивных функций [13].

Вторая часть цитируемого метаанализа, включавшая 17 исследований (13 734 пациента), была посвящена сравнению эффекта 5 основных классов антигипертензивных препаратов – АГП (диуретики, β -адреноблокаторы – β -АБ, антагонисты кальция – АК, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа – БРА) на когнитивные функции с плацебо и между собой [13]. Оказалось, что только БРА достоверно улучшают когнитивные функции по сравнению с плацебо ($p=0,02$), тогда как у других 4 классов антигипертензивных медикаментов достоверных по сравнению с плацебо эффектов на когнитивные функции не обнаружено [13].

В 2014 г. были опубликованы результаты крайне интересного наблюдения, охватывающего 140 пациентов старше 50 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,0$ года, 50,5% женщины, АГ диагностирована у 68,6% пациентов), период наблюдения составлял 1 438 836,8 пациенто-лет [14]. Целью данного исследования было сравнение влияния 5 основных классов АГП на риск развития деменции (длительность приема препаратов составляла не менее 180 дней). Из 140 тыс. пациентов, включенных в анализ, 40,3% получали АК, 31,4% – β -АБ, 24,2% – ИАПФ, 22,9% – БРА, также 22,9% – диуретики. За период наблюдения деменция диагностирована у 11 075 пациентов, т.е. частота развития деменции в целом по группе наблюдения составила 7,9% [77,0 случая на 10 (4) пациенто-лет]. Самая низкая частота деменции выявлена в группе БРА – 5,4 (52,9–57,9) на 10 (4) пациенто-лет. В группе АК она составила 7,5,4 (73,2–77,7), диуретиков – 7,9,6 (76,6–82,7), β -АБ – 7,6,2 (73,8–78,8), а самая высокая частота выявлена в группе ИАПФ – 8,6,8 (83,6–89,8) на 10 (4) пациенто-лет. Достоверное снижение риска деменции отмечено в 3 группах – БРА, АК и диуретиков. Снижение риска деменции на фоне лечения БРА было самым значительным: относительный риск деменции составил 0,59 (95% доверительный интервал – ДИ 0,56–0,62). На фоне терапии АК и диуретиками риск деменции также был достоверно ниже и составлял 0,81 (95% ДИ 0,77–0,84) и 0,87 (95% ДИ 0,83–0,91) соответственно. В группах β -АБ и ИАПФ достоверного снижения риска деменции не отмечено: 1,00 (95% ДИ 0,95–1,04) и 1,14 (95% ДИ 1,08–1,19) соответственно. Полученные данные приведены с поправкой на пол, возраст, место жительства (город или сельская местность), наличие АГ, инсульта в анамнезе, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, депрессии [14].

Таким образом, согласно полученным данным ИАПФ как класс препаратов уступают другим АГП в плане профилактики деменции и когнитивных нарушений. Тем важнее с практической и научной точки зрения имеющиеся данные о том, что ИАПФ периндоприл (Престариум® А) снижает риск деменции и способен улучшать когнитивные функции.

Периндоприл и сохранение когнитивной функции

Главным исследованием, в котором периндоприл (Престариум® А) продемонстрировал свои уникальные свойства по церебропротекции, безусловно, является исследование PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [12]. В исследование PROGRESS были включены более 6 тыс. пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в предшествующие 5 лет [12]. Поскольку наличие АГ не являлось критерием включения, в данном исследовании приняли участие не только больные АГ, но и пациенты с нормальным АД [12].

Во время вводного периода, продолжавшегося 4 нед, все больные получали терапию периндоприлом (Престариум® А) – первые 2 нед в дозе 2 мг, вторые 2 нед в дозе 4 мг [12]. После этого пациенты были рандомизированы на 2 группы: группа периндоприла (Престариум® А, при необходимости – в комбинации с индапамидом) и группа плацебо. Период наблюдения составил 4 года [12].

