

НАРУШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А. Боголепова, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Семушкина, М. Смирнова, И. Грачева,
РГМУ
E-mail: a.bogolepova@yandex.ru

Описаны нарушения когнитивных функций, возникающие у больных с артериальной гипертензией (АГ). Приводятся результаты исследования эффективности антигипертензивной терапии в предупреждении и уменьшении когнитивного дефицита. Представлены данные, обосновывающие использование нимодипина у больных с когнитивным дефицитом на фоне АГ.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, АГ, цереброваскулярная патология, блокаторы кальциевых каналов, нимодипин.

Сосудистые заболевания головного мозга являются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. Частота сосудистой патологии мозга в России составляет 350–400 на 100 тыс. населения [3]. Инвалидизация вследствие инсульта занимает 1-е место среди причин первичной инвалидности. Кроме того, в стране насчитывается не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами цереброваскулярных заболеваний с исходом в сосудистую деменцию [3].

Проблема когнитивных нарушений активно изучается в связи с их высокой распространенностью и огромной социально-экономической значимостью; стал даже использоваться термин «болезнь века», подчеркивающий их роль в жизни общества. В последние годы все более пристальное внимание привлекает стадия умеренного когнитивного расстройства, когда когнитивные нарушения не приводят к инвалидизации пациента, а применение адекватной терапии является крайне эффективным и позволяет отсрочить наступление деменции. По данным нескольких эпидемиологических исследований, умеренное когнитивное расстройство выявляется у 12–20% пожилых людей [21]. К сожалению, когнитивные нарушения часто диагностируются лишь на стадии выраженного распада когнитивных функций, когда регресс возникших нарушений невозможен.

Один из активно исследуемых сосудистых факторов, играющих огромную роль в развитии когнитивных нарушений, — артериальная гипертензия (АГ), которая является хорошо изученным и доказанным независимым фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, других сердечно-сосудистых заболеваний. По данным ВОЗ, в развитых странах АГ страдает от 20 до 40% населения (среди лиц старше 65 лет — 50% и более) [3]. Россия относится к странам с наиболее высокой распространенностью АГ. В последние десятилетия активно изучается роль АГ в развитии и прогрессировании нарушения когнитивных функций — от легких и умеренных расстройств до деменции. Анализ электронных баз данных MEDLINE, EMBASE и Кохрановской библиотеки (58 исследований) продемонстрировал кор-

реляцию повышенного АД и когнитивного снижения [5]. Доказано, что АГ увеличивает риск развития сосудистых когнитивных расстройств на 40%, что особенно значимо в старшей возрастной группе. У 73% пациентов среднего и пожилого возраста с длительной (более 5 лет) АГ выявляются умеренные (26,5%) и легкие (46,5%) когнитивные нарушения [2]. Большинство исследователей указывают, что предвестником деменции является повышение систолического АД (САД) [8]. Однако в некоторых исследованиях выявлена взаимосвязь между развитием деменции и уровнем диастолического АД (ДАД) в 50 лет [23]. Зависимость когнитивных функций от уровня АД носит нелинейный характер, причем отрицательное влияние оказывает как высокий, так и низкий его уровень [7].

Регрессионный анализ результатов, полученных у 847 больных в The Baltimore Longitudinal Study of Aging, показал нелинейную связь САД и выполнения тестов невербальной памяти и называния; когнитивное снижение было очевидно больше среди обследованных старше 80 лет с высоким САД. И высокое, и низкое АД ассоциировалось с плохим состоянием исполнительных функций и называния, особенно при низком уровне образования [27].

Предполагается, что при оценке связи АД и когнитивных функций имеют значение возраст, в котором впервые отмечено повышение АД, и интервал между регистрацией повышения АД и оценкой когнитивного статуса. Некоторые исследования предполагают, что повышенное АД в среднем возрасте — это фактор риска развития когнитивного дефицита и деменции в пожилом возрасте, а также что низкое ДАД и очень высокое САД у пожилых может быть связано с развитием деменции и болезни Альцгеймера [19].

