

Stanowisko interdyscyplinarnego zespołu ekspertów dotyczące leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi zaburzeniami funkcji poznawczych w codziennej praktyce lekarskiej

Artur Mamcarz^{1,2}, Agnieszka Mastalerz-Migas³, Dagmara Mirowska-Guzel⁴, Agnieszka Piechal⁴,
Agata Szulc⁵, Andrzej Tykarski⁶, Krystyna Widecka⁷

¹III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

⁴Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁵Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁶Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

⁷Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Arterial Hypertens. 2017, vol. 21, no. 4, pages: 153–166

Artykuł jest przedrukiem pracy: Mamcarz A, Mastalerz-Migas A, Mirowska-Guzel D, et al. Stanowisko interdyscyplinarnego zespołu ekspertów dotyczące leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi zaburzeniami funkcji poznawczych w codziennej praktyce lekarskiej. *Medycyna Faktów*. 2017; vol. 4 (37). Należy cytować wersję pierwotną.

Wprowadzenie

Starzenie się ludności, wyrażające się we wzroście w społeczeństwie odsetka ludzi w wieku podeszłym, koncentruje uwagę naukowców, między innymi specjalistów medycyny. Na przestrzeni ostatnich stuleci kilkukrotnie wzrosła spodziewana długość życia w krajach rozwiniętych. Prognozy demograficzne przewidują jej dalszy przyrost. W Polsce proces ten postępuje bardzo szybko i według prognoz liczba osób w wieku emerytalnym (powyżej 65. roku życia) do 2035 roku wzrośnie 1,5–2 razy. Jest to skutek postępu cywilizacyjnego i poprawy jakości życia.

Wzrost średniej długości życia to niewątpliwy sukces medycyny, który niesie ze sobą jednak zwiększenie liczby chorób dawniej występujących o wiele rzadziej, między innymi coraz częściej spotykamy się z zespołami otępiennymi. Liczbę chorych cierpiących z tego powodu na świecie ocenia się na około 30 mln.

Przewiduje się, że wzrośnie ona do 60 mln w 2030 i aż do 114 mln w 2050 roku [1]. Jednym z podstawowych, modyfikowalnych czynników ryzyka otępienia naczyniopochodnego jest nadciśnienie tętnicze, które wywołuje zmiany w mikrokrążeniu mózgowym i przyczynia się do rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia. Odpowiednia, skuteczna farmakoterapia, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku, zapewnia pacjentom właściwą i długotrwałą kardio- i neuroprotekcję.

Wykazane w badaniach przedklinicznych właściwości neuroprotektoryjne i przeciwzapalne winpocetyny przyczyniły się do jej wykorzystania w niektórych chorobach o podłożu neurodegeneracyjnym. Znana od wielu lat, jest stosowana zarówno przez lekarzy rodzinnych, jak i neurologów. Istnieją badania potwierdzające, że winpocetyna wpływa ochronnie na komórki nerwowe, zapobiegając ich uszkodzeniu.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz, III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny; 04–749 Warszawa, ul. Bursztynowa 2, tel.: (022) 47–35–311, e-mail: a.mamcarz@3med.pl

Niniejsze opracowanie to interdyscyplinarne spojrzenie lekarzy różnych specjalizacji — kardiologa, hipertensjologa, neurologa, psychiatry, farmakologa i lekarza rodzinnego — na możliwości jej stosowania.

Oddajemy w Państwa ręce dokument — mamy nadzieję — przyczyniający się do pogłębienia wiedzy, którą będzie można wykorzystać w codziennej praktyce lekarskiej. Zespół autorów, praktyków z wieloletnim doświadczeniem, przygotował go, żeby przypomnieć Czytelnikom, w jakich grupach pacjentów winpocetyna może być zastosowana. Została ona wprowadzona do leczenia prawie pół wieku temu i nadal bywa wykorzystywana w codziennej praktyce. Wynika to zarówno z jej działania, jak i doświadczenia zebranego przez kolejne pokolenia lekarzy praktyków.

Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym na podstawie wytycznych PTNT

W maju 2015 roku ukazały się zalecenia postępowania w nadciśnieniu tętniczym PTNT, opracowane przez sześciuosobowy zespół redagujący, wspierany przez 26 ekspertów wnoszących uwagi i głosujących nad kwestiami spornymi. W powyższym dokumencie zrezygnowano z dość skomplikowanej klasyfikacji zaleceń i poziomu dowodów naukowych. Zamiast nich w tabelach podsumowujących podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego w szczególnych grupach pacjentów wprowadzono podział na trzy kolory sygnalizacji drogowej. W sposób uproszczony odpowiadają one typowym klasom zaleceń z uwzględnieniem siły dowodów naukowych.

Jednym z istotnych zapisów w zaleceniach PTNT 2015 w zakresie diagnostyki nadciśnienia tętniczego jest wzmocnienie znaczenia 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) i w konsekwencji inne podejście do rozpoznania nadciśnienia tętniczego. Przyjęto, że podstawowym wskazaniem do jego wykonania są pomiary ciśnienia odpowiadające nadciśnieniu tętniczemu 1. stopnia w gabinecie lekarskim, konieczne nie tylko, by wykluczyć „nadciśnienie białego fartucha”, ale także w celu potwierdzenia nadciśnienia tętniczego wymagającego terapii hipotensyjnej. Jednocześnie wskazanie to ograniczono do pacjentów z niskim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, czyli bez uszkodzeń narządowych, uznając, że w przypadku takich uszkodzeń prawdopodobieństwo prawidłowego rozpoznania nadciśnienia tętniczego na podstawie wysokich pomiarów gabinetowych jest bardzo duże. Konsekwent-

nie w przypadku nadciśnienia tętniczego 1. stopnia, rozpoznanego w gabinecie lekarskim i utrzymującego się mimo zalecenia zmian stylu życia, należy wykonać 24-godzinny ABPM w celu rozpoznania rzeczywistego nadciśnienia tętniczego przed podjęciem farmakoterapii hipotensyjnej.

W zaleceniach dotyczących docelowych wartości ciśnienia w terapii hipotensyjnej zastosowano podstawową zasadę — ciśnienie docelowe u większości pacjentów, w tym u tych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, wynosi poniżej 140/90 mm Hg, z wyłączeniem osób po 80. roku życia, u których należy obniżyć ciśnienie skurczowe poniżej 150 mm Hg. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *The European Society of Hypertension*) 2013 przyjęto, że u pacjentów z cukrzycą docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny wynosić poniżej 140/85 mm Hg. Wynika to z analizy badań (INVEST, ACCORD), które wykazały, że bardziej intensywne obniżanie ciśnienia skurczowego nie wiąże się z dodatkowymi korzyściami w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, a z większą liczbą działań niepożądanych. Dążenie do uzyskania ciśnienia rozkurczowego poniżej 85 mm Hg wynika z badania HOT, które wykazało, że obniżanie ciśnienia rozkurczowego poniżej tej wartości daje dodatkowe korzyści w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z celem terapeutycznym poniżej 90 mm Hg. Zalecenia w tym względzie mogą wkrótce ulec zmianie ze względu na wyniki badania SPRINT, które wykazało, że bardziej intensywna terapia hipotensyjna do wartości ciśnienia skurczowego poniżej 120 mm Hg w określonych grupach pacjentów przynosi większe korzyści redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych niż obniżanie ciśnienia do uznanej obecnie wartości poniżej 140 mm Hg.

Jeżeli chodzi o leki hipotensyjne pierwszego rzutu, to istnieje pięć podstawowych grup leków (tab. I).

Tabela I. Podstawowe grupy leków w terapii nadciśnienia tętniczego (wg Zaleceń PTNT 2015)

5 głównych grup leków hipotensyjnych
<ul style="list-style-type: none"> o udowodnionym wpływie na rokowanie stosowane w monoterapii zalecane w leczeniu skojarzonym
Diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne)
β-adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne)
Antagoniści wapnia (preferowani dihidropirydynowi)
Inhibitory konwertazy angiotensyny
Leki blokujące receptor AT1 (sartany)

Wśród diuretyków tiazydowych należy preferować te tiazydopodobne, wśród β -adrenolityków — wazodylatacyjne, a wśród antagonistów wapnia — pochodne dihydropirydynowe. W przypadku leków moczopędnych istotne jest, że w stosowanych obecnie małych dawkach, tak zwanych metabolicznych, jedynie diuretyki tiazydopodobne wykazują korzyści terapii hipotensyjnej w badaniach klinicznych. Przewaga β -adrenolityków wazodylatacyjnych jest związana z ich lepszym wpływem na ciśnienie centralne w aorcie, mającym większe znaczenie rokownicze niż ciśnienie obwodowe, mierzone na tętnicy ramieniowej w gabinecie lekarskim.

Z kolei wskazanie na podgrupę dihydropirydynowych antagonistów wapnia wynika z faktu, że dla przedstawiciela tej grupy, jakim jest amlodypina, w badaniach klinicznych wykazano istotne korzyści w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

W obrębie leków blokujących układ renina–angiotensyna wzmocniona została, kosztem sartanów, pozycja inhibitorów konwertazy angiotensyny. Wynika to z ukazania się w latach 2012–2014 trzech ważnych metaanaliz dotyczących odmiennych populacji: pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub chorobą niedokrwinną serca oraz pacjentów z cukrzycą. Wnioski z badań zgodnie wskazują na przewagę inhibitorów konwertazy angiotensyny nad sartanami. Biorąc pod uwagę spójne wyniki tych metaanaliz, wydaje się uprawnione przyjęcie zasady, że inhibitory konwertazy angiotensyny powinny być preferowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (tzn. współistniejącymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi) w stosunku do sartanów, co ujęto w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej.