Указанные 2 группы не различались по исходным характеристикам больных [12]. В обеих группах средний возраст пациентов составлял 64 года, 70% были мужчины, представителей европеоидной расы – 61%. Подавляющее большинство больных из обеих групп (активного лечения и группы плацебо) в анамнезе имели инсульт (ТИА в анамнезе констатирована лишь в 22% случаев). Наиболее распространенной формой перенесенного мозгового инсульта был инфаркт мозга. На момент включения в исследование средний уровень АД составлял у больных обеих групп 147/86 мм рт. ст. [12, 15].

В исследовании PROGRESS впервые была предпринята попытка оценить влияние АГТ на риск развития постинсультной деменции и состояние когнитивных функций [15].

Постинсультную деменцию принято диагностировать при наличии ее временной связи с клинически явным эпизодом нарушения мозгового кровообращения. Она может проявляться в первые 3 мес после инсульта (ранняя постинсультная деменция) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздняя постинсультная деменция) [3].

Когнитивные нарушения разной степени тяжести выявляются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем примерно у 1/2 больных [3]. Распространенность деменции в первые 3–6 мес после инсульта колеблется от 5 до 32%, а спустя 12 мес – от 8 до 26% [5]. Наиболее высок риск развития деменции в первые 6 мес после инсульта, однако повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенесших инсульт, сохраняется по крайней мере в течение нескольких лет [3, 5]. В популяционных исследованиях доля пациентов с деменцией среди общего числа лиц, перенесших инсульт, составила 7%, после 3 лет – 10%, после 25 лет – 48%. В клинических исследованиях доля пациентов с деменцией спустя год после инсульта варьирует от 9 до 17%, после 3 лет – от 24 до 28%, спустя 5 лет она составляет 32%. Таким образом, в 5-летней перспективе риск развития деменции у лиц, перенесших инсульт, оказывается примерно в 4–5 раз выше, чем в общей популяции [3, 5].

Поражение экстра- и интракраниальных сосудов крупного и среднего калибра (церебральная макроангиопатия) считается наиболее частой причиной сосудистого поражения мозга, ведущего к постинсультной деменции. Более распространенной причиной церебральной макроангиопатии является атеросклероз, реже – кардиогенная эмболия, обычно повторная (при мерцательной аритмии, пороках сердца и т.д.) [6].

В основе развития постинсультной деменции могут лежать следующие варианты поражения мозга [16]:

- инфаркт «стратегической зоны» мозга, имеющей наиболее тесное отношение к регуляции психических функций (угловая извилина, таламус, лимбические структуры, лобная доля, базальные ганглии);
- мультиинфарктное состояние;
- внутримозговое кровоизлияние;
- сочетание инфарктов или кровоизлияния с диффузным поражением белого вещества;
- сочетание сосудистого поражения мозга и альцгеймеровских изменений в мозге.

Более корректно постинсультную деменцию следует рассматривать как мультифакторное состояние, в развитии которого важную роль помимо самого инсульта может играть и целый ряд других факторов (прежде всего АГ, а

также пожилой возраст, преморбидные когнитивные нарушения, сахарный диабет, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и т.д.) [16].

В исследовании PROGRESS оценку состояния когнитивных функций пациентов (опросник Mini-Mental State Examination – MMSE) проводили исходно, через 6 мес, через 12 мес, а затем через каждый год с момента рандомизации больных [15]. Всем больным с баллом по шкале MMSE < 25 и/или положительным ответом исследователя (вопрос: «Имеет ли этот больной, на ваш взгляд, деменцию?») проводили дальнейшее дообследование с верификацией деменции в соответствии с критериями Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV) [15]. Если деменция возникла после перенесенного в ходе наблюдения в исследовании PROGRESS инсульта, ее называли «деменция после повторного инсульта», если же деменция возникла у пациента, который в ходе наблюдения в PROGRESS избежал повторного нарушения мозгового кровообращения, – «деменция без повторного инсульта» [15]. Кроме того, отдельно оценено влияние АГ на риск развития ухудшения когнитивных функций. В исследовании PROGRESS это рассчитывали как снижение количества баллов по шкале MMSE на 3 и более по сравнению с исходными данными [15]. Исходно в обеих группах средний балл по шкале MMSE составил 29 (максимальный балл по шкале MMSE – 30), а число больных с количеством баллов по MMSE 25 и менее – по 15% в обеих группах [15].