АГ является главным фактором риска (и основным патогенетическим фактором) развития дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции. Предполагаются разные механизмы, приводящие к повреждению мозга при АГ.

Одной из критических зон поражения являются подкорковые структуры, что связано с особенностями их кровоснабжения и развитием поражения мелких сосудов [6]. У больных с АГ развивается «гипертонический стеноз», связанный с липогиалинозом мышечной оболочки, нарушается эластичность сосудистой стенки. Повышение АД стимулирует развитие атеросклеротического поражения. Часто формируются патологическая извитость сосудов и милиарные аневризмы. Одно из типичных морфологических проявлений АГ — лакунарные инфаркты, возникающие вследствие окклюзии пенетрирующих артерий диаметром 100–400 мкм. На долю лакунарных приходится до 30% всех инфарктов, однако достаточно часто они являются клинически немymi. Также недостаточность кровоснабжения основания мозга, связанная с АГ, приводит к развитию лейкоареоза — ишемического изменения перивентрикулярного белого вещества головного мозга. С лейкоареозом связывают формирование когнитивного дефицита вследствие нарушения интегративной деятельности мозга (феномен разобщения). Длительная АГ приводит также к нарушениям в венозной системе головного мозга.

При ранних стадиях четкая церебральная клиническая симптоматика может отсутствовать, несмотря на уже существующие морфологические изменения сосудов и вещества головного мозга. Одними из первых клинических симптомов являются когнитивные расстройства. У больных отмечаются жалобы на снижение памяти, эмоциональную лабильность,



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Нимотоп®

СТАНДАРТ СОХРАНЕНИЯ
ПОЛНОЦЕННОЙ ЖИЗНИ



ВЫБОР ПРИ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ

- Высокоселективный блокатор кальциевых каналов центрального действия¹
- Профилактика вазоспазма и улучшение клинического исхода при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии^{1,2}

ВЫБОР ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

- Уникальное сочетание вазоактивных и нейропротекторных свойств¹
- Благоприятное воздействие при расстройствах памяти и концентрации внимания³

ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ НЕЙРОНОВ

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Нимотоп®. Международное непатентованное название: нимодипин. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий; таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Один флакон с 50 мл инфузионного раствора содержит 10 мг нимодипина. 1 таблетка Нимотопа содержит 30 мг нимодипина. **Показания.** Раствор для инфузии: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы. Таблетки: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния, вызванного разрывом аневризмы (после проведения внутривенной терапии инфузионным раствором Нимотоп). Выраженные нарушения мозговых функций у пациентов пожилого возраста (снижение памяти и концентрации внимания, эмоциональная неустойчивость). **Противопоказания.** Раствор для инфузии: индивидуальная непереносимость, возраст до 18 лет. Таблетки: тяжелые нарушения функции печени (в т.ч. цирроз), беременность, период лактации, индивидуальная непереносимость, возраст до 18 лет. Нимодипин противопоказан пациентам, получающим рифампицин и противозипептические препараты (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин). **С осторожностью** (раствор для инфузии): при выраженной брадикардии, артериальной гипотензии, ишемии миокарда, выраженной сердечной недостаточности, повышении внутричерепного давления, генерализованном отеке головного мозга, печеночной и почечной недостаточности. Препарат содержит 23.7% этанола (необходимо учитывать при назначении страдающим алкоголизмом с ухудшением метаболизма алкоголя, беременным и кормящим женщинам, пациентам с заболеваниями печени, эпилепсией). **С осторожностью** (таблетки): при артериальной гипотензии, у пожилых пациентов с сочетанной патологией с тяжелыми нарушениями функции почек. **Способ применения и дозы.** Внутривенная инфузия: в начале терапии в течение 2 часов по 1 мг нимодипина в час, приблизительно 15 мкг/кг/час. При хорошей переносимости через 2 часа дозу увеличивают до 2 мг нимодипина в час (приблизительно 30 мкг/кг/час). Начальная доза для пациентов с весом значительно ниже 70 кг или лабильным артериальным давлением – 0.5 мг нимодипина в час. Таблетки: при субарахноидальном кровоизлиянии, вызванном разрывом аневризмы, после 5-14 дней внутривенной терапии инфузионным раствором Нимотоп по 2 таблетки 6 раз в сутки в течение 7 дней. При нарушениях мозговых функций у пациентов пожилого возраста – по 1 таблетке 3 раза в сутки. **Побочное действие:** снижение артериального давления, особенно при повышенных исходных значениях, ощущение «приливов» к коже лица, жара, сердцебиение, тахикардия, периферические отеки, брадикардия. Раствор для инфузий – актуальная версия инструкции от 14.03.2008, таблетки – актуальная версия инструкции от 27.03.2008. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нимотоп®. 2. Weyer GW, et al. Evidence-based cerebral vasospasm management. Neurosurg Focus 21(3):E8, 2006. 3. Lopez-Arrieta, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3.

