

Остроумова О.Д.^{1,2}, Ших Е.В.¹, Реброва Е.В.¹, Абросимов А.Г.¹

¹Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²кафедра факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Влияние некоторых широко применяемых лекарственных средств на когнитивные функции

Обсуждается действие лекарственных средств (ЛС) различных фармакологических групп на когнитивные функции. Подробно рассмотрено влияние на когнитивные функции препаратов для лечения заболеваний нервной системы, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, дыхательной и эндокринной систем. Подчеркивается, что как негативное, так и (реже) позитивное влияние на когнитивные функции отмечается у многих ЛС, но особенно выражено оно у препаратов, применяемых для лечения заболеваний нервной системы. Приведены данные, свидетельствующие об отсутствии класс-эффекта в отношении когнитивных функций у различных представителей ряда фармакологических групп.

Ключевые слова: когнитивные функции; лекарственные средства.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Ших ЕВ, Реброва ЕВ, Абросимов АГ. Влияние некоторых широко применяемых лекарственных средств на когнитивные функции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):95–101.

Effects of some commonly used drugs on cognitive functions Ostroumova O.D.^{1,2}, Shikh E.V.¹, Rebrova E.V.¹, Abrosimov A.G.¹

¹Department of Clinical Pharmacology and Internal Propedeutics, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow Russia; ²Department of Intermediate-Level Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow Russia
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473

The paper discusses the effects of drugs from different pharmacological groups on cognitive functions. It details the impact of drugs used to treat nervous system, cardiovascular, gastrointestinal, respiratory, and endocrine diseases on cognitive functions. It is emphasized that many drugs exert both negative and (less frequently) positive effect on cognitive functions, but it is especially pronounced in drugs used to treat nervous system diseases. There is evidence suggesting that different representatives of a number of pharmacological groups have no class effect on cognitive functions.

Keywords: cognitive functions; drugs.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Shikh EV, Rebrova EV, Abrosimov AG. Effects of some commonly used drugs on cognitive functions. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):95–101.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-95-101

Под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира [1, 2]. Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases, DSM-V) [3], к когнитивным нарушениям (КН) относится снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [2, 3].

Интерес к проблеме КН появился давно, что обусловлено, с одной стороны, пониманием патогенеза данного процесса, а с другой — увеличением доли пациентов, выживших после cerebrovasкулярных и сердечно-сосудистых катастроф [4]. В настоящее время актуальность проблемы

стала еще более очевидной. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г. более 35 млн человек в мире страдали деменцией и КН, ожидается, что к 2030 г. этот показатель возрастет примерно до 65 млн [5]. Современная тенденция к увеличению продолжительности жизни и, соответственно, популяции пожилых людей делает проблему КН крайне важной не только для неврологов и психиатров, но и для врачей всех специальностей.

Наблюдается неуклонный рост числа больных с коморбидной патологией. Хорошо известно, что коморбидные состояния требуют назначения нескольких групп фармакологических препаратов, которые могут влиять и на когнитивные функции. В связи с этим отмечается повышенный интерес к изучению действия лекарственных средств (ЛС) разных фармакологических групп на когнитивные функции.

В настоящем обзоре обсуждаются вопросы влияния на когнитивные функции часто назначаемых ЛС, используемых для лечения соматических (патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет – СД) и некоторых неврологических заболеваний. Эти ЛС имеют другие основные показания, однако могут оказывать действие, как положительное, так и отрицательное, на когнитивные функции, что должны принимать во внимание врач-невролог и врач общей практики, особенно при лечении больных пожилого возраста с множественной сопутствующей патологией. В данный анализ не входят собственно ноотропные препараты, поскольку это отдельная тема, которая широко обсуждается в литературе.

В 2016 г. были опубликованы результаты важного кросс-секционного исследования [6], посвященного влиянию терапии различными ЛС на когнитивные функции. В исследовании использованы данные тестов оценки когнитивных функций (словесно-числовые рассуждения, память и время реакции) у участников биобанка Великобритании в возрасте 37–73 лет, полученные при плановом посещении медицинских учреждений в 2006–2010 гг. В исследовании приняла участие 502 647 больных из 21 центра.