Всего в группе активного лечения деменция зарегистрирована в 6,4% случаев, в группе плацебо – в 7,1% (16 и 19 случаев на 1 тыс. пациенто-лет соответственно) [15]. В группе активного лечения риск развития деменции был ниже на 12% по сравнению с группой плацебо. При этом АГ, основанная на периндоприле (Престариум® А), достоверно ($p=0,03$) снижала риск «деменции после повторного инсульта» на 34% [15]. Риск развития ухудшения когнитивных функций на фоне терапии препаратами периндоприл + индапамид по сравнению с плацебо достоверно снизился на 19% ($p=0,01$), а риск развития ухудшения когнитивных функций после перенесенного повторного инсульта – на 45% ($p=0,001$). При этом выявлено несколько большее снижение риска ухудшения когнитивных функций в подгруппе больных АГ (21%) по сравнению с нормотониками (17%) и у пациентов с исходным наличием когнитивных нарушений (27%), чем у больных без исходных когнитивных нарушений (18%). Кроме того, обнаружено, что риск развития деменции достоверно ($p=0,02$) снижался в подгруппе пациентов без исходных когнитивных нарушений на 31%, что отличало их от больных с исходным наличием когнитивных нарушений [15]. Полученные данные подтверждают точку зрения о том, что в предупреждении деменции ключевое значение имеет адекватная коррекция сосудистых факторов риска, прежде всего АГ [16].

Результаты дополнительного анализа в рамках исследования PROGRESS иллюстрируют влияние терапии периндоприлом на развитие изменений (очагов) в белом веществе головного мозга [17]. Всего 192 пациентам (103 – в группе активного лечения препаратами периндоприл + индапамид и 89 – плацебо) была выполнена магнитно-резонансная терапия (МРТ) головного мозга в динамике (исходно и через в среднем 36 мес). Ко времени проведения повторной МРТ в группе активного лечения различия в снижении АД составили 11,2/4,3 мм рт. ст. (для САД и ДАД соответственно) в пользу, естественно, активного лечения (различия между группами достоверны) [17]. Средний общий объем новых очагов в белом веществе головного мозга в группе периндоприла (Престариум® А) был достоверно ($p=0,012$) ниже (0,4 мм³) по сравнению с группой плацебо (2,0 мм³); $p<0,0001$ [17]. Вызывает особый интерес тот факт, что эти различия были особенно выражены у подгруппы больных с наиболее явным поражением белого вещества

головного мозга на момент включения: на фоне лечения периндоприлом у таких пациентов объем поражения белого вещества не изменился, а в группе плацебо общий объем новых очагов составил 7,6 мм³ [17]. В целом терапия, основанная на периндоприле (Престариум® А), снижает риск развития новых очагов поражения белого вещества головного мозга на 43% [17].

Таким образом, периндоприл (Престариум® А) является единственным ИАПФ с доказанной эффективностью в профилактике постинсультной деменции и прогрессирующей постинсультных когнитивных нарушений.