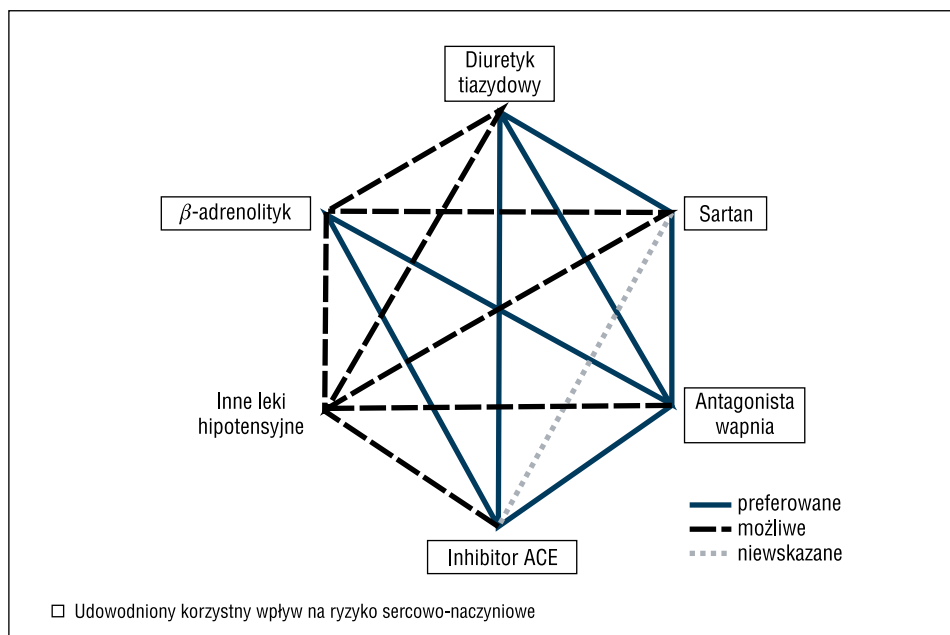
Te podstawowe grupy leków hipotensyjnych są równoważne w sensie wyboru leku pierwszego rzutu jedynie w nadciśnieniu tętniczym niepowikłanym, choć i tu zawarto sugestię, by w wieku podeszłym preferować antagonistów wapnia i leki moczopędne. Zalecenia postępowania w nadciśnieniu tętniczym PTNT 2015 kładą duży nacisk na indywidualizację terapii hipotensyjnej w zależności od chorób towarzyszących oraz powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Już zalecenia z 2011 roku wyróżniły aż 20 szczególnych sytuacji wymagających indywidualizacji terapii hipotensyjnej lekami pierwszego, a często również drugiego rzutu. Dodatkowo w zaleceniach tych określono preparaty w obrębie grup leków rekomendowane w określonych sytuacjach klinicznych, zgodnie z zasadą braku obowiązywania efektu klasy. Przykładowo u pacjentów z cukrzycą środkami pierwszego rzutu są leki blokujące układ

renina–angiotensyna, a u pacjentów z chorobami obturacyjnymi płuc — antagoniści wapnia. Wytyczne PTNT 2015 ujęły kolejne sytuacje kliniczne — pacjentów z tętniakiem rozwarstwiającym aorty, z miażdżycą tętnic kończyn dolnych.

Algorytm prowadzenia terapii hipotensyjnej jest następujący: rozpoczynamy od monoterapii wtedy, gdy do ciśnienia docelowego brakuje nam mniej niż 20/10 mm Hg, czyli w praktyce w nadciśnieniu tętniczym 1. stopnia, a od terapii skojarzonej wtedy, gdy do ciśnienia docelowego brakuje nam więcej niż 20/10 mm Hg, czyli w praktyce w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia. W wytycznych PTNT 2015 zdecydowanie wskazano, że w przypadku nieskutecznej monoterapii w podstawowej dawce należy preferencyjnie przejść do terapii skojarzonej.

Jej prowadzenie wymaga umiejętnego łączenia leków hipotensyjnych. Nie wszystkie połączenia są idealne, ale wiele zostało uznanych za dobre. Obok podstawowych czterech typów połączeń leków blokujących układ renina–angiotensyna z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym i połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny i β -adrenolityku znalazły się w wytycznych PTNT 2015 dwa nowe typy połączeń: antagonisty wapnia z diuretykiem tiazydowym i antagonisty wapnia z β -adrenolitykiem, co obrazuje rycina 1. Warto jednak pamiętać, że podstawowe skojarzenia leków to te zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny z antagonistą wapnia albo diuretykiem tiazydowym.

W wielu sytuacjach klinicznych, w nadciśnieniu tętniczym opornym w 4. i 5. rzucie, i rzadziej, np. w przypadku towarzyszącej niewydolności serca lub wcześniejszej niewydolności nerek, musimy uciekać się do leków, które nie mają statusu podstawowych. W wytycznych PTNT 2015 wymieniono sześć klas leków, w każdej z nich wskazując na preparaty preferowane z różnych względów. Przykładowo wśród diuretyków pętlowych, stosowanych w nadciśnieniu tętniczym z towarzyszącą niewydolnością serca lub nerek i w nadciśnieniu tętniczym opornym, uznano, że warto częściej wykorzystywać torasemid, który ma lepsze właściwości farmakokinetyczne niż furosemid. Pacjent z nadciśnieniem tętniczym wymaga często także dodatkowej terapii prewencyjnej, tak zwanej pozahipotensyjnej, czyli zastosowania ASA i/lub statyny. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi obligatoryjne zastosowanie statyny wynika z ogólnych wytycznych towarzystw kardiologicznych, które zalecają obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl. Rozpoczęcie leczenia statynami zaleca się również u wszystkich cho-



Rycina 1. Zasady kojarzenia leków hipotensyjnych (wg Zaleceń PTNT 2015)

rych z umiarkowanym i dużym ryzykiem incyduentu sercowo-naczyniowego (ryzyko incyduentu w ciągu 10 lat > 15%) bez powikłań sercowo-naczyniowych, dążąc zgodnie z wytycznymi PTNT 2015 do uzyskania stężenia cholesterolu frakcji LDL odpowiednio poniżej 115 mg/dl i poniżej 100 mg/dl. Korzyści ze stosowania statyn u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zostały najlepiej udokumentowane w badaniu ASCOT, w którym zastosowanie atorwastatyny dało korzyści w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie u tych pacjentów, u których lekiem hipotensyjnym pierwszego rzutu była amlodypina. Natomiast stosowanie ASA w prewencji pierwotnej zostało w aktualnych zaleceniach PTNT ograniczone do pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, przy czym w prewencji pierwotnej zasada uprzedniej dobrej kontroli ciśnienia tętniczego powinna być ściśle przestrzegana. Fakt ten jest bardzo istotny w przypadku polipragmazji. Między innymi myśląc o nadrzędnej roli dobrze kontrolowanego ciśnienia tętniczego, w terapii pozahipotensyjnej w miarę możliwości należy wybierać leki, które nie zmieniają parametrów krążenia układowego (ciśnienie krwi, pojemność minutowa serca, tętno, całkowity opór obwodowy). W myśl powyższego takim wyborem może być winpocetyna, która selektywnie zwiększa przepływ krwi przez naczynia mózgowie: zwiększa frakcję mózgową pojemności minutowej serca, zmniejsza opór naczyń mózgowych, nie wpływając jednocześnie na krążenie obwodowe [2].

Nadciśnienie tętnicze a ryzyko zaburzeń poznawczych i otępienia

Nadciśnienie tętnicze to duży problem epidemiologiczny i ekonomiczny w Polsce. Aktualnie szacuje się, że na nadciśnienie tętnicze choruje 10,5 mln Polaków (w tym 9,5 mln w wieku 18–79 lat i około 1 mln powyżej 80. roku życia), co stanowi poważny problem epidemiologiczny i ekonomiczny [3, 4]. Od kilku dekad w zaleceniach europejskich i polskich towarzystw naukowych określa się zasady optymalnej terapii nadciśnienia tętniczego, a ponadto stale zwiększa się dostępność preparatów hipotensyjnych [5, 6]. Mimo to skuteczność leczenia hipotensyjnego w Polsce jest nadal niezadowalająca [3]. Dla jej poprawy i osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego u większości chorych konieczne jest stosowanie leczenia skojarzonego z preferencją preparatów złożonych [5, 6].

Umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce należy do najwyższych w Europie. W 2013 roku incyduenty sercowo-naczyniowe stanowiły 46% przyczyn wszystkich zgonów i były wiodącą przyczyną zgonów przedwczesnych (26,9% zgonów wśród osób przed 65. rokiem życia) [7]. Trzecią pod względem częstości przyczyną zgonów — po chorobach serca i nowotworach — jest udar mózgu. To także najczęstsza przyczyna rozwoju zaburzeń czynności poznawczych i otępienia o etiologii naczyniowej (VD, *vascular dementia*) [8]. Od dawna wiadomo, że najważniejszym czynnikiem ryzyka in-

cydentów sercowo-naczyniowych oraz mózgowych jest nadciśnienie tętnicze. Uważa się, że długo trwające nadciśnienie tętnicze prowadzi do zmian w mikrokrążeniu mózgowym i przyczynia się do rozwoju zaburzeń czynności poznawczych i demencji [9]. Wobec powyższego skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego z uwzględnieniem leków hipotensyjnych zapewniających kardio- i neuroprotekcję jest bardzo istotne w planowaniu polityki zdrowotnej.