ЗАО «БАЙЕР»

107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. БЦ «Буревестник»
Тел.: (495) 231 1200, факс: (495) 231 1202
www.bayerscheringpharma.ru

L.RU.SM.04.2010.0008

нарушения сна, головную боль, головокружение, общую слабость и повышенную утомляемость. Эти симптомы часто не связывают с развитием церебрального поражения.

Среди когнитивных расстройств прежде всего выявляются нейродинамические нарушения, включая трудности концентрации внимания, замедленность мышления, быструю истощаемость, снижение инициативы. В дальнейшем, по мере развития сосудистого поражения, присоединяются нарушения исполнительных функций, которые связаны в основном с дисфункцией лобных структур. У больных возникают нарушения планирования, структурирования выполняемых действий, а также абстрактного мышления, присоединяются персеверации и снижается критика. Нарушения памяти не являются главенствующим симптомом; они выражены относительно умеренно. Отмечаются нарушения воспроизведения при относительно сохранном узнавании, снижается объем оперативной памяти.

У пациентов с АГ ухудшаются показатели всех нейропсихологических тестов (время реакции, пространственная, слуховая и зрительная память, непосредственное и отсроченное воспроизведение запоминаемых слов, скорость реакции выбора, анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, построение программы, умозаключение, произвольное внимание) [12]. При развитии церебрального инфаркта когнитивный дефицит в случае предшествующей АГ будет более значительным вследствие ранее развившегося поражения.

Развитию энцефалопатии способствуют некоторые клинические особенности АГ, к которым следует отнести высокое АД в ночные часы (пациенты, относящиеся к категории «нон-диппер», «найт-пикер»), повышенную вариабельность АД, эпизоды ортостатической гипотензии, возраст старше 60 лет [1].

Установлено, что повышение АД (особенно САД) — одна из основных причин, приводящих к развитию сосудистой деменции, что показано, в частности, в исследовании SCOPE. Это многоцентровое исследование проводилось у лиц 75 лет и старше и было посвящено вопросам возникновения и прогрессирования деменции. На фоне приема блокатора ангиотензинпревращающего фермента кандесартана отмечались меньшее снижение внимания (0,004 против -0,036; $p=0,04$) и эпизодической памяти (0,14 и -0,22; $p=0,04$), чем в группе плацебо, а также схожие тенденции в скорости психомоторных реакций (-2,3 и -17,4; $p=0,15$). При этом не выявлено достоверной разницы при исследовании памяти (0,0014 и 0,0010; $p=0,90$) или исполнительных функций (-0,0031 и -0,0023; $p=0,95$) [22].

С другой стороны, системная артериальная гипотония, связанная с сердечной недостаточностью или неадекватной терапией АГ, может привести к нарушению кровоснабжения и ишемии головного мозга. Артериальная гипотензия также ассоциируется с высоким риском развития деменции. Проспективное исследование 13 635 пациентов (у 1583 из них была сердечная недостаточность) показало, что когнитивные нарушения развиваются у 26% больных с сердечной недостаточностью и у 19% — без нее. Причем САД <130 мм рт. ст. предшествовало когнитивным нарушениям, однако только у больных с сердечной недостаточностью; в других случаях такая связь не выявлена [28].

Следует отметить, что АГ является не только фактором риска развития сосудистого когнитивного дефицита, но

и прогрессирования первично нейродегенеративного процесса. Оценка когнитивных функций у 520 больных с болезнью Альцгеймера показала, что после исключения влияния других факторов (возраст, пол, уровень образования, сосудистые факторы риска) у больных были в большей степени выражены когнитивные нарушения. У пациентов с болезнью Альцгеймера, страдающих АГ, отмечены достоверно большие нарушения не только когнитивных функций по Шкалам ADAS-cog ($19,02 \pm 8,48$ против $17,49 \pm 8,53$; $p=0,06$), MMSE ($19,55 \pm 4,41$ против $20,30 \pm 4,42$; $p=0,08$), но и активности повседневной жизни по Шкале ADL ($5,31 \pm 0,86$ против $5,51 \pm 0,87$; $p=0,01$), рейтинговой Шкале деменции ($6,94 \pm 3,29$ против $6,19 \pm 3,26$; $p=0,03$) и Шкале глобального ухудшения Рейсберга ($4,41 \pm 0,74$ против $4,27 \pm 0,75$; $p=0,05$). Результаты показали, что у пациентов с болезнью Альцгеймера при наличии в анамнезе АГ отмечаются более выраженные когнитивные нарушения, в то же время если болезнь Альцгеймера уже развилась, такая связь не прослеживается, более того, отмечены обратные корреляции с активностью повседневной жизни [11].

Нормализация АД — одно из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с АГ. Риск развития последних значительно снижается у пациентов, получающих регулярную антигипертензивную терапию и адекватно контролируемых АД.

В настоящее время нет исследований, которые бы говорили о преимуществах какого-либо одного антигипертензивного препарата или класса препаратов с целью профилактики прогрессирования когнитивных нарушений. Доказано положительное влияние на когнитивные функции лишь нескольких групп антигипертензивных препаратов — блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [22, 25] и блокаторов рецепторов к ангиотензину-II [24].

При наличии у больных АГ церебрального поражения рекомендуется на начальном этапе лечения применять низкие дозы антигипертензивных препаратов; при недостаточном эффекте дозу увеличивают либо добавляют другой препарат в низкой дозе. Предпочтение следует отдавать комбинированной терапии с целью достижения максимального эффекта при минимальных побочных явлениях и использовать препараты длительного действия, обеспечивающие эффективный контроль АД в течение 24 ч при однократном приеме [1].

Необходимо поддерживать САД на уровне 135–150 мм рт. ст. Опасно как повышение САД, так и его снижение <135 мм рт. ст. в связи с угрозой уменьшения перфузионного давления в ишемизированном перивентрикулярном белом веществе. По данным международного мультицентрового исследования PROGRESS, профилактический прием ИАПФ периндоприла в дозе 4 мг 1 раз в сутки в сочетании с диуретиком индапамидом или без него у больных, перенесших инсульт, снижает риск развития деменции на 34% и когнитивных нарушений — на 45%. Через 4 года наблюдения активная терапия привела к снижению случаев инсульта на 28% (95% доверительный интервал — ДИ — 17–38%) и частоты сосудистых событий на 26% (95% ДИ — 16–34%). Анализ в разных возрастных группах также показал большую эффективность у пожилых [20].

Часть исследования PROGRESS, включавшая магнитно-резонансную томографию (МРТ) у 192 больного, пока-

зала, что поражение белого вещества в процессе наблюдения развилось у 24 (12,5%) обследованных. Риск развития поражения белого вещества был ниже на 43% (95% ДИ – 7–89%) у получавших терапию (по сравнению с группой плацебо). Средний общий объем вновь возникшего поражения белого вещества был достоверно ниже в активно леченной группе, чем в группе плацебо. Эта разница была наибольшей у больных с более тяжелым поражением белого вещества ($p < 0,0001$). Таким образом, было показано, что активная антигипертензивная терапия позволяет остановить или отсрочить поражение белого вещества у больных с АГ [9].

Рандомизированные исследования показывают гетерогенное и иногда противоречивое влияние снижения АД на когнитивные нарушения. Рандомизированных исследований, оценивающих снижение АД у больных с патологией мелких сосудов, недостаточно, и многие факты свидетельствуют против этого, особенно у пожилых больных [6]. В частности, в исследовании HYVET-COG показано, что антигипертензивная терапия у пожилых статистически не снижает риск развития деменции, особенно у больных старше 80 лет [18].

Кохрановский анализ двойных слепых, рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавших 12 091 больного с АГ (средний возраст – 72,8 года), показал отсутствие достоверной разницы между группами леченных и получавших плацебо больных в отношении снижения риска развития деменции у пациентов без предшествующего анамнеза цереброваскулярного заболевания [15]. Подобные результаты, возможно, связаны с необходимостью поддержания более высокого АД у пожилых людей для обеспечения адекватной перфузии мозга.

Одним из современных подходов к терапии когнитивных расстройств является назначение блокаторов кальциевых каналов. На морфологическом уровне в большой степени адекватное функционирование нейронов обеспечивается ионами кальция. Последние участвуют в поддержании оптимального уровня нейропластичности нейронов, обеспечивают адекватное функционирование и жизнеспособность нейронов. При цереброваскулярной патологии недостаточность энергетических процессов приводит к снижению активного транспорта Ca^{2+} из клетки и изменению митохондриальной активности, избыток Ca^{2+} приводит к его секвестрации в митохондриях, что снижает способность митохондрий синтезировать АТФ. Активация кальциевого мембранного транспорта в ЦНС является пусковым фактором реализации многостороннего комплекса патофизиологических и нейрохимических сдвигов, лежащих в основе патологических изменений мозга. Это делает обоснованным назначение препаратов – блокаторов Са-каналов.

Один из таких препаратов – нимодипин (Нимотоп). Отличительной особенностью препарата является аффинность к специфическим рецепторам мозговых артерий и нейронов. Препарат связывается с рецепторами, оказывающими модулирующее влияние на проницаемость Са-каналов, и благодаря этому препятствует проникновению и, соответственно, накоплению Са в нейронах. Действуя на гладкомышечные клетки артерий головного мозга, он приводит к уменьшению спазма и увеличению мозгового кровотока. Важно, что Нимотоп оказывает воздействие в основном на кальциевые каналы гладкомышечных клеток церебральных сосудов мелкого и среднего калибра, предотвращая и(или) ликвидируя сосудистый спазм, улучшая мозговой кровоток в целом при

отсутствии феномена обкрадывания [4]. Исследования показали, что препарат оказывает действие избирательно в зонах с низкой перфузией [10]. Нимодипин вызывает умеренное снижение повышенного АД, что делает особенно актуальным его использование у больных с АГ.

Безусловным приоритетом данного препарата является наличие у него нейропротективного действия [13]. Под действием нимодипина отмечаются снижение активации перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов, ослабление проявлений феномена эксайтотоксичности, стабилизация мембран митохондрий и улучшение митохондриального дыхания. Нейропротективное действие препарата также заключается в уменьшении прогрессирования цереброваскулярной патологии за счет антигетерогенного действия, обусловленного стабилизацией мембранных структур эндотелиальных клеток сосудов и нормализацией функции эндотелия, и антитромботического эффекта [14, 16].

Многочисленными исследованиями доказана эффективность Нимотопа в отношении когнитивных функций на стадии как умеренных [26], так и выраженных когнитивных нарушений, достигающих деменции [17]. Наиболее значимые положительные сдвиги касались памяти и внимания, нейродинамических расстройств и эмоционально-личностных нарушений.

Таким образом, проблема когнитивных нарушений при АГ весьма значима и требует особого внимания. Для предотвращения развития и прогрессирования когнитивных расстройств необходима адекватная антигипертензивная терапия. Наиболее предпочтительно использование средств, обладающих как гипотензивным эффектом, так и направленными на коррекцию когнитивных нарушений.

Литература

1. Маколкин В.И. Церебральные осложнения гипертонической болезни в практике терапевта // *Лечащий врач*. – 2009; 2: 17–21.
2. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2006.
3. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. – М., 2006. – 200 с.
4. Auer L., Ito Z., Suzuki A. et al. Prevention of symptomatic vasospasm by topically applied nimodipine // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 1982; 63: 297–302.
5. Birns J., Kalra L. Cognitive function and hypertension // *J. Hum. Hypertens.* – 2009; 23 (2): 86–96.
6. Birns J., Morris R., Jarosz J. et al. Hypertension-related cognitive decline: is the time right for intervention studies? // *Minerva Cardioangiol.* – 2009; 61 (6): 813–830.
7. Birns J., Morris R., Donaldson N. et al. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: review of effects based on pooled data from clinical trials // *J. Hypertens.* – 2006; 24: 1907–1914.
8. Cicconetti P., Cacciafesta M., Monteforte G. et al. Even-related potential in the elderly with new mild hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2000; 22 (6): 583–593.
9. Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. PROGRESS MRI Substudy Investigators. 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): 1644–1650.
10. Gaab M., Brawanski J., Bockhorn I. et al. Calcium antagonist: a new therapeutic principle in stroke and cerebral vasospasm? // *CBF Bulletin.* – 1982; 3: 47–51.
11. Hanon O., Latour F., Seux M. et al. Relationship between arterial pressure and cognitive functions. Data for the French Network on Alzheimer's disease (REAL.FR) // *Rev. Med. Interne.* – 2003; 24 (3): 292–300.

12. Harrington F., Saxby B., McKeith I. et al Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects // *Hypertension*. – 2000; 36: 1079.

13. Heininger K. Neuroprotective potential of nimodipine, a cerebral calcium antagonist. Calcium ion modulators // *The new wave of psychotropic drugs*. – 1998; 41–56.

14. Juvela S. et al. Effect of Nimodipine on Platelet Function in Patients With Subarachnoid Hemorrhage // *Stroke*. – 1990; 21: 1283–1288.

15. McGuinness B., Todd S., Passmore P. et al. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006; 2: CD004034.

16. Menazzi D., Montenegro R., Castro J. Nimodipine in the treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. Nimodipine. Pharmacological and clinical properties - Proceedings of the 1st International Nimotop Symposium // Munich: Schattauer Verlag. – 1985: 333–344.

17. Pantoni L., Rossi R., Inzitari D. et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian multi-infarct dementia trial // *J. Neurol. Sci.* – 2000; 175 (2): 124–134.

18. Peters R., Beckett N., Forette F. et al. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial // *Lancet Neurol.* – 2008; 7 (8): 683–689.

19. Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia // *Lancet Neurol.* – 2005; 4 (8): 487–499.

20. Ratnasabapathy Y., Lawes C., Anderson C. The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS): clinical implications for older patients with cerebrovascular disease // *Drugs Aging*. – 2003; 20 (4): 241–251.

21. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment // *Neurology*. – 2000; 54: 447–451.

22. Saxby B., Harrington F., Wesnes K. et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial // *Neurology*. – 2008; 6; 70 (19 Pt 2): 1858–1866.

23. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // *Lancet*. – 1996; 347: 1141–1145.

24. Trenkwalder P. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)-recent analyses // *J. Hypertens.* – 2006; 24: 107–114.

25. Tzourio C., Andersen C., Champan N. et al. Effect of blood pressure lowering with perindopril and indapamid therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // *Arch. Intern. Med.* – 2003; 63: 1069–1075.

26. Wang W. et al. A nimodipine interventional study of patients with mild cognitive impairment // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2006; 45 (4): 274–276.

27. Waldstein S., Giggey P., Thayer J. et al. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Hypertension*. – 2005; 45 (3): 374–379.

28. Zuccalà G., Onder G., Pedone C. et al. Hypotension and cognitive impairment: Selective association in patients with heart failure // *Neurology*. – 2001; 57 (11): 1986–1992.

COGNITIVE DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Professor **A. Bogolepova, MD; E. Semushkina, M. Smirnova, I. Gracheva**
Russian State Medical University

Cognitive dysfunctions occurring in patients with arterial hypertension (AH) are described. The results of studying the efficiency of antihypertensive therapy in preventing and alleviating cognitive deficits are given. The data providing a rationale for the use of nimodipine in patients with cognitive deficits in the presence of AH are presented.

Key words: cognitive disorders, arterial hypertension, cerebrovascular pathology, calcium channel blockers, nimodipine.

ТРОМБОФИЛИЯ И ОККЛЮЗИЯ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Л. Боброва, Н. Козловская, доктор медицинских наук, профессор, **Е. Хафизова, Г. Котлярова, Т. Кирсанова**, кандидат медицинских наук, **В. Шкарупо**
ММА им. И.М. Сеченова
E-mail: MrLee2005@yandex.ru

Накоплены данные, позволяющие рассматривать тромбофилию как еще одну важную причину реноваскулярной гипертензии наряду с атеросклерозом, васкулитом и фибромускулярной дисплазией почечных артерий (ПА). Иллюстрируют справедливость этого предположения несколько приведенных в статье случаев развития реноваскулярной артериальной гипертензии вследствие окклюзии ПА у больных с тромбофилией.

Ключевые слова: тромбофилия, стеноз/тромбоз почечных артерий, антифосфолипидный синдром, полиморфизмы генов гемостаза.

В структуре общей заболеваемости и смертности лиц всех возрастных групп доля тромбозов значительна [20]. Так, по данным статистики США, частота развития тяжелых тромбозов составляет 1498 случаев на 100 тыс. населения, смертность от них – 790 на 100 тыс., для сравнения: заболеваемость раком – 544 на 100 тыс. человек, смертность от него – 222 на 100 тыс. [11]. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), представляющие собой наиболее яркие проявления тромбофилии, встречаются в США и странах Западной Европы с частотой 1,0 и 0,5 на 1000 населения соответственно и являются причинами более 50 тыс. случаев смерти в год [4, 41]. Частота тромбозов и ТЭЛА у терапевтических больных точно не установлена, однако есть основания считать ее не меньшей, чем у прооперированных пациентов с умеренным риском тромбообразования [14].

ТРОМБОФИЛИЯ КАК ПРИЧИНА ТРОМБОЗОВ

Сегодня тромбозы рассматривают как мультифакториальную патологию, для развития которой необходимо взаимодействие генетических и приобретенных факторов [34, 37]. Это объясняет возрастающий интерес к изучению тромбофилии, которую считают одним из важных факторов риска развития тромботических эпизодов.

По современным представлениям, тромбофилия – повышенная склонность организма к развитию периферических и микроциркуляторных тромбозов, обусловленная нарушением регуляторных механизмов системы гемостаза или изменением отдельных ее звеньев [1, 21, 39, 42].

По механизму развития выделяют 2 группы тромбофилии: 1) тромбофилии, связанные преимущественно с изменениями реологических свойств крови и ее клеточного состава; 2) тромбофилии, обусловленные наличием первичных нарушений в системах свертывания крови и фибринолиза, а также дефицитом естественных антикоагулянтов. Тромбофилии могут быть наследственными, приобретенными или комбинированными (сочетание наследственной и приобретенной форм в результате взаимодействия генетических и приобретенных факторов).