Периндоприл также улучшает когнитивные функции у пациентов с АГ на более ранних стадиях – до развития инсульта [18, 19]. Целью российского многоцентрового открытого проспективного исследования **ДОМИНАНТА** (рандомизированная многоцентровая программа оценки эффективности периндоприла у больных с артериальной гипертензией) было изучение эффективности и переносимости применения периндоприла (Престариум® А) у больных, находящихся на стационарном лечении по поводу АГ 2–3-й степени [18]. Исследование влияния периндоприла на когнитивные функции проводилось в рамках оценки безопасности, поскольку первоначальная гипотеза была о том, что периндоприл в дозе 8 мг не ухудшит когнитивные функции у данных пациентов. После скринингового исследования в день поступления (визит 1) пациенту назначали периндоприл (Престариум® А) в дозе 8 мг однократно. При недостижении критериев эффективности на визите 5 добавляли индапамид ретард (Арифон ретард) в дозе 1,5 мг утром. При недостижении критериев эффективности на визите 9 добавляли либо препарат центрального действия, либо АК (на усмотрение врача). Использование других АГП не допускалось. Исключением являются больные, уже получающие на момент включения в исследование β -АБ по другим, отличным от АГ показаниям (перенесенный инфаркт миокарда, нарушения ритма и т.д.). В этом случае доза используемого β -АБ должна быть неизменной не менее 4 нед до включения и на протяжении всего исследования [18]. Всего в исследование были включены 126 больных, из них 62 мужчины и 64 женщины: 87 человек моложе 60 лет и 39 – 60 лет и старше.

В результате исследования ДОМИНАНТА было выявлено, что периндоприл (Престариум® А) улучшает когнитивные функции у обследованных пациентов. Так, на завершающем визите не только не отмечено увеличения числа больных со сниженным объемом слухоречевой памяти, но, напротив, в группе лиц 60 лет и старше выявлено достоверное их уменьшение – до 20,5% (исходно – 33%). В группе более молодых пациентов обнаружена сходная тенденция. Точность запоминания (отсутствие замен слов – тест «2 группы по 3 слова») также достоверно возросла в обеих возрастных группах. Так, исходно замены слов отмечены у 82,8% больных моложе 60 лет и у 71,8% лиц старшей возрастной группы, а после лечения – в 10,3 и 20,5% случаев соответственно. Нарушение точности запоминания (наличие замен слов) свидетельствует о нарушении функционирования лобных долей головного мозга, поэтому выявленное улучшение по данному показателю имеет важнейшее клиническое и социальное значение, ведь адекватное функционирование лобных долей – это контроль и регуляция деятельности человека, а значит, его адаптация в обществе [1, 18].

Высокие цифры АД практически всегда сопровождаются нарушением концентрации внимания [1]. Неслучайно поэтому с заданием на внимание не справились в день поступления 72,9% больных моложе 60 лет и более 1/2 – 60 лет и старше. На заключительном визите зафиксировано достоверное уменьшение числа пациентов, не уложившихся во временной норматив, в обеих возрастных группах – до 56,4 и 37,5% соответственно [18].

Задание на изучение внимания включает в себя четыре очень похожие части (таблицы Шульце), и разброс во времени выполнения этих частей может свидетельствовать о более длительно существующем поражении сосудов головного мозга. Поэтому наличие разброса во времени исходно в 2 раза чаще выявлялось у лиц старшей возрастной группы. В дальнейшем зафиксировано достоверное улучшение данного показателя в обеих возрастных группах [18].