Otępienie definiowane jest jako zespół objawów wywołanych chorobą mózgu o charakterze przewlekłym. Jego wiodący objaw to upośledzenie funkcji poznawczych. Chorzy cierpią na zaburzenia pamięci, tracą umiejętność przyswajania nowych informacji i mają trudności z odtwarzaniem faktów oraz zdarzeń z przeszłości. Najczęstszą postacią otępienia są choroby zwyrodnieniowe mózgu, takie jak: choroba Alzheimera, otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie czołowo-skroniowe, choroba Parkinsona i choroba Huntingtona. Ich etiologia ma podłoże genetyczne, naczyniowe lub mieszane [10].

Nadciśnienie tętnicze, prowadzące do patologicznych zmian w mikrokrążeniu mózgowym, jest jednym z podstawowych, modyfikowalnych czynników ryzyka otępienia naczyniopochodnego. U osób z wieloletnim nadciśnieniem tętniczym obserwuje się zmiany zwyrodnieniowe w naczyniach mózgowych, prowadzące do ich zwężenia i zmniejszenia perfuzji. Hipoperfuzja powoduje niedokrwienie mózgu, nieme klinicznie udary lakunarne i uszkodzenie istoty białej, zwane leukoarajozą [9].

Udowodniono, iż nieme udary mózgu częściej występują u chorych z nadciśnieniem niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem, a w przypadku nieprawidłowo leczonego nadciśnienia tętniczego sięga aż 50% [11–13].

Choroba niedokrwienna mózgu, znana jako przemijająca niewydolność krążenia mózgowego, przejawia się wieloma przemijającymi, nieswoistymi dolegliwościami, takimi jak: bóle, zawroty głowy, zaburzenia funkcji poznawczych, chwiejność emocjonalna, obniżenie nastroju, niepokój i zaburzenia snu. Dochodzi do nich zazwyczaj po wysiłku intelektualnym czy wobec stresującej sytuacji.

Wykazano, że nadciśnienie tętnicze u osób w średnim wieku, zwłaszcza jeżeli nie jest skutecznie leczone, wpływa niekorzystnie na funkcje poznawcze i przyczynia się do rozwoju otępienia, a nawet choroby Alzheimera w późniejszym okresie życia [14]. W wieloletnim badaniu prospektywnym określanym jako *Göteborg Study* wykazano, że u chorych w wieku 70 lat z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym istotnie częściej rozwijają się

zmiany otępienne, kiedy osiągną oni 80. roku życia [15]. Opublikowano także badania wskazujące na związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym u osób w młodszych grupach wiekowych (20–59 lat) a pogorszeniem się czynności poznawczych w przyszłości [16].

Na szczególną uwagę zasługuje publikacja Elias i wsp. [17]. Autorzy ci przeprowadzili badanie, w którym przez 20 lat obserwowali 529 osób, przypisawszy je do dwóch grup wiekowych: 18–46 lat i 47–83 lata. Czynności poznawcze oceniano na podstawie analizy skali inteligencji. Wykazano, że zarówno w grupie młodszych, jak i starszych chorych zwiększone wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego na początku badania wiązały się z pogorszeniem w skali inteligencji niesłownej.

Znaczenie mózgowego układu renina–angiotensyna w rozwoju otępienia

Zaangażowanie układu renina–angiotensyna (RAS, *renin–angiotensin system*) oraz jego głównego mediatora angiotensyny II (Ang II) w regulację ciśnienia tętniczego oraz gospodarki wodno-elektrolitowej stało się podłożem badań nad rolą RAS w ośrodkowej funkcji układu sercowo-naczyniowego [18]. Na podstawie dotychczasowych badań przyjmuje się, że Ang II poprzez wiązanie swoistych receptorów typu 1. (AT_1R) zlokalizowanych w obszarach mózgu regulujących krążenie powoduje wzrost ciśnienia poprzez:

- modulację aktywności unerwienia współczulnego serca i nerek,
- zmiany czułości baroreceptorów,
- zwiększenie wydzielania wazopresyny,
- zwiększenie uczucia pragnienia [20].

Istnieje wiele dowodów na to, że angiotensyna II poza pełnieniem funkcji liganda dla specyficznych receptorów podlega w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) dalszym przemianom prowadzącym do powstania neuropeptydów angiotensyny III i angiotensyny IV. Angiotensyna IV (krótki peptyd angiotensyny), poza zdolnością interakcji z AT_1R i AT_2R , wykazuje również powinowactwo wiązania do swoistego receptora angiotensyny typu IV, będącego aminopeptydazą IRAP (*insulin-regulated aminopeptidase*) [19]. Aktywność IRAP stwierdzono w regionach mózgu odpowiedzialnych za regulację układu sercowo-naczyniowego, a także w obszarach związanych z czynnościami poznawczymi, co świadczy o zaangażowaniu angiotensyny IV w procesy pamięci i uczenia. Należy podkreślić, że Ang IV wpływa pozytywnie na funkcje poznawcze. Zwiększenie jej stężenia, wywołane podaniem inhibitora

ACE, zapobiega pogorszeniu funkcji poznawczych i demencji [21, 22].

Kolejnym intensywnie badanym aspektem mózgowego układu RAS jest jego rola w rozwoju demencji. Uważa się, że poprzez zaangażowanie w kontrolę mózgowego przepływu krwi, a także lokalnych procesów oksydacyjnych i przebiegu miejscowej reakcji zapalnej układ RAS może mieć bardzo istotne znaczenie w rozwoju i przebiegu różnego rodzaju zaburzeń poznawczych [23]. Wykazanie, iż różne polimorfizmy genu *ACE* prowadzą do odmiennej aktywności katalitycznej tego enzymu, wywołało znaczne zainteresowanie potencjalnym zaangażowaniem zmienności genetycznej RAS w etiologii chorób naczyniowych i otępienia, zwłaszcza w przebiegu choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) [24]. U pacjentów z AD w badaniach neuropatologicznych wykazano zwiększoną aktywność ACE w neuronach i ścianach naczyń krwionośnych, a poziom jego ekspresji korelował pozytywnie z nasileniem angiopatii amyloidowej [25]. W badaniach immunohistochemicznych kory mózgowej pacjentów z AD wykazano wzmoczoną ekspresję AT₁R i AT₂R, co sugeruje udział klasycznej osi ACE–AngII–AT₁R/AT₂R w patofizjologii tej choroby [26]. W badaniach eksperymentalnych zaobserwowano, że podawanie angiotensyny IV lub jej analogów zmniejsza zaburzenia poznawcze. Specyficzny dla angiotensyny IV receptor, będący aminopeptydazą, bierze udział także w metabolizmie wazopresyny i oksytocyny. Aktualnie uważa się, że zahamowanie aktywności katalitycznej tej aminopeptydazy w wyniku jej związania z angiotensyną IV (Ang IV) może zwiększyć dostępność wazopresyny i oksytocyny i na tej drodze korzystnie wpływać na procesy poznawcze [27–29]. Postuluje się także wzajemne, specyficzne dla konkretnych regionów mózgu, interakcje Ang IV z różnymi podtypami receptorów dopaminergicznych, co w konsekwencji prowadzi do regulacji specyficznych funkcji poznawczych [30, 31]. Ze względu na potencjalne zastosowanie terapeutyczne trwają obecnie prace nad analogami Ang IV o bardziej jednolitym i wybiórczym od cząsteczki macierzystej mechanizmie działania [32].

Definicja i diagnostyka zaburzeń funkcji poznawczych i procesów otępiennych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w gabinecie lekarza rodzinnego

Przez „funkcje poznawcze” rozumie się procesy umysłowe służące przetwarzaniu informacji płynących ze środowiska zewnętrznego i wewnętrznego organizmu. Zalicza się do nich:

- percepcję,
- uwagę,
- pamięć,
- funkcje wykonawcze [33].

Nadciśnienie tętnicze może prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych i w konsekwencji, za pośrednictwem różnych mechanizmów, w niektórych przypadkach do AD. Zaburza ono także między innymi funkcje i strukturę naczyń mózgowych, w wyniku czego powoduje zmiany niedokrwienne istoty białej, dodatkowo zaś — przez procesy prozapalne — na przykład nasila stres oksydacyjny i procesy neurodegeneracyjne [34, 35].

Łagodne zaburzenia poznawcze

Łagodne zaburzenia poznawcze (MCI, *mild cognitive impairment*) to według ICD-10: „zaburzenia charakteryzujące się upośledzeniem pamięci, trudnościami w uczeniu się, zmniejszoną umiejętnością koncentrowania się na zadaniu dłużej niż przez krótką chwilę. Żaden z tych objawów nie jest jednak tak nasilony, żeby rozpoznać otępienie”. Najczęstszą postacią MCI jest osłabienie pamięci. Objawy mogą jednak dotyczyć również innych sfer: językowej (trudności w znalezieniu słów, pogorszenie płynności mowy, nazywania czynności lub przedmiotów), uwagi, funkcji wykonawczych, a także koordynacji percepcyjno-motorycznej. Codzienne czynności, zarówno podstawowe (ubieranie się, jedzenie, higiena), jak i bardziej złożone (robienie zakupów, gotowanie, sprząatanie, załatwianie spraw urzędowych), nie ulegają jednak zaburzeniu. Wśród czynników etiologicznych MCI wymienia się:

- procesy neurodegeneracyjne,
- choroby naczyniowe mózgu,
- urazy OUN,
- choroby przewlekłe (np. cukrzycę, nadciśnienie, hiperlipidemię, przewlekłą niewydolność nerek),
- zaburzenia psychiczne (np. depresję),
- niedobór witamin D i B₁₂,
- niepożądane działania leków (np. psychotropowych).

Do chwili obecnej nie udało się określić czynników genetycznych, które mogłyby być powiązane z wystąpieniem MCI.

Łagodne zaburzenia poznawcze bywają mylone z fizjologicznym starzeniem się, ale często są również uznawane za wczesne stadium choroby Alzheimera. Warto jednak pamiętać, że MCI nie musi się rozwinąć w tym kierunku, choć osoby z rozpoznaniem łagodnych zaburzeń poznawczych należą do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na otępienie. Szacuje się, że ryzyko przejścia MCI w chorobę otępienną wynosi 10–15% w ciągu roku, a 40% w ciągu dwóch lat [33].

Kryteria rozpoznawania

Ogólne kryteria rozpoznawania MCI opracowane przez *International Working Group on Mild Cognitive Impairment* w 2003 roku są następujące:

1. Badany nie funkcjonuje prawidłowo, ale nie stwierdza się u niego otępienia.
2. Istnieją oznaki osłabienia funkcjonowania poznawczego: obiektywne (oceniane w czasie za pomocą odpowiednich narzędzi) lub subiektywne (zgłaszane przez pacjenta lub osoby z jego otoczenia) połączone z obiektywnymi deficytami funkcjonowania poznawczego (pogorszeniem pamięci lub upośledzeniem innego obszaru poznawczego poniżej wartości odpowiednich dla wieku i wykształcenia).
4. Zachowana jest zdolność do wykonywania czynności życia codziennego, a wykonywanie złożonych czynności instrumentalnych jest albo nienaruszone, albo minimalnie osłabione.
5. Prawidłowe globalne funkcjonowanie poznawcze.

Kryteria diagnostyczne łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych według ICD-10 [33]

A. Spełnione ogólne kryteria dla F06.

B. Zaburzenie funkcji poznawczych opisywane przez chorego lub innego rzetelnego informatora, występujące przez większość czasu w ciągu co najmniej dwóch tygodni. Zaburzenie przejawia się trudnościami w jednym z następujących obszarów:

1. Pamięć (szczególnie odtwarzanie) lub uczenie się nowego materiału,
2. Uwaga lub koncentracja,
3. Myślenie (np. spowolnienie w rozwiązywaniu problemów lub abstrahowaniu),
4. Język (np. rozumienie, dobór słów),
5. Funkcjonowanie wzrokowo-przestrzenne.

C. Nieprawidłowość lub spadek funkcjonowania w ilościowych pomiarach procesów poznawczych (np. testach neuropsychologicznych, badaniu stanu psychicznego).

D. Żadna z cech wyliczonych w kryterium B 1–5 nie uzasadnia rozpoznania otępienia (F00–F03), organicznego zespołu amnestycznego (F04), majaczenia (F05), zespołu po zapaleniu mózgu (F07.1), zespołu po wstrząśnięciu mózgu (F07.2) ani utrzymującego się zaburzenia procesów poznawczych spowodowanego używaniem substancji psychoaktywnej (F1.x74).

Otępienie

Otępienie jest „zespołem spowodowanym chorobą mózgu, zwykle o charakterze przewlekłym lub postępującym, w którym zaburzone są wyższe funkcje korowe, jak: pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność uczenia się, język i ocena. Uszkodzeniu tych funkcji towarzyszy zwykle obniżenie kontroli nad reakcjami emocjonalnymi, społecznymi, zachowaniem i motywacją”. Otępienie wpływa na wszystkie aspekty życia: od procesów myślowych i związanych z nimi aktywności złożonych (dbałość o finanse, robienie zakupów, załatwianie spraw w urzędach) po codzienne podstawowe czynności, takie jak higiena osobista, ubieranie się, odżywianie. Zaburzenia pamięci i myślenia są na tyle silne, że uniemożliwiają samodzielne funkcjonowanie. Wyniki badań wskazują, że 5–20% populacji po 65. roku życia cierpi na otępienie. Wśród seniorów po 80. roku życia odsetek ten sięga już 50%. Przyczyną połowy wszystkich otępień jest choroba Alzheimera, a 10–20% stanowią otępienia naczyniowe. Jednym z czynników ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych jest nadciśnienie, będące równocześnie czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych mózgu: udaru lub przemijającego niedokrwienia mózgu [33].

Czy można wcześniej rozpoznać zaburzenia funkcji poznawczych prowadzące do otępienia?

W celu wczesnego rozpoznawania zaburzeń funkcji poznawczych wykorzystuje się metody neuroobrazowe, badania genetyczne, a także badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Są one jednak trudne do rutynowego stosowania w codziennej praktyce klinicznej, a ich wyniki bywają interpretacyjnie niejednoznaczne.

W codziennej praktyce mamy do dyspozycji kilka neuropsychologicznych testów diagnostycznych, które mogą być przydatne w diagnozowaniu zaburzeń poznawczych. Testy te umożliwiają obiektywną ocenę różnych sfer funkcjonowania poznawczego pacjenta. W niniejszej pracy skupiono się na trzech spośród nich: Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (MMSE, *Mini-Mental State Examination*), Teście Rysowania Zegara (TRZ) i na Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych (MoCA, *Montreal Assessment Cognitive Scale*).

Test MMSE pozwala na ogólną ocenę pięciu obszarów aktywności poznawczej: orientacji w miejscu i czasie, pamięci krótkotrwałej, koncentracji uwagi i liczenia, zdolności językowych (nazywanie, rozumienie poleceń, czytanie i pisanie) oraz odtwarzania ruchów z pamięci. Badanie trwa około 5–10 minut. Zdaniem wielu autorów skala MMSE nie jest wy-

starczająco czuła w przypadku dyskretnych zaburzeń poznawczych oraz w diagnozowaniu chorób przebiegających z osłabieniem sprawności poznawczych innych niż otępienie w chorobie Alzheimera. Jej słabym punktem jest również brak różnicowania przyczyn osłabienia funkcji poznawczych.

Test Rysowania Zegara jest badaniem prostym i łatwym, a jego wykonanie nie zabiera dużo czasu (5–10 min). Co ważne, na jego wynik jedynie w małym stopniu wpływają czynniki etniczne, kulturowe i wykształcenie. Służy nie tylko badaniu orientacji wzrokowo-przestrzennej i umiejętności konstrukcyjnych, lecz pozwala na wszechstronną ocenę sprawności umysłowej (pojmowanie czasu należy však do sfery myślenia abstrakcyjnego). Ten test to uznane narzędzie wykorzystywane w przesiewowym wykrywaniu przypadków choroby Alzheimera w jej wczesnym etapie, zanim pojawią się jakiegokolwiek objawy; może być wykorzystany w diagnostyce różnicowej między organicznym a spowodowanym innymi przyczynami (np. depresją) pogorszeniem sprawności poznawczej.

Skalę MoCA zaprojektowano jako narzędzie pozabawione ograniczeń MMSE. Podkreśla się zwłaszcza znaczną czułość tego testu w diagnozowaniu deficytów poznawczych będących wynikiem zmian w strukturach podkorowych i czołowych (np. w przebiegu choroby Parkinsona). Przeprowadzenie testu zajmuje około 10 minut, pozwala on na ocenę różnorodnych obszarów funkcjonowania: procesów uwagi, pamięci, zdolności językowych, funkcji wzrokowo-przestrzennych, myślenia koncepcyjnego, zdolności kalkulacyjnych oraz orientacji co do miejsca i czasu [36–39].

Z perspektywy lekarza rodzinnego warto rozważyć skalę GPCOG, opracowaną do wykorzystania w gabinecie lekarza POZ. Składa się ona z testowej oceny funkcji poznawczych (ocenia się orientację w czasie, pamięć oraz funkcje wzrokowo-przestrzenne) oraz pytań do osoby bliskiej dotyczących funkcjonowania pacjenta. Skala ta jest szczególnie przydatna w praktyce lekarza rodzinnego ze względu na łatwość przeprowadzenia i interpretacji. Jej wykonanie zajmuje kilka minut.

Depresja jest drugą co do częstości po otępieniu przyczyną subiektywnych skarg na zaburzenia pamięci. Wyniki testów poznawczych u chorych na depresję są obniżone i zależą od nasilenia zaburzeń uwagi, braku motywacji do wykonywania zadań oraz objawów psychopatologicznych (np. poziomu lęku). Wiadomo też, że zaburzenia poznawcze są częścią depresji i ustępują w stanie remisji, co wskazuje na bezpośredni związek między mechanizmami depresji i zaburzeń czynności poznawczych.

Z drugiej strony objawy depresji niekiedy stanowią wczesny objaw otępienia; w takich przypadkach ustąpienie objawów depresji nie przynosi poprawy funkcji poznawczych. Ponadto udokumentowano, że depresja, która występuje po raz pierwszy w podeszłym wieku i wiąże się z osłabieniem funkcji poznawczych, może być czynnikiem ryzyka rozwoju choroby Alzheimera [40].

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami poznawczymi wymaga skojarzenia farmakoterapii z postępowaniem środowiskowym, rehabilitacją i psychoterapią.

Jakie są nefarmakologiczne metody spowalniania utraty funkcji poznawczych? Najbardziej efektywne są:

- trening orientacji w rzeczywistości,
- muzykoterapia,
- terapia aktywnością fizyczną.

Aktywność fizyczna działa neuroprotekcynnie, może nawet spowalniać utratę istoty szarej niektórych struktur mózgu, na przykład hipokampu [41].

Duże korzyści mogą przynieść też interwencje dietetyczne, o ile zostaną wdrożone odpowiednio wcześniej. Wśród dobroczynnych mikro- i makroskładników pożywienia działających protekcynnie na funkcje ośrodkowego układu nerwowego wymienia się:

- witaminy C, E, D, B₆ i B₁₂,
- β -karoten,
- kwas foliowy,
- flawonoidy,
- nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3,
- cynk,
- selen.

Do diet korzystnie działających na funkcjonowanie, a nawet strukturę mózgu zalicza się natomiast diety śródziemnomorską, japońską i DASH [42–45].

Jeśli chodzi o postępowanie farmakologiczne, to w zdiagnozowanych przypadkach otępienia należy wdrożyć leczenie zgodne ze standardami [30, 42]. Natomiast w etapach poprzedzających pełne otępienie wskazane jest przede wszystkim odpowiednie leczenie nadciśnienia tętniczego. Nie dysponujemy obecnie lekami wpływającymi bezpośrednio na funkcje poznawcze o udowodnionej skuteczności w prewencji chorób otępiennych, w łagodnych zaburzeniach poznawczych skuteczność stosowania leków zarejestrowanych do terapii choroby Alzheimera nie znalazła jak na razie potwierdzenia.

W tym miejscu można rozważyć zastosowanie winpocetyny jako terapii wspomagającej w rozpoczynających się zaburzeniach poznawczych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Mechanizm działania winpocetyny. Przedkliniczne i kliniczne dane o skuteczności i bezpieczeństwie

Winpocetyna należy do syntetycznych pochodnych alkaloidu apowinkaminy, wyizolowanych z liści barwinka mniejszego (*Vinca minor*). W Polsce powszechnie stosowane są preparaty winpocetyny do podawania doustnego. Według charakterystyki produktu leczniczego są one wskazane między innymi w leczeniu przewlekłej niewydolności krążenia mózgowego, w tym w stanach po udarze niedokrwienym mózgu i otępieniu naczyniopochodnym oraz w łagodzeniu psychicznych i neurologicznych objawów niewydolności krążenia mózgowego.

Mechanizm działania winpocetyny jest wielokierunkowy. W licznych badaniach przedklinicznych wykazano, że winpocetyna wpływa w OUN na procesy metaboliczne wywołane niedokrwieniem i hipoksją, poprawiając metabolizm, mikrokrążenie oraz przepływ krwi w mózgu [47]. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że podanie leku zwiększa transport i wychwyt glukozy oraz tlenu w komórkach OUN, wydłuża czas do wystąpienia niedokrwienia mózgu, hamuje wzrost stężenia mleczanów, zwiększa stężenia AMP (*adenosine monofosforan*), ATP (*adenosine triphosphate*) oraz stosunek ATP/AMP w mózgu [48, 49].

Wykazano również, że podanie winpocetyny poprawia przepływ mózgowy, zmniejsza opór naczyniowy, zwiększa różnicę między stężeniem tlenu w naczyniach tętniczych i żylnych oraz zwiększa wykorzystanie tlenu przez komórki mózgowe [50]. Zaobserwowano także, że lek poprawia przepływ mózgowy głównie w naczyniach zmienionych chorobowo, o zaburzonym przepływie. Działanie to było tym silniejsze, im większe było napięcie początkowe badanych naczyń [51].

Działanie winpocetyny związane jest również z hamowaniem fosfodiesterazy typu 1, zależnej od kompleksu Ca^{2+} /kalmoduliny i hamowaniem kanałów sodowych (Na^+), wpływem na właściwości reologiczne krwi (hamowanie agregacji i przylegania płytek krwi, zwiększenie odkształcalności erytrocytów), zwiększeniem stężenia neuroprzekazników w mózgu (m.in. stężenia noradrenaliny, dopaminy i acetylocholino zaangażowanych m.in. w procesy poznawcze) oraz hamowaniem apoptozy astrocytów w warunkach doświadczalnej hipoksji [52–56].

Winpocetyna wykazuje także wpływ na receptory benzodiazepinowe zlokalizowane w zewnętrznej błonie mitochondrialnej i odgrywające rolę w translokacji białek przez pory mitochondrialne [57].

Jeon i wsp. [58] wykazali, że winpocetyna hamuje czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), indu-

kujący czynnik transkrypcyjny NF- κ B aktywujący powstawanie czynników zapalnych w różnych komórkach, między innymi mięśniówki naczyniowej, śródbłonka, makrofagach i komórkach nabłonka [58]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach zaobserwowano, że podanie winpocetyny myszom poddanym zabiegowi okluzji tętnicy środkowej mózgu znacząco zmniejszyło objętość ognisk zawałów mózgu i poprawiało zaburzenia neurologiczne zwierząt. Postulowane neuroprotektoryjne działanie winpocetyny mogło wynikać z hamowania odpowiedzi zapalnych za pośrednictwem receptorów TLR4 (*Toll-like receptor 4*) i zmniejszenia prozapalnego uwalniania cytokin [59].

W badaniach u ludzi wykazano, że winpocetyna przechodzi przez barierę krew–mózg, rozmieszczając się w różnych strukturach mózgu (m.in. mózdzku, prążkowie, płatach potylicznych i wzgórzu). U chorych z udarem mózgu winpocetyna zwiększa transport glukozy przez barierę krew–mózg oraz poprawia przepływ i metabolizm mózgowy, głównie w regionach mózgu otaczających strefę zmienioną chorobowo [60, 61]. U osób po udarze niedokrwinnym mózgu podanie winpocetyny zmniejszało patologicznie zwiększoną lepkość krwi [54].

Pierwsze badania oceniające podawanie winpocetyny u chorych z zaburzeniami krążenia mózgowego przeprowadzono w latach 70. Szobor i Klein [62] podawali winpocetynę 100 chorym z różnorodnymi schorzeniami naczyniowymi mózgu. 46 pacjentom podawano lek domięśniowo i doustnie w dawkach 10–30 mg, a 54 chorych otrzymywało go tylko doustnie w dawce 30–45 mg. Średni czas terapii wynosił od czterech do pięciu tygodni. U większości badanych chorych obserwowano znaczną i umiarkowaną poprawę — szczególnie procesów pamięci oraz funkcji wzrokowych — w ocenianych testach psychologicznych [62].

Werner i wsp. [63] u 40 chorych po udarze mózgu badali wpływ podawania winpocetyny na procesy poznawcze. Lek podawano dożylnie 48 godzin po wystąpieniu udaru. Grupa leczona ($n = 20$) otrzymywała winpocetynę dożylnie (40 mg) łącznie z 10% dekstranem. Grupa kontrolna otrzymywała placebo. Badanie trwało trzy tygodnie. Przed rozpoczęciem doświadczenia oraz po jego zakończeniu u chorych przeprowadzono test *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Po zakończeniu leczenia obserwowano statystycznie znaczącą poprawę w teście MMSE w porównaniu z grupą kontrolną [63].

W zaślepionym badaniu klinicznym badano wpływ podawania winpocetyny u chorych z przewlekłą chorobą naczyń mózgowych. Do badania zostało włączonych 84 pacjentów: 42 osoby otrzy-

mywały lek (3 × 5 mg przez 30 dni, 1 × 5 mg przez 60 dni), a 42 chorych otrzymywało placebo. Przed rozpoczęciem leczenia oraz po 30 i 90 dniach terapii przeprowadzono badania internistyczne, neurologiczne, psychiatryczne, badania laboratoryjne i EEG. Stan chorych oceniano również za pomocą skali MMS i CGI (*Clinical Global Impression*) określającej subiektywnie odczuwany przez chorego stopień nasilenia objawów. Po 30 dniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą poprawę w skali CGI (poprawa w zakresie siły mięśniowej, funkcji motorycznych i zmniejszenie dyzartii). Zarówno po 30, jak i po 90 dniach leczenia w grupie chorych otrzymujących winpocetynę obserwowano poprawę w wynikach MMS w porównaniu z grupą kontrolną [64].

W kolejnym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą Manconi i wsp. [65] podawali winpocetynę 22 pacjentom z chorobami zwyrodnieniowymi OUN (10 mg 3 razy dziennie przez 30 dni i 5 mg 3 razy dziennie przez 60 dni). W grupie kontrolnej 18 osób otrzymywało placebo. Przed rozpoczęciem leczenia, w 30. i 90. dniu terapii pacjentów oceniano za pomocą skali CGI. Po 30 dniach leczenia poprawę obserwowano u 77% chorych leczonych winpocetyną i 6% pacjentów otrzymujących placebo. Po 90 dniach poprawa wystąpiła aż u 87% osób leczonych i 11% z grupy kontrolnej [65].

Najdłużej trwające badanie oceniające wpływ podawania winpocetyny na procesy poznawcze przeprowadzili Valikovic i wsp. [66]. Przez 18 miesięcy winpocetynę podawano doustnie (3 × 10 mg) 53 chorym z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Po 18 miesiącach terapii obserwowano poprawę funkcji poznawczych ocenianych w skali MMSE (poprawa o 1,6 pkt) i w skali ADAS-Cog (poprawa o 3,5 pkt) [66].

Szatmari i Whitehouse [67] przeprowadzili podsumowanie badań klinicznych oceniających wpływ podawania winpocetyny u chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych oraz otępieniem. Do przeglądu zostało włączonych 583 chorych. Pacjenci uczestniczący w poszczególnych badaniach charakteryzowali się różnym czasem trwania choroby, chorzy różnili się również pod względem kryteriów oceniających nasilenie funkcji poznawczych. Wykazano, że w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo podawanie leku poprawiało funkcje poznawcze w badaniu populacyjnym. Autorzy podkreślają jednak, że pomimo korzystnych wyników liczba chorych uczestniczących w badaniach klinicznych trwających co najmniej sześć miesięcy była zbyt mała i należy przeprowadzić kolejne badania oceniające skuteczność kliniczną winpocetyny w zaburzeniach funkcji poznawczych [67].

Winpocetyna jest lekiem bezpiecznym, działania niepożądane są niezbyt częste i dotyczą głównie zaburzeń ze strony układu nerwowego. Wykazano, że nawet podanie jednorazowej dawki 360 mg, czyli 6-krotnie większej od zalecanej w praktyce klinicznej, nie powoduje działań niepożądanych. Dawka zalecana to 10 mg 3 razy na dobę po posiłku [68].

Rola lekarza rodzinnego w diagnostyce i terapii zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu nadciśnienia tętniczego

Lekarz rodzinny opiekuje się przeciętnie 2500 pacjentów w różnym wieku; w tej grupie na ogół kilkanaście procent stanowią osoby w wieku 65+. Osoby te stanowią jednocześnie, obok dzieci do 6. roku życia, najczęściej zgłaszającą się po poradę do lekarza POZ grupę pacjentów, prezentując rozmaite spektrum objawów i problemów zdrowotnych.

Pacjenci starsi, po 65. roku życia, są obarczeni podwyższonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych. Zaburzenia te mogą być następstwem przewlekłych schorzeń somatycznych, takich jak na przykład nadciśnienie tętnicze czy miażdżyca, zaburzeń psychicznych (np. depresja), a także być działaniem niepożądanym farmakoterapii.

Częstość występowania łagodnych zaburzeń poznawczych w populacji osób powyżej 65. roku życia szacuje się na 15–20%, przy czym obserwuje się podobną jak w przypadku otępień zależność od wieku [69]. W młodszych grupach wiekowych (ok. 60. roku życia) częstość MCI szacuje się na 3%, przy znacznym wzroście w miarę starzenia [70].

Lekarz rodzinny odgrywa bardzo ważną rolę w wykrywaniu i diagnozowaniu zaburzeń funkcji poznawczych. Znając pacjenta i opiekując się nim często przez wiele lat, ma możliwość zaobserwowania postępujących zmian, nawet kiedy jeszcze pacjent ich nie zgłasza. Ma też na ogół wgląd do pełnej dokumentacji medycznej chorego, zawierającej informacje o stosowanym leczeniu, schorzeniach, przebytych zabiegach [71].

Istotnym problemem w opiece w ramach podstawowej opieki zdrowotnej jest czas przeznaczony na wizytę chorego. Z uwagi na coraz większą zgłaszalność pacjentów dużym wyzwaniem jest przeprowadzenie prawidłowego badania podmiotowego i przedmiotowego, ustalenie rozpoznania i zaordynowanie leczenia w dość krótkim czasie, nieprzekraczającym na ogół 10–15 minut. Z tego względu należy poszukiwać narzędzi do szybkiej oceny funkcji poznawczych — łatwych do zastosowania i interpretacji, dzięki

którym można dokonać przesiewowej oceny funkcji poznawczych. W przypadku konieczności pogłębienia diagnostyki pacjent powinien zostać skierowany do poradni neurologicznej lub psychiatrycznej (do tej drugiej pacjent udaje się bez skierowania, jednak powinien otrzymać takie zalecenia od swojego lekarza rodzinnego).

Ważne jest, aby lekarz rodzinny dokonywał przesiewowej oceny funkcji poznawczych u pacjentów, nie czekając na pojawienie się objawów. Należy wyodrębnić grupy ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych i u osób tych na przykład raz w roku wykonywać badanie (pacjenci 65+, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym). Niestety nie ma testu idealnego do przeprowadzenia diagnostyki zaburzeń poznawczych w POZ. Warto rozważyć skalę GPCOG, opracowaną specjalnie do zastosowania w POZ [72].

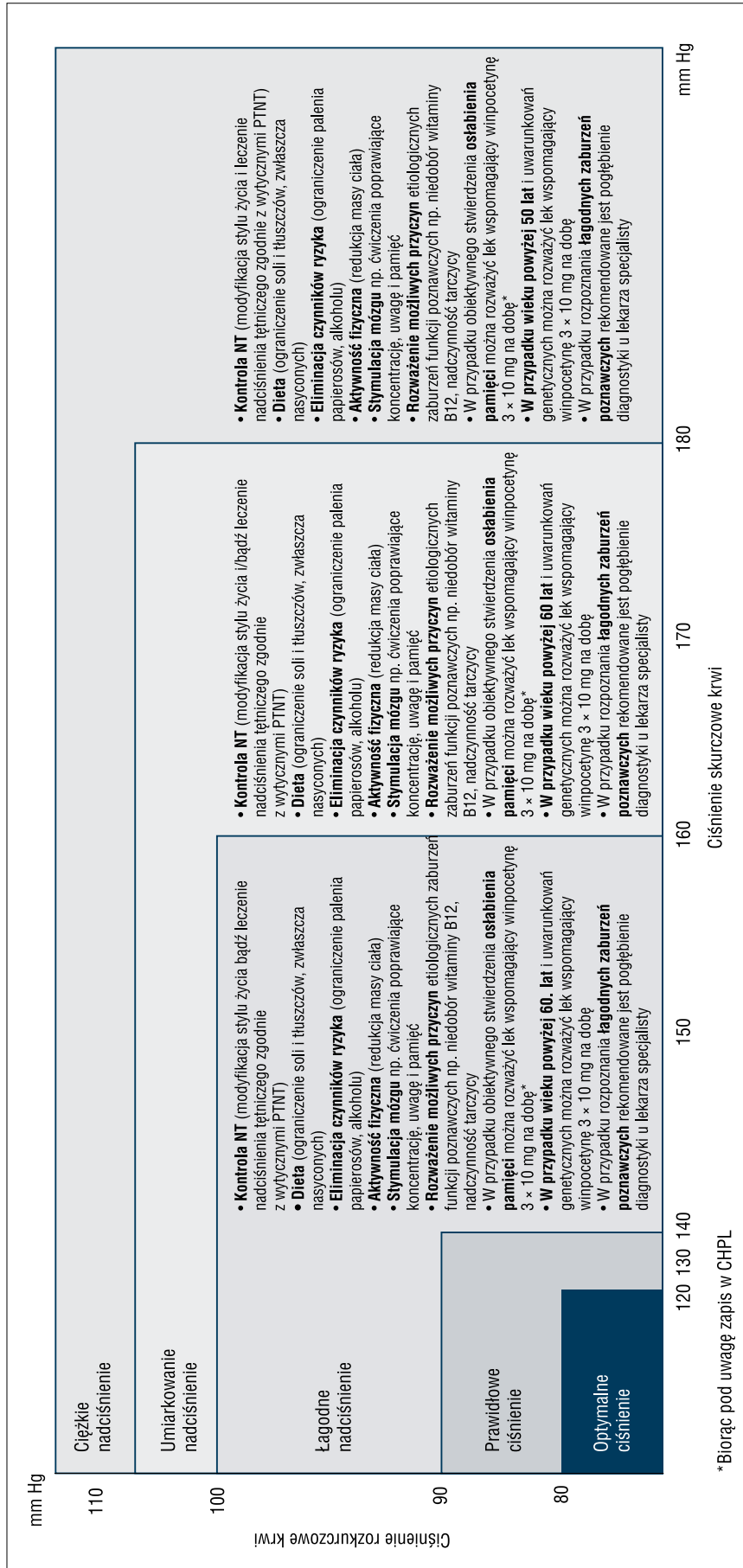
Problemem w opiece nad pacjentami z zaburzeniami funkcji poznawczych jest praktyczny brak możliwości farmakoterapii. Leki, które są wykorzystywane w otępieniach, nie mają rejestracji do stosowania w MCI. Jednym ze środków obecnych na rynku farmaceutycznym jest piracetam, którego mechanizm działania nie został do końca poznany. W rezultacie podczas spotkania grupy ekspertów CMDh (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures-Human*) pod koniec 2013 roku podjęto decyzję o wykreśleniu wskazania do jego stosowania w leczeniu łagodnych zaburzeń poznawczych. Drugim produktem dostępnym na rynku jest pochodna ergotaminy — nicergolina. Biorąc pod uwagę komunikat CHMP (*The Committee for Medicinal Products for Human Use*) nie powinno się jednak stosować tego leku w leczeniu zaburzeń poznawczych, czucia lub krążenia, jak również w zapobieganiu migrenowym bólom głowy, ponieważ w tych sytuacjach klinicznych ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przeważa nad korzyściami.

Preparatem, który według ChPL charakteryzuje się między innymi „łagodzeniem objawów psychicznych i neurologicznych związanych z niewydolnością krążenia mózgowego”, jest winpocetyna. Może być opcją terapeutyczną dla osób ze stwierdzonymi zaburzeniami funkcji poznawczych, które nie kwalifikują pacjenta do rozpoznania otępienia.

W rycinie 2. zaproponowano możliwe opcje postępowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami funkcji poznawczych. Do najważniejszych elementów zaproponowanego algorytmu opieki nad pacjentem z NT i zaburzeniami funkcji poznawczych należą: odpowiednia kontrola ciśnienia tętniczego, ograniczenie czynników ryzyka (palenie, alkohol), aktywność fizyczna i odpowiednia dieta. Wskazana jest również stymulacja poprzez ćwiczenia poprawiające pamięć i koncentrację. W zależności od wartości ciśnienia tętniczego, wieku oraz w przypadku stwierdzenia łagodnych zaburzeń poznawczych, w tym pogorszenia funkcji pamięci, można rozważyć wdrożenie leczenia wspomagającego w postaci winpocetyny. W przypadku zdiagnozowania łagodnych zaburzeń poznawczych w gabinecie POZ niezbędna jest ścisła współpraca z neurologiem lub psychiatrą w celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki.

Podsumowanie

Należy stwierdzić, że łagodne zaburzenia poznawcze i zaburzenia otępienne mają podłoże wieloczynnikowe. Składają się na nie czynniki, na które nie mamy wpływu (jak wiek czy geny) oraz czynniki modyfikowalne (jak dieta, aktywność fizyczna, palenie tytoniu). Jednym z podstawowych, modyfikowalnych czynników ryzyka otępienia naczyniopochodnego jest nadciśnienie tętnicze, które wywołuje patologiczne zmiany w mikrokrążeniu mózgowym i przyczynia się do rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia. Wiele badań dowodzi, że ryzyko otępienia można znacząco zmniejszyć przez działania prewencyjne, między innymi w zakresie modyfikowania diety [46]. Terapia nefarmakologiczna jest leczeniem wspierającym i może pozytywnie wpływać na usprawnienie funkcji poznawczych, jednak należy pamiętać, iż nie może być substytutem farmakoterapii. W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym konieczna jest farmakologiczna kontrola ciśnienia tętniczego i postępowanie mające na celu zapobieganie ryzyku sercowo-naczyniowemu. W przypadku stwierdzenia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych, a szczególnie pogorszenia pamięci, można rozważyć również zastosowanie winpocetyny.



Rycina 2. Algorytm postępowania u pacjentów z NT i możliwą progresją zaburzeń funkcji poznawczych

Piśmiennictwo

- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3): 263–269, doi: [10.1016/j.jalz.2011.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005), indexed in Pubmed: [21514250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514250/).
- Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. Zasadę postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wtyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnieniowego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2015; 1: 1–70.
- Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol.* 2013; 71(4): 381–392, doi: [10.5603/KP.2013.0066](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0066), indexed in Pubmed: [23788344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23788344/).
- Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, et al. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens.* 2004; 18(8): 557–562, doi: [10.1038/sj.jhh.1001739](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001739), indexed in Pubmed: [15129232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15129232/).
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34(28): 2159–2219, doi: [10.1093/eurheartj/ehz151](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz151), indexed in Pubmed: [23771844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771844/).
- Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. 2015 Guidelines for the management of hypertension. Recommendations of the Polish Society of Hypertension — short version. *Arterial Hypertens.* 2015; 19(2): 53–83.
- Drygas W, Niklas AA, Piwońska A, et al. Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ II study): assumptions, methods, and implementation. *Kardiol Pol.* 2016; 74(7): 681–690, doi: [10.5603/KPa.2015.0235](https://doi.org/10.5603/KPa.2015.0235), indexed in Pubmed: [26620680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620680/).
- Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 2004; 35(6): 1264–1268, doi: [10.1161/01.STR.0000127810.92616.78](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000127810.92616.78), indexed in Pubmed: [15118167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118167/).
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke.* 2002; 33(6): 1487–1492, indexed in Pubmed: [12052979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12052979/).
- Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007; 6(7): 611–619, doi: [10.1016/S1474-4422\(07\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70170-9), indexed in Pubmed: [17582361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582361/).
- Fang M, Feng C, Xu Yu, et al. Microbleeds and silent brain infarctions are differently associated with cognitive dysfunction in patients with advanced periventricular leukoaraiosis. *Int J Med Sci.* 2013; 10(10): 1307–1313, doi: [10.7150/ijms.6430](https://doi.org/10.7150/ijms.6430), indexed in Pubmed: [23983590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23983590/).
- Prabhakaran S, Wright CB, Yoshita M, et al. The prevalence and determinants of subclinical brain infarction: the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2008; 70(6): 425–430.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke.* 2006; 37(2): 577–617, doi: [10.1161/01.STR.0000199147.30016.74](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000199147.30016.74), indexed in Pubmed: [16432246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16432246/).
- Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015; 11(6): 718–726, doi: [10.1016/j.jalz.2015.05.016](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016), indexed in Pubmed: [26045020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045020/).
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996; 347(9009): 1141–1145, indexed in Pubmed: [8609748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8609748/).
- Birns J, Morris R, Donaldson N, et al. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens.* 2006; 24(10): 1907–1914, doi: [10.1097/01.hjh.0000244934.81180.16](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000244934.81180.16), indexed in Pubmed: [16957545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16957545/).
- Elias PK, Elias MF, Robbins MA, et al. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension.* 2004; 44(5): 631–636, doi: [10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99), indexed in Pubmed: [15466661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15466661/).
- Cuadra AE, Shan Z, Summers C, et al. A current view of brain renin-angiotensin system: Is the (pro)renin receptor the missing link? *Pharmacol Ther.* 2010; 125(1): 27–38, doi: [10.1016/j.pharmthera.2009.07.007](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.07.007), indexed in Pubmed: [19723538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723538/).
- Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep.* 2010; 12(3): 170–175, doi: [10.1007/s11906-010-0105-7](https://doi.org/10.1007/s11906-010-0105-7), indexed in Pubmed: [20424953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20424953/).
- Wright JW, Harding JW. Important role for angiotensin III and IV in the brain renin-angiotensin system. *Brain Res Brain Res Rev.* 1997; 25(1): 96–124, indexed in Pubmed: [9370053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9370053/).
- Stragier B, De Bundel D, Sarre S, et al. Involvement of insulin-regulated aminopeptidase in the effects of the renin-angiotensin fragment angiotensin IV: a review. *Heart Fail Rev.* 2008; 13(3): 321–337, doi: [10.1007/s10741-007-9062-x](https://doi.org/10.1007/s10741-007-9062-x), indexed in Pubmed: [17990104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17990104/).
- Cesari M, Rossi GP, Pessina AC. Biological properties of the angiotensin peptides other than angiotensin II: implications for hypertension and cardiovascular diseases. *J Hypertens.* 2002; 20(5): 793–799, indexed in Pubmed: [12011628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12011628/).
- Inaba S, Iwai M, Furuno M, et al. Continuous activation of renin-angiotensin system impairs cognitive function in renin/angiotensinogen transgenic mice. *Hypertension.* 2009; 53(2): 356–362, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123612](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123612), indexed in Pubmed: [19047580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047580/).
- Kölsch H, Jessen F, Freymann N, et al. ACE I/D polymorphism is a risk factor of Alzheimer's disease but not of vascular dementia. *Neurosci Lett.* 2005; 377(1): 37–39, doi: [10.1016/j.neulet.2004.11.062](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.11.062), indexed in Pubmed: [15722183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15722183/).
- Miners JS, Ashby E, Van Helmond Z, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008; 34(2): 181–193, doi: [10.1111/j.1365-2990.2007.00885.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00885.x), indexed in Pubmed: [17973905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17973905/).
- 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): 541–546, indexed in Pubmed: [11445253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11445253/).
- Albiston AL, McDowall SG, Matsacos D, et al. Evidence that the angiotensin IV (AT[4]) receptor is the enzyme insulin-regulated aminopeptidase. *J Biol Chem.* 2001; 276(52): 48623–48626, doi: [10.1074/jbc.C100512200](https://doi.org/10.1074/jbc.C100512200), indexed in Pubmed: [11707427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11707427/).
- Yamada K, Horita T, Takayama M, et al. Effect of a centrally active angiotensin converting enzyme inhibitor, perindopril, on cognitive performance in chronic cerebral hypo-perfusion rats. *Brain Res.* 2011; 1421: 110–120, doi: [10.1016/j.brainres.2011.09.016](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.09.016), indexed in Pubmed: [21981801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21981801/).
- Yamada K, Uchida S, Takahashi S, et al. Effect of a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, on cognitive performance in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2010; 1352: 176–186, doi: [10.1016/j.brainres.2010.07.006](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.07.006), indexed in Pubmed: [20627092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20627092/).
- Braszkó JJ. Participation of D 1–4 dopamine receptors in the pro-cognitive effects of angiotensin IV and des-Phe 6 angiotensin IV. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 34(3): 343–350, doi: [10.1016/j.neubiorev.2009.08.001](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.08.001), indexed in Pubmed: [19686774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19686774/).
- Braszkó JJ. (+)-UH 232, a partial agonist of the D3 dopamine receptors, attenuates cognitive effects of angiotensin IV and des-Phe(6)-angiotensin IV in rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010; 20(4): 218–225, doi: [10.1016/j.euroneuro.2009.11.012](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.11.012), indexed in Pubmed: [20042318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042318/).
- Gard PR, Olivier G, Golding B, et al. Assessment of biological activity of novel peptide analogues of angiotensin IV. *J Pharm Pharmacol.* 2011; 63(4): 565–571, doi: [10.1111/j.2042-7158.2010.01247.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01247.x), indexed in Pubmed: [21401609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21401609/).

33. Gałecki P, Szulc A. Psychiatria. Podręcznik do lekarskiego egzaminu końcowego. Edra Urban & Partner, Wrocław 2018.
34. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016; 68(6): e67–e94, doi: [10.1161/hyp.0000000000000053](https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000053).
35. Perrotta M, Lembo G, Carnevale D. Hypertension and dementia: Epidemiological and experimental evidence revealing a detrimental relationship. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(3): 347, doi: [10.3390/ijms17030347](https://doi.org/10.3390/ijms17030347), indexed in Pubmed: [27005613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27005613/).
36. Gugala M, Łojek E, Lipczyńska-Łojkowska W, et al. Przegląd metod neuropsychologicznych służących do diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*. 2007; 16: 81–85.
37. Mosiołek A. Metody badań funkcji poznawczych. *Psychiatria*. 2014; 11: 215–221.
38. Raji CA, Merrill DA, Eyre H, et al. Longitudinal Relationships between Caloric Expenditure and Gray Matter in the Cardiovascular Health Study. *J Alzheimers Dis*. 2016; 52(2): 719–729, doi: [10.3233/JAD-160057](https://doi.org/10.3233/JAD-160057), indexed in Pubmed: [26967227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26967227/).
39. Rajtar A, Przewoźnik D, Bober-Płonka B, et al. Montrealski Test do Oceny Funkcji Poznawczych (MoCA) versus Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego (MMSE) – porównanie skuteczności testów w wykrywaniu zaburzeń poznawczych u chorych po udarze mózgu. *Geriatrics*. 2014; 8: 5–12.
40. Bilikiewicz A, Matkowska-Białko D. Zaburzenia funkcji poznawczych a depresja. *Udar Mózgu*. 2004; 6: 27–37.
41. Hess NCL, Smart NA. Isometric Exercise Training for Managing Vascular Risk Factors in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 48, doi: [10.3389/fnagi.2017.00048](https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00048), indexed in Pubmed: [28316570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316570/).
42. Długosz-Mazur E, Bojar I, Gustaw K. Niefarmakologiczne metody postępowania u chorych z otępieniem. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*. 2013; 19: 458–462.
43. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, et al. Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC Med*. 2015; 13: 215, doi: [10.1186/s12916-015-0461-x](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0461-x), indexed in Pubmed: [26349802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26349802/).
44. Magierski R, Antczak-Domagala K, Sobów T. Dieta jako czynnik protekcyjny otępienia. *Aktualności Neurologiczne*. 2014; 14(3): 167–174.
45. Kiejna A, Pacen P, Trypka E, et al. Standardy leczenia otępień. *Psychogeriatrics Polska*. 2008; 5: 59–94.
46. Michel JP. Is it possible to delay or prevent age-related cognitive decline? *Korean J Fam Med*. 2016; 37(5): 263–266, doi: [10.4082/kjfm.2016.37.5.263](https://doi.org/10.4082/kjfm.2016.37.5.263), indexed in Pubmed: [27688858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27688858/).
47. Kiss B, Kárpáti E, et al. [Mechanism of action of vinpocetine]. *Acta Pharm Hung*. 1996; 66(5): 213–224, indexed in Pubmed: [9082841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9082841/).
48. Shibota M, Kakahana M, Nagaoka A. [The effect of vinpocetine on brain glucose uptake in mice]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1982; 80(3): 221–224, indexed in Pubmed: [7152391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7152391/).
49. Kakahana M, Suno M, Shibota M, et al. [Protective effect of vinpocetine on experimental brain ischemia]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1982; 80(3): 225–229, indexed in Pubmed: [7152392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7152392/).
50. Kárpáti E, Szporny L. General and cerebral haemodynamic activity of ethyl apovincamate. *Arzneimittelforschung*. 1976; 26(10a): 1908–1912, indexed in Pubmed: [1037212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1037212/).
51. Mchedlishvili GI, Ormotsadze LG. The effect of ethyl apovincamate on vasospasm of the circulatory isolated internal carotid artery in dogs. *Arzneimittelforschung*. 1981; 31(3): 414–418, indexed in Pubmed: [7194665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7194665/).
52. Steinbusch HW. The effects of phosphodiesterase inhibition on cyclic GMP and cyclic AMP accumulation in the hippocampus of the rat. *Brain Res*. 2001; 888(2): 275–286, indexed in Pubmed: [11150485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11150485/).
53. Sitges M, Galván E, Nekrassov V. Vinpocetine blockade of sodium channels inhibits the rise in sodium and calcium induced by 4-aminopyridine in synaptosomes. *Neurochem Int*. 2005; 46(7): 533–540, doi: [10.1016/j.neuint.2005.02.001](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.02.001), indexed in Pubmed: [15843047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15843047/).
54. Osawa M, Maruyama S. Effects of TCV-3B (vinpocetine) on blood viscosity in ischemic cerebrovascular diseases. *Ther Hung*. 1985; 33(1): 7–12, indexed in Pubmed: [3842000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3842000/).
55. Gabryel B, Adamek M, Pudelko A, et al. Piracetam and vinpocetine exert cytoprotective activity and prevent apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation. *Neurotoxicology*. 2002; 23(1): 19–31, indexed in Pubmed: [12164545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12164545/).
56. Horvath B, Marton Z, Halmosi R, et al. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam, and vinpocetine. *Clin Neuropharmacol*. 2002; 25(1): 37–42, indexed in Pubmed: [11852295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11852295/).
57. Tárnok K, Kiss E, Luiten PGM, et al. Effects of Vinpocetine on mitochondrial function and neuroprotection in primary cortical neurons. *Neurochem Int*. 2008; 53(6-8): 289–295, doi: [10.1016/j.neuint.2008.08.003](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.08.003), indexed in Pubmed: [18793690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18793690/).
58. Jeon KI, Xu X, Aizawa T, et al. Vinpocetine inhibits NF-kappaB-dependent inflammation via an IKK-dependent but PDE-independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(21): 9795–9800, doi: [10.1073/pnas.0914414107](https://doi.org/10.1073/pnas.0914414107), indexed in Pubmed: [20448200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20448200/).
59. Wu LR, Liu L, Xiong XY, et al. Vinpocetine alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by down-regulating TLR4/MyD88/NF-kB signaling. *Oncotarget*. 2017; 8(46): 80315–80324, doi: [10.18632/oncotarget.20699](https://doi.org/10.18632/oncotarget.20699), indexed in Pubmed: [29113305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113305/).
60. Gulyás B, Halldin C, Sóvágó J, et al. Drug distribution in man: a positron emission tomography study after oral administration of the labelled neuroprotective drug vinpocetine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29(8): 1031–1038, doi: [10.1007/s00259-002-0823-4](https://doi.org/10.1007/s00259-002-0823-4), indexed in Pubmed: [12173017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12173017/).
61. Gulyás B, Halldin C, Sandell J, et al. PET studies on the brain uptake and regional distribution of [11C]vinpocetine in human subjects. *Acta Neurol Scand*. 2002; 106(6): 325–332, indexed in Pubmed: [12460136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12460136/).
62. Szobor A, Klein M. Ethyl apovincamate therapy in neurovascular diseases. *Arzneimittelforschung*. 1976; 26(10a): 1984–1989, indexed in Pubmed: [1037230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1037230/).
63. Werner J, Apecechea M, Schaltenbrand R, et al. Efficacy and tolerance of vinpocetine administered intravenously, in addition to standard therapy, to patients suffering from an apoplectic insult. W: Krieglstein J. (red.). *Pharmacology of cerebral ischemia: proceedings of the International Symposium on Pharmacology of Cerebral Ischemia, held in Marburg (FRG) on 16–17 July*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam–New York 1986.
64. Balestreri R, Fontana L, Astengo F. A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction. *J Am Geriatr Soc*. 1987; 35(5): 425–430, indexed in Pubmed: [3553281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3553281/).
65. Manconi E, Binaghi E, Pitzus F. A double-blind clinical trial of vinpocetine in the treatment of cerebral insufficiency of vascular and degenerative origin. *Curr Ther Res*. 1986; 40: 702–709.
66. Valikovics A, Csányi A, Németh L. [Study of the effects of vinpocetine on cognitive functions]. *Ideggyogy Sz*. 2012; 65(3-4): 115–120, indexed in Pubmed: [23136730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23136730/).
67. Szatmari SZ, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1): CD003119, doi: [10.1002/14651858.CD003119](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003119), indexed in Pubmed: [12535455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12535455/).
68. Charakterystyka produktu leczniczego: CAVINTON Forte, 10 mg, 17.11.2017.
69. Ravaglia G, Forti P, Montesi F, et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(1): 51–58, doi: [10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x), indexed in Pubmed: [18028343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18028343/).
70. Kumar R, Dear KBG, Christensen H, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in 60- to 64-year-old community-dwelling individuals: The Personality and Total Health through Life 60+ Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 19(2-3): 67–74, doi: [10.1159/000082351](https://doi.org/10.1159/000082351), indexed in Pubmed: [15572874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572874/).
71. Sitek EJ, Senderecka M, Nowicka-Sauer K. Metody przesiewowej oceny funkcji poznawczych w praktyce lekarza rodzinnego. *Gabinet Prywatny*. 2016; 23(4): 49–59.
72. Brodaty H, Pond D, Kemp NM, et al. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50(3): 530–534, indexed in Pubmed: [11943052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11943052/).