Тест словесно-числовых рассуждений включал вопросы с множественным выбором (максимум 13), на которые нужно было дать как можно больше ответов в течение 2 мин, после чего оценивалось количество правильных ответов. Оценка памяти проводилась с помощью так называемого теста соответствия пар: испытуемые должны были запомнить в течение 5 с шесть пар фигур и их расположение, после чего регистрировалось общее количество ошибок, возникающих при сопоставлении. Тест на время реакции предполагал измерение времени, которое потребовалось участнику исследования для выбора идентичных изображений. За результат принимали среднее время реакции (в мс) восьми испытаний с правильной идентификацией пар совпадений. Результаты были представлены в виде коэффициента регрессии (b).

В этом кросс-секционном исследовании оценивали влияние на когнитивные функции следующих групп ЛС: противопаркинсонические, противоэпилептические, нейролептики, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные агонисты серотониновых рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, антиаритмики, антиагреганты, антикоагулянты, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, селективные бета₂-агонисты, м-холиноблокаторы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, препараты, влияющие на моторику желудка, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды (ГК), препараты для лечения СД 1-го и 2-го типов и др. [6].

Большинство ЛС (262 из 368) не показали достоверного влияния на когнитивные функции пациентов после поправки на возраст, пол, уровень образования, наличие вредных привычек, сопутствующих заболеваний, прием психостимуляторов/ноотропных препаратов [6].

ЛС для лечения заболеваний нервной системы

Эти препараты оказывали наибольшее влияние на когнитивные функции.

Противоэпилептические препараты. Оценены эффекты примидона (барбитураты), бензодиазепинов и их производных (клоназепам, диазепам, лоразепам, нитразепам, темазепам), карбамазепина (производное карбоксамида), вальпроевой кислоты (производное жирных кислот), фениитоина (производное гидантоина), габапентина (ГАМК¹-производное), ламотриджина (стабилизатор нейрональной мембраны), леветирацетама (производное пирролидона), прегабалина (производное ГАМК), топирамата (блокатор генерации разрядов в нейронах очага). Примидон статистически значимо снижал скорость реакции у пациентов, включенных в исследование. У больных, принимающих препараты бензодиазепинового ряда и их производные, также обнаружено статистически значимое ($p=0,005-0,05$) снижение когнитивных функций. Так, на фоне лечения диазепамом худшие результаты выявлены во всех трех тестах, лоразепам и темазепам снижали скорость реакции. Нитразепам не влиял на когнитивные функции. Карбамазепин и вальпроевая кислота статистически значимо снижали скорость реакции ($p=0,005$), а прегабалин оказывал негативное действие, на что указывали результаты теста словесно-числовых рассуждений ($p=0,05$). Отрицательное влияние на когнитивные функции наблюдалось также у топирамата и леветирацетама (тест словесно-числовых рассуждений, оценка памяти), габапентина и ламотриджина (снижали скорость реакции; $p=0,005$). Фенитоин был нейтрален по отношению к высшим функциям головного мозга [6].

Нейролептики. Среди препаратов этой группы были изучены оланзапин (группа тиенобензодиазепинов), кветиапин (атипичный нейролептик), литий, рисперидон (производное бензизоксазола), хлорпромазин (производное фенотиазина), прохлорперазин, трифлуоперазин (группа фенотиазинов), флупентиксол (производное тioxантена). Рисперидон статистически значимо ($p<0,05$) снижал скорость реакции, как и оланзапин, трифлуоперазин, кветиапин. Рисперидон также оказывал отрицательное влияние на память ($p<0,05$), в то время как литий, хлорпромазин, прохлорперазин, флупентиксол статистически значимо такого действия не проявляли [6].

Антидепрессанты. Эти ЛС в кросс-секционном исследовании были представлены трициклическими антидепрессантами (амитриптилин, кломипрамин, досулепин, имипрамин, лофепрамин, нортриптилин), тетрациклическим антидепрессантом миртазапином, производным триазолопиридина (тразодон), СИОЗС (дулоксетин, венлафаксин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин) [6]. Известно, что применения трициклических антидепрессантов следует избегать у пациентов с выраженными КН из-за высокого риска ухудшения когнитивных функций [7]. На фоне применения амитриптилина обнаружены статистически значимо худшие показатели во всех трех тестах, тогда как досулепин, миртазапин, тразодон, как и некоторые представители СИОЗС (флуоксетин и сертралин), статистически значимо снижали скорость реакции. Кломипрамин, имипрамин, лофепрамин, нортриптилин, тразо-

¹ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

дон, дулоксетин, венлафаксин, циталопрам, эсциталопрам, пароксетин не влияли на когнитивные функции [6].

Противопаркинсонические препараты. Изучены амантадин (производные адамантана), бенсеразид, карбидопа (ингибиторы декарбоксилазы), леводопа (левовращающий изомер диоксифенилаланина), прамипексол и ропинирол (агонисты допамина). Прамипексол и ропинирол статистически значимо ($p=0,005$) увеличивали скорость реакции. Амантадин, бенсеразид, карбидопа, леводопа значимого влияния на когнитивные функции не оказали [6].

ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Оценено влияние на КН каптоприла, эналаприла, фозиноприла, лизиноприла, периндоприла, рамиприла, трандолаприла. Улучшали когнитивные функции периндоприл (тест словесно-числовых рассуждений; $p=0,005$) и каптоприл (тесты на память; $p<0,05$). Эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл статистически значимого действия на когнитивные функции не оказывали [6].

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Препараты этой группы (кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан медоксомил, телмисартан, валсартан), согласно данным кросс-секционного исследования, не затрагивали когнитивные функции [6]. Однако в ряде исследований отмечен положительный эффект блокаторов рецепторов к ангиотензину II (лозартан, валсартан, телмисартан) в отношении когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией (АГ) [8–12]. Так, в исследовании М.А. Tedesco и соавт. [8] у пациентов с АГ сравнивали влияние на когнитивные функции лозартана и диуретика гидрохлортиазида. Оценку проводили по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) и Sandoz Clinical Assessment Geriatric. Через 26 мес лечения в группе лозартана выявлено статистически значимое ($p<0,001$) улучшение когнитивных функций, согласно результатам обеих шкал, в то время как в группе гидрохлортиазида значимых изменений не было. Еще в одном исследовании, в котором участвовали 120 пациентов с АГ, сравнивали влияние на когнитивные функции лозартана и ателолола, срок наблюдения составил 6 мес [9]. В группе лозартана отмечено статистически значимое ($p<0,05$) положительное влияние на память (непосредственное и отсроченное воспроизведение слов).

Е. Katada и соавт. [10] оценивали влияние валсартана и амлодипина на когнитивные функции у пациентов с АГ (средний возраст – 71,3 года). Длительность наблюдения – 6 мес. Валсартан оказывал статистически значимое ($p<0,01$) положительное действие на память (непосредственное и отсроченное воспроизведение слов), тогда как при использовании амлодипина изменений не обнаружено. R. Fogari и соавт. [11] изучали когнитивные функции у пожилых пациентов с АГ, которые получали валсартан и эналаприл. В конце 18-недельного наблюдения выявлено, что валсартан, в отличие от эналаприла, оказывал статистически значимое ($p<0,01$) положительное влияние на когнитивные функции.

В проспективном открытом исследовании та же группа исследователей [12] оценивала влияние телмисартана/гидрохлортиазида и лизиноприла/гидрохлортиазида на когнитивные функции, период наблюдения – 24 мес. У пожилых больных с АГ терапия телмисартаном, в отличие от

лечения лизиноприлом, уже через 3 мес приводила к статистически значимому улучшению памяти (запоминание и воспоминание слов) и внимания.

Различия между результатами кросс-секционного исследования [6] и данными упомянутых выше исследований [8–12], по-видимому, обусловлены тем, что в кросс-секционное исследование включали пациентов не только с неосложненной АГ, но и с ишемической болезнью сердца и/или хронической сердечной недостаточностью.

Блокаторы кальциевых каналов. Однако не все ЛС, применяемые при патологии сердечно-сосудистой системы, оказывают положительное влияние на когнитивные функции. Так, в группе блокаторов кальциевых каналов в рассматриваемом кросс-секционном исследовании были изучены дилтиазем (бензотиазепиновые производные), амлодипин, фелодипин, лацидипин, лерканидипин, нифедипин (дигидропиридиновые производные), верапамил (производные фенилалкиламинов) [6]. При использовании амлодипина наблюдалось статистически значимое ($p<0,005$) ухудшение результатов всех трех тестов (тест словесно-числовых рассуждений, тест на память, тест оценки скорости реакции), хотя в исследовании Е. Katada и соавт. [10] амлодипин не влиял на память у пациентов с АГ через 16 нед лечения. У пациентов, принимающих нифедипин, отмечено ухудшение результатов тестов на память и скорость реакции ($p<0,005$). Дилтиазем, фелодипин, лацидипин, лерканидипин, верапамил значимого влияния на изучаемые показатели не продемонстрировали [6].

Диуретики. В кросс-секционном исследовании оценивали влияние на когнитивные функции амилорида, спиронолактона (калийсберегающие диуретики), буметанида, фуросемида (петлевые диуретики), хлорталидона, индапамида, бендрофлуметиазида, гидрохлортиазида (тиазидные и тиазидоподобные диуретики). Отмечено отрицательное влияние на когнитивные функции фуросемида: у длительно принимавших его пациентов статистически значимо ($p=0,005$) снижалось время реакции. Остальные препараты этой группы были нейтральны по отношению к когнитивным функциям [6].

Бета-адреноблокаторы. Изучены карведилол, атенолол, бисопролол, метопролол, небиволол, пропранолол, соталол, тимолол, левобунолол [6]. Скорость реакции была статистически значимо ($p=0,005$) ниже на фоне лечения атенололом и пропранололом, тогда как карведилол, бисопролол, метопролол, небиволол, соталол, тимолол, левобунолол не оказали значимого влияния на когнитивные функции [6].

Липолипидемические ЛС. Атеросклероз является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, и с этим связана необходимость широкого использования статинов. Так, в США около 30% взрослого населения в возрасте 40 лет и старше принимают статины [13]. Как свидетельствует анализ данных литературы, сведения о том, что статины могут вызывать краткосрочные обратимые КН, получены в небольших нерандомизированных исследованиях по типу «случай-контроль», в то же время в других работах отмечено снижение риска развития деменции на фоне применения этих ЛС [14]. Связь между уровнем липидов, терапией статинами и состоянием когнитивных функций окончательно неясна [15]. Возможные механизмы положительного влияния статинов могут включать: торможение прогрессирования ате-

росклероза вне- и внутричерепных артерий, улучшение функции эндотелия, влияние на отложение амилоида, положительное воздействие на метаболизм бета-амилоида, тау-протеина, оксидативный стресс и др. [7, 16].

По данным кросс-секционного исследования, в котором были оценены результаты применения аторвастатина, флувастатина, правастатина, розувастатина и симвастатина, статины в целом и перечисленные препараты по отдельности влияния на когнитивные функции не оказывали [6].

При недостижении целевого уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), согласно современным рекомендациям, в комбинации со статинами рекомендуется назначать эзетимиб (блокатор кишечного всасывания холестерина) [17]. В анализируемом кросс-секционном исследовании эзетимиб, а также фибраты (безафибрат и фенофибрат) оказались нейтральными в отношении когнитивных функций [6].

В последние годы появилась новая группа гиполипидемических ЛС – ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9), к которым относятся эволюкумаб и алирокумаб, зарегистрированные в Российской Федерации. Препараты этой группы эффективно снижают уровень ЛПНП, но опыт их клинического применения ограничен, они продолжают активно изучаться. Заслуживают внимания опубликованные в 2018 г. данные о низкой частоте возникновения КН на фоне терапии алирокумабом [18]: показатели ухудшения когнитивных функций на фоне приема этого препарата были низкими (1,2%), не выявлено статистически значимых различий с группой плацебо.

Антиаритмические ЛС. В рассматриваемом кросс-секционном исследовании изучалось действие на когнитивные функции флекаинида (блокатор натриевых каналов) и амиодарона (блокатор калиевых каналов) [6]. Флекаинид статистически значимо ($p=0,005$) улучшал скорость реакции, в то время как амиодарон был нейтрален.

Антитромботические препараты. Некоторые антитромботические ЛС, согласно данным кросс-секционного исследования, проявляли статистически значимое негативное влияние на когнитивные функции (ацетилсалициловая кислота – в тесте словесно-числовых рассуждений, антагонисты витамина К, в частности варфарин, – в тесте определения скорости реакции) [6]. Также в группе антиагрегантов были изучены клопидогрел и дипиридамол, которые не затрагивали когнитивные функции [6]. Интересны результаты исследования Р. Kirchhof и соавт. [19], опубликованного в 2018 г.: когнитивные функции в группах пациентов, принимавших апиксабан и варфарин, через 90 дней достоверно ($p=0,005$) улучшились без статистически значимых различий между группами. В исследовании Н. Stefansdottir и соавт. [20] терапия варфарином не влияла на состояние когнитивных функций у пациентов с фибрилляцией предсердий. Таким образом, исследования влияния варфарина на когнитивные функции единичны, а их данные противоречивы. В настоящее время приоритет в профилактике инсульта при фибрилляции предсердий отдан группе новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) [21], их действие на когнитивные функции требует изучения.

В кросс-секционном исследовании проанализировано также влияние на когнитивные функции ряда других препаратов, применяемых в кардиологической практике, таких как моксонидин (агонист I₁-имидазолиновых рецеп-

торов), доксазозин (альфа-адреноблокатор), нитратов, в том числе изосорбида-5-мононитрата, никорандила (активатор калиевых каналов), которые, согласно полученным результатам, оказались нейтральны по отношению к изучаемым параметрам [6].

ЛС для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта

В кросс-секционном исследовании рассматривали влияние на когнитивные функции многих препаратов, влияющих на функцию желудочно-кишечного тракта, в том числе антисекреторных ЛС – блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин, циметидин), ингибиторов протонной помпы (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол) [6]. Статистически значимо ($p<0,005$) худшие показатели когнитивных тестов были зарегистрированы при лечении следующими препаратами: ранитидин (снижение скорости реакции), омепразол (тест словесно-числовых рассуждений, память, скорость реакции), лансопразол (тест словесно-числовых рассуждений, скорость реакции). Циметидин, эзомепразол, пантопразол, рабепразол не вызывали нарушения когнитивных функций. ЛС, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта, в том числе слабительные средства (альверин, бисакодил, лактулоза), также были включены в исследование: эти препараты статистически значимо ($p<0,05$) снижали скорость реакции. Антипропульсивный препарат лоперамид значимого влияния на когнитивные функции не продемонстрировал [6].

Противовоспалительные препараты

Противовоспалительные ЛС, согласно результатам кросс-секционного исследования, характеризуются разнонаправленным действием на когнитивные функции [6]. В этой группе препаратов оценивали влияние диклофенака, этодолака, индометацина (производные индолилуксусной кислоты), балсалазида, месалазина, сульфасалазина (производные аминосалициловой кислоты), беклометазона, будесонида, клобетазола, дексаметазона, флутиказона, гидрокортизона, мометазона, преднизолона, триамцинолона (ГК), цефекоксиба, эторикоксиба (коксибы), мелоксикама, пироксикама (оксикамы), ибупрофена, кетопрофена, напроксена (производные пропионовой кислоты), парацетамола (анилиды). Обнаружено, что скорость реакции у пациентов, принимающих ибупрофен, была статистически значимо ($p<0,05$) выше, тест словесно-числовых рассуждений также показал статистически значимое ($p<0,05$) улучшение когнитивных функций. У пациентов, получающих парацетамол, обнаружено статистически значимое ($p<0,05$) снижение когнитивных функций по данным всех трех тестов, препараты базисной противовоспалительной терапии, ГК мометазон и производное аминосалициловой кислоты сульфасалазин вызывали статистически значимое ($p<0,05$) снижение скорости реакции. Остальные ЛС значимо не влияли на когнитивные функции [6].

Опиатные анальгетики

Действие кодеина, декстропропоксифена, дигидрокодеина, фентанила, морфина, оксикодона, трамадола на когнитивные функции также было различным. Кодеин статистически значимо улучшал память, а дигидрокодеин и трамадол снижали скорость реакции [6]. Декстропропоксифен,

фентанил, морфин, оксикодон значимого влияния на когнитивные функции не оказывали.

Антибактериальные препараты

В кросс-секционном исследовании оценивали влияние на когнитивные функции различных групп антибиотиков: пеницилинов (амоксциллин, бензатина бензилпенициллин, флуоксациллин, феноксиметилпенициллин), цефалоспоринов 1-го поколения (цефалексин), фторхинолонов (ципрофлоксацин), макролидов (азитромицин, эритромицин), тетрациклинов (доксидциклин, лимециклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин) — все они оказались нейтральны по отношению к изучаемым показателям [6].

ЛС для лечения заболеваний органов дыхания

Исследовали следующие группы препаратов: антигистаминные препараты 1-го поколения (дифенгидрамин, прометазин, циклизин, цетиризин, левоцетиризин, хлорфенамин) и 2-го поколения (акривастин, азеластин, дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин, терфенадин), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), селективные бета₂-агонисты (формотерол, сальбутамол, сальметерол, тербуталин), м-холиноблокаторы (оксибутинин, ипратропия бромид, тиотропия бромид). Лоратадин, циклизин, монтелукаст, сальбутамол, оксибутинин, ипратропия бромид статистически значимо ($p < 0,05$) снижали скорость реакции. Другие препараты значимого влияния на когнитивные функции не оказывали [6].

ЛС для лечения СД

СД во многих странах очень быстро приобретает характер эпидемии. Его распространенность среди населения нашей страны в возрасте 20–79 лет составляет 9,2%, или 12,1 млн [22]. Таким образом, Россия занимает 5-е место среди стран с наибольшей популяцией лиц, страдающих СД [22, 23]. У пациентов с СД 2-го типа повышен риск развития макрососудистых (инсульт, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность) и микрососудистых (диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая полиневропатия, диабетическая стопа) осложнений, КН, в том числе болезни Альцгеймера [22–24]. В недавно проведенном метаанализе было получено очередное подтверждение связи между состоянием когнитивных функций и уровнем гликированного гемоглобина, однако подобной связи с индексом массы тела и длительностью СД не обнаружено [25].

Для предотвращения развития или замедления прогрессирования связанных с СД 2-го типа осложнений необходима адекватная гипогликемическая терапия. С этой целью используют несколько групп ЛС. Метформин — гипогликемический препарат из группы бигуанидов, является препаратом первой линии в лечении СД 2-го типа [26]. Его влияние на когнитивные функции оценено в ряде работ [27, 28]. В исследовании T.P. Ng и соавт. [27] участвовали 365 пожилых пациентов с СД. Авторы обнаружили статистически значимое ($p < 0,05$) снижение риска развития КН при долгосрочном (более 6 лет) лечении метформином.

Положительные эффекты метформина также отмечены в крупном проспективном исследовании [29], включавшем пациентов с СД 2-го типа: в 1-й группе ($n=10\,519$) медикаментозную сахароснижающую терапию не назначали;

во 2-й группе ($n=3753$) использовали препараты сульфонилмочевины; в 3-й группе ($n=1864$) — метформин; в 4-й группе ($n=9257$) — комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином. Согласно данным длительного наблюдения (8 лет), у пациентов с СД 2-го типа, получавших комбинированную терапию метформином и препаратами сульфонилмочевины, статистически значимо ($p < 0,005$) снизился риск развития деменции (на 35%).

В исследовании японских авторов [30] участвовали 58 пациентов с СД 2-го типа и депрессией. Пациенты были разделены на две группы, в одной из которых в качестве сахароснижающей терапии использовали метформин, а в другой — плацебо, наблюдение продолжалось 24 нед. В группе метформина отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение познавательных характеристик, оцениваемых по шкале памяти Wechsler-Revised. Однако, по данным метаанализа, метформин значимого влияния на когнитивные функции не оказывал [6].

Недавно опубликован систематический обзор [31], посвященный влиянию инкретин-направленной терапии (ингибитор дипептидилпептидазы-4, аналоги глюкагоноподобного пептида-1) на когнитивные функции у пациентов с СД. Согласно полученным результатам, терапия ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в течение 2 лет приводила к улучшению ряда когнитивных параметров по сравнению с таковыми в контрольной группе больных СД, получавших препараты сульфонилмочевины, несмотря на отсутствие различий в динамике снижения уровня гликированного гемоглобина [32].

В проспективном наблюдательном исследовании A.T. Isik и соавт. [33] участвовали 253 пациента с СД 2-го типа, которые были разделены на группы: 1) получавшие ситаглиптин (ингибитор дипептидилпептидазы-4) и 2) использовавшие другие сахароснижающие ЛС (метформин, препараты сульфонилмочевины, инсулин). Исходно и спустя 6 мес терапии оценивали когнитивные функции по КШОПС. Терапия ситаглиптином статистически значимо ($p=0,034$) улучшала когнитивные функции. Пациенты без сопутствующей болезни Альцгеймера на фоне терапии ситаглиптином продемонстрировали лучшие результаты по КШОПС по сравнению с пациентами, принимавшими метформин, инсулин, препараты сульфонилмочевины ($p=0,024$). Аналогично в группе пациентов с СД и болезнью Альцгеймера, получавших ситаглиптин, отмечено статистически значимое увеличение количества баллов по КШОПС, различия по сравнению с такой же группой пациентов, леченных метформином, инсулином, препаратами сульфонилмочевины, также были статистически значимыми ($p=0,024$).

В открытом неконтролируемом исследовании у 19 пациентов с СД 2-го типа, в течение 4 нед принимавших лираглутид (аналог глюкагоноподобного пептида-1), отмечено улучшение когнитивных функций [34]. В другом открытом рандомизированном исследовании через 12 мес экзенагид (аналог глюкагоноподобного пептида-1) статистически значимо ($p < 0,05$) улучшал когнитивные функции по сравнению со стандартной сахароснижающей терапией (бигуаниды, препараты сульфонилмочевины) [35].

В кросс-секционном исследовании среди ЛС, применяемых для лечения СД, помимо метформина, были изучены инсулин, препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимепирид), тиазолидиндионы (пиогли-

зон, розиглитазон) [6]. На фоне терапии инсулином скорость реакции была статистически значимо меньше ($p < 0,005$), препараты сульфонилмочевины и тиазолидионы были нейтральны в отношении когнитивных функций.

Таким образом, СД является одним из главных факторов риска развития КН и деменции. Влияние же гипогликемических ЛС на когнитивные функции изучено недостаточно, а результаты ряда исследований противоречивы. Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость проблемы СД, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

В настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни населения неуклонно растет популяция пациентов пожилого и старческого возраста с полиморбид-

ной патологией, требующей назначения большого числа препаратов разных фармакологических групп. Проведенный анализ современной литературы показал статистически значимое отрицательное воздействие большого числа препаратов, применяемых для лечения разных заболеваний, на состояние когнитивных функций, в то же время на фоне лечения некоторыми ЛС отмечено их улучшение. Изучение этой проблемы находится на начальном этапе: слишком мало проведено исследований влияния ЛС на когнитивные функции, недостаточно данных о патогенетических механизмах их воздействия. Нужны дальнейшие исследования в этом направлении. Однако уже сегодня можно говорить о необходимости персонализированного подхода к пациенту и дифференцированного выбора ЛС с учетом их влияния на когнитивные функции.

ЛИТЕРАТУРА

- Lezak MD. Neuropsychology assessment. N.Y. University Press; 1983. 768 p.
- Захаров ВВ. Когнитивные нарушения в неврологической практике. Трудный пациент. 2005;3(5):4-9. [Zakharov VV. Cognitive impairment in neurological practice. *Trudnyi patsient*. 2005;3(5):4-9. (In Russ.)].
- Diagnostic and statistical manual of mental diseases. V ed. (DSM-V). London: American Psychiatric Association; 2013. 358 p.
- Пимоян ЛГ, Силванян ГГ. Нарушение когнитивных функций: актуальность проблемы, факторы риска, возможности профилактики и лечения. Архив внутренней медицины. 2013;2(10):35-40. [Gimoyan LG, Silvanyan GG. Infringement of cognitive functions: an urgency of a problem, risk factors, possibilities of preventive maintenance and treatment. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2013;2(10):35-40. (In Russ.)].
- Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):63-75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
- Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L, et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open*. 2016 Nov 30;6(11):e012177. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012177.
- Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Distirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive impairment]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p.]
- Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1999 Nov;12(11 Pt 1):1130-4.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2003 Nov;17(11):781-5. doi: 10.1038/sj.jhh.1001613.
- Katada E, Uematsu N, Takuma Y, et al. Comparison of effects of valsartan and amlodipine on cognitive functions and auditory p300 event-related potentials in elderly hypertensive patients. *Clin Neuropharmacol*. 2014 Sep-Oct;37(5):129-32. doi: 10.1097/WNF.0000000000000042.
- 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 Feb;59(12):863-8. Epub 2004 Jan 28.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2006 Mar;20(3):177-85.
- CDC. NCHS. Underlying Cause of Death 1999-2013 on CDC WONDER Online Database. Underlying Cause Death 1999-2013 CDC WONDER Online Database. 2015.
- Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener*. 2018 Feb 27;7:5. doi: 10.1186/s40035-018-0110-3. eCollection 2018.
- Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2015 Mar;30(3):348-58. doi: 10.1007/s11606-014-3115-3. Epub 2015 Jan 10.
- Li R, Wang TJ, Lyu PY, et al. Effects of Plasma Lipids and Statins on Cognitive Function. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Feb 20;131(4):471-476. doi: 10.4103/0366-6999.225062.
- Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. Российский кардиологический журнал. 2017;(5):7-77. doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77. [The recommendations of the EOC/EOA for the diagnosis and treatment of dyslipidemias in 2016. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2017;(5):7-77. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
- Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, et al. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2018 Feb 1;39(5):374-381. doi: 10.1093/eurheartj/ehx661.
- Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018 Mar 20. doi: 10.1093/eurheartj/ehy176. [Epub ahead of print].
- Stefansdottir H, Armar DO, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1020-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.12.679381. Epub 2013 Feb 26.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;(7):7-86. [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC recommendations for the treatment of patients with atrial fibrillation, developed in conjunction with EACTS. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2017;(7):7-86. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Dec;94(3):311-21. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.029. Epub 2011 Nov 12.
- IDF atlas (7th edition update). Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-12. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes

in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi diabet.* 2016;19(2):104-12. (In Russ.).

25. Mansur RB, Lee Y, Zhou AJ, et al. Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Ann Clin Psychiatry.* 2018 Feb;30(1):38-50.
26. Adler AI, Shaw EJ, Stokes T, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2009 May 22;338:b1668. doi: 10.1136/bmj.b1668.
27. Ng TP, Feng L, Yap KB, et al. Long-Term Metformin Usage and Cognitive Function among Older Adults with Diabetes. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(1):61-8. doi: 10.3233/JAD131901.
28. Moreira PI. Metformin in the diabetic brain: friend or foe? *Ann Transl Med.* 2014 Jun;2(6):54. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.10.
29. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, et al.

Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(3):485-93. doi: 10.3233/JAD-2011-101524.

30. Guo M, Mi J, Jiang QM, et al. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014 Sep;41(9):650-6. doi: 10.1111/1440-1681.12265.
31. Dumbrill JL, Moulton CD. Effects of incretin-based therapies on neurocognitive function in humans: A systematic review of the literature. *Prim Care Diabetes.* 2018 Feb;12(1):51-58. doi: 10.1016/j.pcd.2017.06.009. Epub 2017 Jul 18.
32. Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Sep;69(9):1122-31. doi: 10.1093/gerona/glu032. Epub 2014 Mar 26.

33. Isik AT, Soysal P, Yay A, et al. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jan;123:192-198. doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.010. Epub 2016 Dec 21.
34. Mansur RB, Ahmed J, Cha DS, et al. Liraglutide promotes improvement in objective measures of cognitive dysfunction in individuals with mood disorders: a pilot, open-label study. *J Affect Disord.* 2017 Jan 1;207:114-120. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.056. Epub 2016 Oct 1.
35. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, et al. Motor and cognitive advantages persist 12 months after exenatide exposure in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(3):337-44. doi: 10.3233/JPD-140364.

Поступила 21.04.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.