Представляет интерес работа Т.Е. Морозовой и соавт. [19], поскольку в ней сравнивали влияние двух ИАПФ – периндоприла и эналаприла на состояние когнитивных функций больных АГ. В проспективное исследование по оценке влияния АПФ на состояние когнитивных функций были включены 82 больных АГ 1–3-й степени (50 женщин и 32 мужчины) в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $58,04 \pm 8,59$ года) без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе, имеющих нарушения когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования. Длительность наблюдения составила 12 нед. Все пациенты перед началом лечения либо вообще не принимали АГТ, либо не получали ее регулярно. Больные методом конвертов были рандомизированы в 2 группы – периндоприла ($n=41$) и эналаприла ($n=41$). Начальная суточная доза периндоприла составила 5 мг, эналаприла – 10 мг, в дальнейшем при недостаточном антигипертензивном эффекте доза увеличивалась соответственно до 10 и 20 мг. В результате было обнаружено, что два ИАПФ по-разному влияют на когнитивные функции: периндоприл улучшает, а эналаприл не влияет. Так, на фоне терапии периндоприлом отмечено уменьшение количества жалоб на ухудшение памяти и внимания с $2,27 \pm 0,90$ до $1,46 \pm 0,64$ ($p < 0,05$), достоверное увеличение показателя MMSE – с $28,56$ до $29,45$ балла, $\Delta\% = 4,04$ ($p < 0,05$), субтеста Векслера 5 с $9,48 \pm 1,9$ до $11,19 \pm 2,02$, $\Delta\% = 24,86$ и субтеста Векслера 7 – с $36,9 \pm 13,12$ до $48,31 \pm 10,41$, $\Delta\% = 44,11$ ($p < 0,05$ во всех случаях). В то же время на фоне приема эналаприла количество жалоб на ухудшение памяти и внимания и показатель MMSE практически не изменились и отмечена некоторая тенденция к увеличению баллов по субтестам Векслера 5 и 7 (на $3,45$ и $25,26\%$ соответственно, $p > 0,05$). Отсутствие влияния 16-недельной терапии эналаприлом на память (тест запоминания слов и тест вспоминания слов) пожилых больных АГ зафиксировано также в исследовании R.Fogari и соавт. [20].

Таким образом, у ИАПФ отсутствует класс-эффект по влиянию на когнитивные функции и риск развития деменции. Какое же объяснение этому факту существует на сегодняшний день?

По одной из гипотез, улучшать когнитивные функции и снижать риск деменции способны только ИАПФ, проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [21, 22]. Представляют особый интерес результаты Cardiovascular Health Study Cognition Substudy [21], в котором в среднем около 6 лет наблюдали больных АГ без хронической сердечной недостаточности ($n=1054$; средний возраст 75 лет). Целью данного исследования было сравнение влияния ИАПФ как класса целиком и отдельно ИАПФ, проникающих через ГЭБ, с другими АПФ, по влиянию на риск развития деменции и когнитивного снижения (Modified Mini-Mental State Examination – 3MSE). Через ГЭБ проникает, в частности, периндоприл (Престариум® А). ИАПФ получали 414 больных, 640 пациентов принимали другие АПФ, за период наблюдения зафиксировано 158 случаев деменции. ИАПФ по сравнению с другими АПФ не снижали риск деменции. Однако ИАПФ, проникающие через ГЭБ, достоверно замедляли темпы ухудшения когнитивных функций – на 65% (3MSE scores) в год ($p=0,01$) [21]. В другом рандомизированном исследовании [22] были получены данные, что у пациентов с болезнью Альцгеймера ИАПФ, проникающие через ГЭБ (периндоприл, каптоприл), замедляли темпы прогрессирования когнитивных

нарушений в большей степени по сравнению с АК и ИАПФ, не проникающими через ГЭБ [22].

Согласно другой гипотезе, церебропротективными свойствами могут обладать ИАПФ, которые имеют высокое сродство именно к тканевому АПФ. АПФ был обнаружен и в головном мозге – мозговой паренхиме и церебральной сосудистой сети [23]. Ингибирование АПФ уменьшает отложение β -амилоида через субстанцию Р, активатора нейтральной эндопептидазы (неприлизин) [24, 25]. Кроме того, ингибирование активности АПФ в головном мозге также усиливает высвобождение ацетилхолина из нейронов. ИАПФ могут снизить повреждение нейронов благодаря антиоксидантным свойствам [26]. У пациентов с болезнью Альцгеймера повышена экспрессия АПФ в гиппокампе, лобной коре и хвостатом ядре [27], что может объяснить благоприятное влияние ИАПФ в данной популяции пациентов. Хорошо известно, что периндоприл обладает максимальной аффинностью к тканевому АПФ [28].

Вполне вероятно, что уникальные свойства периндоприла (Престариум® А) в отношении церебропротекции объясняются одновременным наличием у него и высокой аффинности к тканевому АПФ и способности проникать через ГЭБ.

Заключение

ИАПФ как класс антигипертензивных препаратов в настоящее время не доказали свою способность снижать риск деменции. Периндоприл (Престариум® А) является уникальным ИАПФ с доказанными церебропротективными свойствами и единственным – с доказанной эффективностью в профилактике повторного инсульта, постинсультной деменции и когнитивного снижения. Его широкое использование позволит улучшить качество жизни больных АГ, в том числе с наличием цереброваскулярной патологии.

Литература/References

- Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009. / Zakharov V.V., Lokshina A.B. Kognitivnye narusheniia v obshcheklinicheskoi praktike. M., 2009. [in Russian]
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594–9.
- 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]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 6 (3): 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Systemic Hypertension. 2010; 6 (3): 5–26. [in Russian]
- Henderson AS. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994.
- Amaducci L, Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A.Culebras, J.Matias Cuiu, G.Roman (eds): New concepts in vascular dementia. Barcelona: Prous Science Publishers, 1993; p. 1927.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–5.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846–51.
- Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J. Clin Epidemiol* 2005; 58: 1308–15.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA et al. for the Syst-Eur Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I et al; SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
- PROGRESS collaborative study group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
- Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31 (6): 1073–82.

14. Chiu W-C, Ho W-C, Lin M-H et al; Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014; 32: 938–47.
15. The Progress Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Int Med* 2003; 163: 1069–75.
16. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. В кн.: Достижения в нейрогерiatrics. Под ред. Н.Н.Яхно, И.В.Дамулина. Ч. 2. М., 1995; с. 189–231. / Levin O.S., Damulin I.V. Diffuznye izmeneniia belogo veshchestva (leikoareoz) i problema sosudistoi dementsii. V kn.: Dostizheniia v neurogeriatrics. Pod red. N.N.Iakhno, I.V.Damulina. Ch. 2. M., 1995; s. 189–231. [in Russian]
17. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O. 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 (11): 1644–50.
18. Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Подходы к лечению артериальной гипертонии в условиях стационара: коррекция артериального давления и состояния когнитивных функций. Системные гипертензии. 2005; 1 (2): 14–7. / Ostroumova O.D., Desnitskaia I.V. Podkhody k lecheniiu arterial'noi gipertonii v usloviakh stacionara: korrektsiia arterial'nogo davleniia i sostoianie kognitivnykh funktsii. Systemic Hypertension. 2005; 1 (2): 14–7. [in Russian]
19. Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В. Влияние антигипертензивных препаратов на состояние когнитивных функций у больных артериальной гипертензией I–II степени. Лечащий врач. 2014; 7: 15–9. / 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: 15–9. [in Russian]
20. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur. J Clin Pharmacol* 2004; 59: 863–8.
21. Sink KM, Leng X, Williamson J et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Cognitive Decline in Older Adults with Hypertension: Results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 169 (13): 1195–202.
22. Ohru T, Tomita N, Sato-Nakagawa T et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; 63: 1324–5.
23. Pihlaja R, Kauppinen R, Koistinaho J, Koistinaho M. Multiple cellular and molecular mechanisms are involved in human Ab clearance by transplanted adult astrocytes. *Glia* 2011; 59 (11): 1643–57.
24. Kehoe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2007; 6 (4): 373–8.
25. Phillips MI, de Oliveira EM. Brain renin angiotensin in disease. *J Mol Med* 2008; 86 (6): 715–22.
26. Ciobica A, Bild W, Hritcu L, Haulica I. Brain renin-angiotensin system in cognitive function: pre-clinical findings and implications for prevention and treatment of dementia. *Acta Neurol Belg* 2009; 109 (3): 171–80.
27. Savaskan E, Hock C, Olivieri G et al. Cortical alterations of angiotensin converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging* 2001; 22 (4): 541–6.
28. Ferrari R, Pasanisi G, Notarstefano P et al. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* 2005; 18: 142–54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клинической фармакологии и профболезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Галева Нина Юрьевна – соискатель каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Копченев Иван Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова