

Выбор антигипертензивной терапии для коррекции когнитивных нарушений и профилактики деменции: возможности валсартана и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом

О.Д.Остроумова^{1,2}, И.А.Гарелик¹, Е.А.Каравашкина¹

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

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

В статье приведены определение, классификация и патогенетические механизмы нарушения когнитивных функций при артериальной гипертензии. Обсуждаются возможности антигипертензивных препаратов разных классов в коррекции когнитивных нарушений и профилактике деменции. Рассмотрены преимущества блокаторов рецепторов к ангиотензину II в профилактике деменции и их потенциальные механизмы церебропротекции. Подробно описаны возможности валсартана в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии, его преимущества перед другими блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и его уникальные нейропротективные механизмы. Приведены результаты собственного исследования фиксированной комбинации валсартан/гидрохлоротиазид, в котором выявлены ее высокая антигипертензивная и церебропротективная (способность улучшать когнитивные функции) эффективность.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные функции, деменция, антигипертензивная терапия, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, валсартан, гидрохлоротиазид, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Гарелик И.А., Каравашкина Е.А. Выбор антигипертензивной терапии для коррекции когнитивных нарушений и профилактики деменции: возможности валсартана и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 47–55.

The choice of antihypertensive therapy in correction of cognitive impairments and prevention of dementia: possibilities of valsartan and fixed-dose combination of valsartan and hydrochlorothiazide

O.D.Ostroumova^{1,2}, I.A.Garelik¹, E.A.Karavashkina¹

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

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

This article discusses the definition, classification and pathogenetic mechanisms of cognitive functions in arterial hypertension. The authors discuss the capabilities of the different classes of antihypertensive drugs in correction of cognitive impairments and prevention of dementia. The authors also discuss the advantages of the angiotensin II receptor blockers in prevention of dementia and in their potential mechanisms of cerebral protection. The article describes in detail the possibilities of valsartan in correction of cognitive impairments associated with arterial hypertension, the advantages of valsartan in comparison with calcium antagonists and its unique neuroprotective mechanisms. We show our own results of the study concerning fixed-dose combination of valsartan and hydrochlorothiazide, and find out that this combination has high antihypertensive and cerebral protection (capacity to improve cognitive function) and effectiveness.

Key words: arterial hypertension, cognitive functions, dementia, antihypertensive therapy, angiotensin II receptor antagonists, valsartan, hydrochlorothiazide, fixed-dose combinations of antihypertensive drugs.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Garelik I.A., Karavashkina E.A. The choice of antihypertensive therapy in correction of cognitive impairments and prevention of dementia: possibilities of valsartan and fixed-dose combination of valsartan and hydrochlorothiazide. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 47–55.

Когнитивные (высшие мозговые, высшие психические, высшие корковые, познавательные) функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [1]. Когнитивные функции включают 5 основных: гнозис, праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), интеллект, память и речь [1]. Согласно классификации академика Н.Н.Яхно (2005 г.), выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства [1]. Легкие когнитивные расстройства – снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, включая наиболее сложные ее формы. Умеренные когнитивные нарушения – это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптацию, хотя могут приводить к трудностям в слож-

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

Когнитивные расстройства – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через 1 год у 5–15% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами развивается деменция (для сравнения – в общей популяции вероятность ее развития составляет 1–5%), а через 4 года таких пациентов будет уже 70%, соответственно, через 5 лет деменции будут подвержены 100% пациентов с когнитивными нарушениями [2, 3].

Сосудистая деменция, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривается как осложнение артериальной гипертензии (АГ) [4]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра

(МКБ-10) деменцию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) при условии, что они затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес [5].

Принципиальным отличием от легких и умеренных когнитивных расстройств является наличие инвалидизации: невозможность сохранять профессиональную деятельность или социальную, в том числе бытовую, дезадаптацию [5]. Особенно высока распространенность деменции в старших возрастных группах. По данным популяционных исследований, частота деменции среди лиц пожилого возраста колеблется от 5 до 20% [6].

Ведущую роль в формировании когнитивной дисфункции при АГ играет поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен корково-подкоркового разобщения) [7–10]. Лобные доли имеют очень существенное значение в когнитивной деятельности. Согласно теории А.Р.Лурии, которая разделяется в настоящее время подавляющим большинством нейропсихологов, лобные доли отвечают за регуляцию произвольной деятельности: формирование мотивации, выбор цели деятельности, построение программы и контроль за ее достижением [11–13].

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

Так, в Göteborg Study, период наблюдения в котором составлял 15 лет, было выявлено, что наличие повышенного артериального давления (АД) в возрасте 70 лет достоверно влияло на факт возникновения деменции в 79–85 лет [14]. В исследовании Honolulu Asia Aging study, в котором приняли участие более 3700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, была обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств и деменции в более старшем возрасте [15]. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития когнитивных расстройств на 7–16% [15]. При обследовании более 1 тыс. человек старческого возраста (75 лет и старше) установлено, что повышенное диастолическое АД (ДАД) также представляет фактор риска развития когнитивных нарушений независимо от пола пациентов [16]. Во Фремингемском исследовании [17] в течение 12–15 лет наблюдали 1695 пожилых больных АГ (в возрасте от 55 до 88 лет). В результате наблюдения была обнаружена достоверная отрицательная обратная связь между уровнем САД, ДАД, длительностью АГ, с одной стороны, и показателями слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов – с другой [17]. Еще в одном исследовании, где приняли участие почти 6 тыс. больных АГ, выявлена статистически значимая отрицательная обратная связь между уровнем САД, ДАД и показателями когнитивных функций независимо от уровня образования, наличия сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний и статуса курения [18].

Результаты исследования В.А.Парфенова и соавт., в котором участвовали пациенты среднего и пожилого возраста (средний возраст 58,4±7,8 года), длительно страдающие АГ, показали снижение слухоречевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации по сравнению с пациентами того же возраста (средний возраст 57,8±7,8 года) без АГ [19, 20]. Особенно значимым было снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга (усвоение и закрепление программы действия, спо-

собности к обобщению и анализу, концептуализации, количество персевераций и хаотичных ответов). Когнитивные расстройства затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов) [19, 20].

Особого внимания заслуживает крупный метаанализ научных исследований [21], который объединил 6 лонгитюдных и 5 кросс-секционных исследований. Диагноз сосудистой деменции в 11 включенных в данный обзор исследования был основан на стандартных диагностических критериях (DSM-III, DSM-IV-R, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, МКБ-10) и диагностических методах (Hachinski Ischemia score, Modified Ischemia score). Условием включения исследований в данный обзор было обязательное присутствие данных о числе больных с наличием и отсутствием АГ. Возраст участников данных исследований колебался от 58 до 90 лет. Анализ исследований с лонгитюдным дизайном (n=8123) позволил установить, что АГ является фактором риска деменции: относительный риск (ОР) 1,59 (95% доверительный интервал – ДИ 1,29–1,95). Сходные результаты получены и при анализе исследований с кросс-секционным дизайном (n=2502): ОР 4,85 (95% ДИ 3,52–6,67). На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что вероятность развития сосудистой деменции у больных АГ на 59% выше, чем у лиц с нормальным АД, а распространенность сосудистой деменции у пациентов с АГ почти в 5 раз выше, чем у нормотоников [21].

Также заслуживает внимания метаанализ кросс-секционных и лонгитюдных исследований, в которых изучали связь между уровнем АД и когнитивными нарушениями [22]. Этот обзор включал в себя 12 публикаций, основанных на 10 оригинальных исследованиях с общим числом включенных участников 3601 в возрасте 43–90 лет. Необходимо отметить, что во всех исследованиях участвовали только больные АГ. В данных исследованиях приведены результаты нейропсихологических тестов для оценки 7 когнитивных функций: интегральная оценка когнитивных функций, эпизодическая память, языковая функция, внимание, исполнительные функции, скорость обработки информации, зрительно-перцептивные навыки. Обнаружены достоверные обратные корреляции (скорректированные по возрасту, уровню образования, наличию сахарного диабета, уровню общего холестерина, наличию сердечно-сосудистых заболеваний и нескорректированные) между АГ и глобальным познанием ($r=-0,07/r=-0,11; p<0,001$) и между АГ и эпизодической памятью ($r=-0,18/r=-0,20; p<0,001$), а также прямая достоверная корреляция (только скорректированная) между АГ и вниманием ($r=0,14; p=0,002$) [22].

Следовательно, наличие взаимосвязи между АГ и когнитивными нарушениями различной степени тяжести, в том числе деменцией, в настоящее время не вызывает сомнений.

Терапию, направленную на профилактику деменции и коррекцию когнитивных нарушений, подразделяют на этиотропную (антигипертензивная, дезагреганты и антикоагулянты и др.), патогенетическую (оптимизация микроциркуляции, нейрометаболическая терапия) и симптоматическую (например, противодементные препараты) [1].

В настоящее время лишь антигипертензивная терапия доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, хотя и не во всех подгруппах больных [23–25].

В 2013 г. был опубликован важный метаанализ по влиянию антигипертензивной терапии на когнитивные функции [26]. В данный метаанализ включено 19 рандомизированных двойных слепых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 18 515 больных, средний возраст 64±13 лет. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 мес (медиана – 6 мес). По дан-

ным метаанализа, на фоне антигипертензивной терапии (все 5 основных классов антигипертензивных препаратов – АГП) отмечено достоверное улучшение когнитивных функций [26]. При этом антигипертензивная терапия обуславливала достоверное по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых когнитивных функций: исполнительные функции, оперативную и эпизодическую память, скорость когнитивных процессов, внимание, речь. Представляет интерес тот факт, что взаимосвязи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций не выявлено, а между основной и контрольной группой не наблюдалось достоверных различий в снижении как систолического ($-20,3 \pm 6,5$ и $-14,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно; $p=0,22$), так и диастолического АД ($-7,3 \pm 10$ и $-3,2 \pm 11$ мм рт. ст. соответственно; $p=0,52$). Данный факт позволил авторам метаанализа предположить, что у АГП существуют какие-то дополнительные механизмы помимо снижения АД, которые обуславливают улучшение когнитивных функций [26].

Вторая часть цитируемого метаанализа [26], включавшая 17 исследований (13 734 пациента), была посвящена сравнению эффекта 5 основных классов АГП: диуретики (Д), β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА) на когнитивные функции – с плацебо и между собой [26]. Оказалось, что только БРА достоверно улучшают когнитивные функции по сравнению с плацебо ($p=0,02$), тогда как у других 4 классов АГП достоверных, по сравнению с плацебо, эффектов на когнитивные функции не обнаружено. Кроме того, БРА оказались достоверно лучше по влиянию на когнитивные функции по сравнению с Д ($p=0,04$), β -АБ ($p=0,01$) и ИАПФ ($p=0,04$), их сравнение с АК выявило сходную тенденцию ($p=0,06$). В то же время при сравнении эффектов на когнитивные функции всех других классов АГП между собой (АК–ИАПФ, АК– β -АБ, АК–Д, ИАПФ– β -АБ, ИАПФ–Д, β -АБ–Д) достоверных различий не отмечено [26].

В 2014 г. были опубликованы результаты крайне интересного наблюдения, охватывающего 140 тыс. пациентов старше 50 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,0$ года, 50,5% – женщины, АГ диагностирована у 68,6% пациентов), а период наблюдения составлял 1 438 836,8 пациенто-лет [27]. Целью данного исследования было сравнение влияния 5 основных классов АГП на риск развития деменции (длительность приема препаратов составляла не менее 180 дней). Из 140 тыс. пациентов, включенных в анализ, 40,3% получали АК, 31,4% – β -АБ, 24,2% – ИАПФ, 22,9% – БРА, также 22,9% – Д. За период наблюдения деменция диагностирована у 11 075 пациентов, т.е. частота развития деменции в целом по группе наблюдения составила 7,9‰ случая на 10 (4) пациенто-лет. Самая низкая частота деменции выявлена в группе БРА – 5,4 (52,9–57,9) на 10 (4) пациенто-лет. В группе АК она составила 7,4 (73,2–77,7), в группе Д – 7,6 (76,6–82,7), в группе β -АБ – 7,2 (73,8–78,8), а самая высокая частота выявлена в группе ИАПФ – 8,6 (83,6–89,8) на 10 (4) пациенто-лет. Достоверное снижение риска деменции отмечено в 3 группах – БРА, АК и Д. Снижение риска деменции на фоне лечения БРА было самым значительным: ОР деменции составил 0,59 (95% ДИ 0,56–0,62). На фоне терапии АК и Д риск деменции также был достоверно ниже и составлял: ОР 0,81 (95% ДИ 0,77–0,84) и ОР 0,87 (95% ДИ 0,83–0,91) соответственно. В группах β -АБ и ИАПФ достоверного снижения риска деменции не отмечено: ОР 1,00 (95% ДИ 0,95–1,04) и ОР 1,14 (95% ДИ 1,08–1,19) соответственно. Полученные данные приведены с поправкой на пол, возраст, место жительства (город или сельская местность), наличие АГ, инсульта в анамнезе, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, депрессии [27].

При этом на фоне лечения БРА отмечен достоверно более низкий риск как сосудистой деменции (ОР 0,61, 95%

ДИ 0,54–0,68), так и болезни Альцгеймера (ОР 0,56, 95% ДИ 0,48–0,65); сходные результаты получены на фоне терапии АК (ОР 0,80, 95% ДИ 0,72–0,88 и ОР 0,76, 95% ДИ 0,68–0,86) соответственно. В группе Д выявлена достоверно более низкая частота деменции альцгеймеровского типа (ОР 0,78, 95% ДИ 0,68–0,90), а в группах β -АБ и ИАПФ достоверных изменений не зафиксировано [27].

При сравнении риска развития деменции на фоне лечения БРА против любых других АГП (АК, Д, β -АБ, ИАПФ) у пациентов, принимающих БРА, обнаружен достоверно более низкий риск деменции (ОР 0,54, 95% ДИ 0,51–0,59), а также, в частности, сосудистой деменции (ОР 0,63, 95% ДИ 0,54–0,73) и деменции альцгеймеровского типа (ОР 0,53, 95% ДИ 0,43–0,64) [27].

Авторы проанализировали также влияние длительности терапии БРА на риск развития деменции. Было обнаружено, что в группах пациентов, получающих БРА менее 4 лет (но не менее 180 дней согласно критериям включения) и более 4 лет, ОР деменции составил 0,62 (95% ДИ 0,57–0,66) и 0,34 (95% ДИ 0,30–0,39) соответственно. Отмечены достоверные различия между частотой деменции в подгруппах больных, не принимающих БРА (принимающих любые другие АГП), принимающих БРА менее 4 лет и более 4 лет (log-rank test, $p<0,05$). Те же самые закономерности обнаружены и при анализе риска развития сосудистой деменции и деменции альцгеймеровского типа [27].

Результаты недавно опубликованного проспективного обследования, основанного на анализе базы данных US Veterans Affairs health system (записи о состоянии здоровья 7,3 млн человек за 5 лет), также свидетельствуют о том, что прием БРА ассоциируется с более низкой частотой деменции и более медленными темпами прогрессирования болезни Альцгеймера по сравнению с другими схемами антигипертензивной терапии [28]. В нем оценивали эффективность БРА в снижении риска развития и прогрессирования деменции или болезни Альцгеймера у пациентов в возрасте 65 лет и старше за 5-летний период наблюдения. Для анализа данных было сформировано 3 группы пациентов, получавших различные АГП: 1-я – БРА, 2-я – ИАПФ лизиноприл, 3-я (контрольная) – другие АГП (кроме БРА и ИАПФ) или статины. На протяжении 4 лет при исходном отсутствии этих заболеваний у больных оценивали время до появления симптомов болезни Альцгеймера или деменции либо определяли симптомы прогрессирования возникших ранее заболеваний. Критериями появления изучаемых заболеваний считали госпитализацию в хоспис или смерть (в случае ранее возникшего заболевания). В исследовании приняли участие 819 491 пациент с болезнью Альцгеймера и 799 069 больных деменцией (средний возраст 74 года); 98% были мужчины [28]. В ходе проведенного анализа не выявлено различий на фоне проводимой терапии в 3 группах пациентов по уровню АД после стандартизации по возрасту, наличию сахарного диабета, инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний. По сравнению с контрольной группой у больных, получавших БРА, ОР развития деменции составил 0,76 (95% ДИ 0,69–0,84), получавших лизиноприл – 0,81 (95% ДИ 0,73–0,90). В случае болезни Альцгеймера лечение БРА позволяло снизить риск госпитализации (ОР 0,51, 95% ДИ 0,36–0,72) и смерти (ОР 0,83, 95% ДИ 0,71–0,97) по сравнению с контрольной группой. При сравнении с действием лизиноприла БРА в большей степени снижали риск развития болезни Альцгеймера (ОР 0,81, 95% ДИ 0,73–0,90). Снижение риска развития деменции при использовании БРА имело дозозависимый эффект. Интересен тот факт, что перевод пациентов с ИАПФ на БРА дополнительно снижал риск когнитивных нарушений [28]. По данным специального анализа UK General Practice Research Database, положительное влияние БРА на течение болезни Альцгеймера было ассоциировано с большой длительностью их приема [29].

Представляет особый интерес публикация I.Najjar и соавт. [30]. Авторы, использовав базу данных Националь-

ного координационного центра по изучению болезни Альцгеймера, которая включала протоколы всех вскрытий 29 центров США, изучили результаты морфологических исследований при АГ у лиц, принимавших БРА и другие АГП. В анализ вошли данные 890 пациентов (43% женщин, 94% белой расы) с АГ (средний возраст на момент смерти 81 год, диапазон 39–107 лет), их разделили на 3 группы (которые принимали при жизни БРА, принимали другие АГП и не принимали лекарственных препаратов). Анализировали наличие нейритических бляшек (участки отложения амилоида в межклеточном пространстве головного мозга), состояние нейрофибрилярных клубочков и маркеры сосудистых поражений. Результаты исследования показали, что пациенты с болезнью Альцгеймера или без нее, получавшие БРА, имели меньше маркеров отложения амилоида, патологических изменений головного мозга по сравнению с результатами биопсии больных, которые получали другие АГП. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что лечение БРА ассоциируется с меньшими морфологическими изменениями головного мозга у пациентов с АГ и болезнью Альцгеймера [30].

Таким образом, по имеющимся на сегодняшний день данным, БРА являются наиболее перспективной группой АГП для коррекции когнитивных нарушений и профилактики деменции (сосудистой и при болезни Альцгеймера) у больных АГ. При этом, по крайней мере для класса БРА, имеет значение длительность приема АГП. Наиболее эффективными комбинациями АГП в плане коррекции когнитивной дисфункции и профилактики деменции являются комбинации БРА с тиазидными Д или АК.

Представитель класса БРА валсартан обладает самой большой доказательной базой (более 150 клинических исследований, в том числе с «жесткими» конечными точками, приблизительно 100 тыс. пациентов) и поэтому является самым назначаемым среди препаратов данного класса [32]. Его эффективность в снижении сердечно-сосудистого риска подтверждена на всех этапах сердечно-сосудистого континуума – у больных АГ, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью [32–37]. Также имеется ряд работ, в которых выявлена способность валсартана улучшать когнитивные функции у больных АГ [38–40]. Так, японские исследователи [38] обследовали 19 больных АГ 58–75 лет (ДАД > 90 мм рт. ст. и/или САД > 140 мм рт. ст.) после инсульта (более 6 мес после события). Валсартан назначали в дозе 80 мг 1 раз в день, период наблюдения составил 8 мес. Когнитивные функции оценивали перед назначением валсартана, через 4 и 6 мес лечения. Авторы обнаружили достоверное ($p < 0,01$) снижение АД на фоне терапии с 155,8/81,2 до 139,9/74,3 мм рт. ст. При этом выявлено достоверное улучшение памяти, согласно данным теста на вербальную память [вид памяти, который определяет способность запоминать, сохранять и воспроизводить речевую (словесную) информацию] [38].

Имеются и два сравнительных исследования валсартана с АГП других групп (АК амлодипином и ИАПФ эналаприлом), в которых он превзошел препараты сравнения по влиянию на когнитивные функции при практически равной антигипертензивной эффективности [39, 40]. Так, в исследовании японских авторов [39] приняли участие 20 амбулаторных больных (12 мужчин, 8 женщин) в возрасте от 56 до 81 года (средний возраст – 71,3 года) с нелеченой АГ (ДАД > 90 мм рт. ст., но менее 105 мм рт. ст. и САД > 140 мм рт. ст., но менее 200 мм рт. ст.). Критериями исключения в данном исследовании были перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда в предшествующие 6 мес, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, заболевания периферических артерий, хроническая почечная недостаточность, тяжелые хронические заболевания печени, прием каких-либо медикаментов, влияющих на когнитивные функции. Все больные были рандомизированы на 2 группы

по 10 человек в каждой. Пациентам 1-й группы (средний возраст 68,7±5,7 года, средняя длительность АГ 3,8±1,5 года) был назначен валсартан в дозе 80 мг 1 раз в сутки утром, больным 2-й группы (средний возраст 73,9±7,6 года, средняя длительность АГ 3,4±1,2 года) – амлодипин в дозе 5 мг 1 раз в сутки утром. Период наблюдения составил 6 мес. Оба АГП достоверно ($p < 0,01$) и в равной степени (различия между группами недостоверны) снизили АД: валсартан – с 171,1±12,7/96,6±9,7 до 143,7±13,5/75,9±8,0 мм рт. ст., амлодипин – с 167,6±7,1/90,0±6,4 до 140,2±7,7/76,8±8,0 мм рт. ст. При этом амлодипин не оказал достоверного влияния на когнитивные функции, тогда как валсартан достоверно ($p < 0,01$, по сравнению с исходными данными и по сравнению с амлодипином) улучшил память у пациентов с АГ (word-list memory test и word-list recall test): количество запоминаемых слов увеличилось с 6,7±1,6 исходно до 7,6±1,3 через 6 мес лечения, а количество вспоминаемых слов – с 6,5±2,0 до 8,4±1,4 (максимальный результат по обоим тестам – 10 слов) [39]. Следовательно, терапия валсартаном, в отличие от амлодипина, приводит к улучшению различных параметров памяти у больных АГ.

В другом исследовании приняли участие 144 амбулаторных пожилых больных АГ в возрасте 61–80 лет (ДАД > 95 и ≤ 110 мм рт. ст. в конце 2-недельного «отмывочного» периода) [40]. Критериями исключения из исследования являлись вторичные АГ, САД > 200 мм рт. ст., цереброваскулярные события или инфаркт миокарда в течение последних 6 мес, стенокардия, тяжелая ретинопатия, хроническая сердечная недостаточность, патология клапанов сердца, нарушения ритма сердца, заболевания печени и почек с нарушением их функций, гипер- и гипотиреоз, противопоказания к назначению БРА и ИАПФ. Пациенты были рандомизированы либо в группу валсартана (73 человека; 34 мужчины, 39 женщин, средний возраст 70,4±5,7 года, средняя длительность АГ 9±7 лет), либо в группу эналаприла (71 человек; 31 мужчина, 40 женщин, средний возраст 70,3±5,7 года, средняя длительность АГ 9±8 лет). Валсартан назначали в дозе 160 мг 1 раз в сутки утром, эналаприл – в дозе 20 мг также 1 раз в сутки утром. Период наблюдения составил 16 нед. В обеих группах в конце периода наблюдения зафиксировано достоверное снижение САД и ДАД: в группе валсартана – на -18,6±4,6 и -13,7±4,0 мм рт. ст. соответственно, в группе эналаприла – на -15,6±5,1 и -10,9±3,9 мм рт. ст. соответственно. Выявленные различия в антигипертензивном эффекте между препаратами оказались статистически достоверными в пользу валсартана ($p < 0,001$ для ДАД и $p < 0,01$ для САД). Целевого уровня ДАД (менее 90 мм рт. ст.) достигли 60,2% в группе валсартана и 52,1% больных в группе эналаприла, эти различия были статистически не достоверны. Через 16 нед в группе эналаприла достоверных изменений когнитивных функций больных не обнаружено. В то же время в группе валсартана отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение количества запоминаемых (6,6±1,7 исходно и 7,4±1,2 в конце наблюдения, word-list memory test) и вспоминаемых слов (5,3±2,0 и 6,3±1,9 соответственно, word-list recall test). При этом различия между группами оказались статистически достоверными ($p < 0,01$) в пользу валсартана. При проведении корреляционного анализа не обнаружено достоверных корреляционных связей между снижением АД (как САД, так и ДАД) и улучшением памяти (согласно обоим тестам). Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что валсартан, но не эналаприл, улучшает память пожилых больных АГ уже через 16 нед лечения и этот эффект не зависит от гипотензивного эффекта валсартана [40].

В последние годы все приоритеты в лечении АГ отданы комбинированной антигипертензивной терапии, и именно фиксированным комбинациям (ФК) АГП [41, 42]. Однако, исследования, посвященные оценке влияния различных ФК АГП на когнитивные функции, практически отсутствуют. Нами проведено исследование, целью которого было изучение влияния ФК валсартан/гидрохлоротиазид (Валз Н, Actavis Group, Исландия) на уровень АД и

когнитивные функции у больных АГ. В нем приняли участие 18 больных с гипертонической болезнью II стадии 1–3-й степени [по 6 человек (33,3%) с 1, 2 и 3-й степенью АГ] в возрасте от 41 до 75 лет (8 мужчин, 10 женщин, средний возраст $56,2 \pm 10,8$ года, средняя длительность АГ $10,1 \pm 7,9$ года) [41, 42]. Среди включенных больных 38,9% курили в настоящее время (средний стаж курения 27,4 года), 44% больных имели избыточную массу тела, 27,8% больных были с ожирением 1–2-й степени (4 человека с ожирением 1-й степени и 1 человек имел ожирение 2-й степени). Критериями невключения являлись: наличие деменции, АД $\geq 220/130$ мм рт. ст., клинически значимое заболевание сердца [в том числе кардиогенный шок, перенесенный (менее 6 мес назад) инфаркт миокарда с осложнениями, атриовентрикулярная блокада 2 и 3-й степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность], клинически значимые заболевания печени, почек, иммунологические заболевания, психические заболевания и расстройства, клинически значимые неврологические заболевания (в том числе инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности), клинически значимое заболевание эндокринной системы (в том числе сахарный диабет), хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес, злоупотребление какими-либо лекарственными средствами или алкоголем, противопоказания к назначению БРА и тиазидных Д, индивидуальная непереносимость компонентов препарата, применение каких-либо препаратов, которые могут повлиять на результаты исследования, в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения в исследование и до окончания исследования, применение исследуемых препаратов в момент включения в исследование или в течение предшествующих 12 мес, наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о недиагностированном заболевании и требующих дополнительного обследования, беременность, лактация. Критериями исключения из исследования являлись: отказ от участия в программе и отзыв информационного согласия, комплаентность пациента ниже 80%, нарушение пациентом процедур протокола исследования и/или режима лечебного учреждения, решение врача для пользы пациента в прекращении участия в исследовании (непереносимость препарата, развитие серьезных нежелательных явлений, неэффективность проводимой гипотензивной терапии), прием других АГП (кроме короткодействующих АГП не чаще 1 раза в неделю), недостижение целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.).

Всем больным была назначена ФК БРА валсартана 80 мг и диуретика гидрохлоротиазида 12,5 мг (препарат Валз Н, Actavis Group, Исландия), по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. Через 2 нед при недостижении целевого АД доза ФК увеличивалась до 160 мг/12,5 мг 1 раз в сутки утром. Исследование предполагало 2 периода: период подбора дозы антигипертензивной терапии с целью достижения целевого АД $< 140/90$ мм рт. ст. [41, 42] (2 или 4 нед) и период 12-недельной стабильной фармакотерапии в подобранной дозе Валз Н после достижения целевого АД. Соответственно, период наблюдения варьировал в зависимости от необходимости проведения периода «отмывки» в течение

14 дней, а также от продолжительности периода подбора дозы антигипертензивной фармакотерапии. Исходно и в конце периода наблюдения всем больным выполнялись суточное мониторирование АД (СМАД) [42, 43] и исследование когнитивных функций (субтесты Д.Векслера №5 и 7, проба «2 группы по 3 слова») [44–46].

Все 18 больных, принявших участие в исследовании, достигли целевого уровня АД, из них 7 пациентов получали Валз Н 80 мг/12,5 мг (5 человек исходно имели 1-ю степень АГ, 2 человека – 2-ю степень), а 11 больных – Валз Н 160 мг/12,5 мг (6 человек с исходно 3-й степенью АГ, 4 человека – со 2-й и 1 человек исходно имел 1-ю степень АГ). В целом по группе САД снизилось с $171,9 \pm 9,8$ до $127,4 \pm 6,4$ мм рт. ст. ($-44,5$ мм рт. ст.), ДАД – с $92,8 \pm 4,4$ до $76,1 \pm 3,2$ мм рт. ст. ($-16,7$ мм рт. ст.); $p < 0,001$. Ни у кого из больных не было выявлено побочных эффектов данной ФК. По результатам СМАД назначение ФК Валз Н 1 раз в сутки утром привело к достоверному ($p < 0,001$) снижению САД и ДАД в дневные и ночные часы (см. таблицу).

По данным СМАД, на фоне лечения ФК Валз Н целевого значения среднедневного АД (менее 135/85 мм рт. ст.) [43] достигли: по САД – 12 (66,7%) пациентов, по ДАД – 16 (88,9%) пациентов, целевые значения среднедневного САД и ДАД одновременно зарегистрированы у 12 (66,7%) пациентов. Целевыми значениями средненочного АД является уровень менее 120/70 мм рт. ст. [43]. Целевого значения средненочного САД достигли 13 (72,2%) пациентов, средненочного ДАД – 5 (27,8%), целевые значения среднедневного САД и ДАД одновременно отмечены у 5 (27,8%) пациентов.

Все пациенты отметили субъективное улучшение – улучшились память и внимание, что подтверждается результатами обследования по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Так, память возросла с $49,7 \pm 5,1$ до $72,0 \pm 4,6$ мм ($\Delta\%$ – $+44,9\%$), внимание увеличилось с $54,2 \pm 5,1$ до $70,2 \pm 3,7$ мм ($\Delta\%$ – $+29,5\%$). Уменьшение субъективных проявлений нарушений когнитивных функций подкрепляется и объективными методами их оценки. По данным субтеста Векслера №5 количество баллов увеличилось с исходных $8,4 \pm 0,8$ до $9,2 \pm 0,7$. В целом у 14 из 18 больных отмечено увеличение результатов по данному субтесту на 1 балл, у 4 больных исходные результаты остались без изменения, ухудшения не зарегистрировано ни у одного пациента. Количество баллов по субтесту Векслера №7 также увеличилось – с $40,3 \pm 2,2$ до $46,6 \pm 2,4$, у всех включенных в исследование больных на фоне терапии препаратом Валз Н отмечено улучшение результатов по данному субтесту. Тест «2 группы по 3 слова» позволил выявить, что при непосредственном воспроизведении слов в общей сложности выявлено 6 ошибок у 4 (22,2%) человек. Гораздо худшая ситуация наблюдалась при отсроченном воспроизведении. Ошибки (забыл слово, перестановка слов между группами, замена слов на другие) выявлены у 17 (94,4%) больных, при этом среднее количество ошибок по группе составило $3,1 \pm 2,2$ (от 1 до 6 ошибок у 1 пациента). В конце периода наблюдения выявлена значительная положительная динамика. При непосредственном воспроизведении ошибок не отмечено вообще, т.е. все пациенты справились с заданием идеально. При отсроченном воспроизведении ошибки зарегистрированы у 15 (83,3%) больных, однако уменьшилось среднее количество ошибок – до $1,3 \pm 0,8$ (от 1 до 4 ошибок на пациента). Из 17 пациентов, у которых исход-

Динамика показателей СМАД на фоне терапии ФК валсартан/гидрохлоротиазид (M±m)

Показатель АД, мм рт. ст.		Исходно (n=18)	В конце периода наблюдения (n=18)	Средняя дельта (n=18)
Среднедневное	САД	162,9±6,4	131,2±2,1*	-31,7±3,9
	ДАД	90,2±4,4	79,7±1,9*	-10,5±2,4
Средненочное	САД	140,7±3,7	114,9±2,7*	-25,8±2,3
	ДАД	83,3±2,1	73,2±2,0*	-10,1±1,8

*Различия достоверны ($p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями.

но наблюдались ошибки при выполнении теста, у 15 (88,2%) отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества ошибок. Ухудшения памяти в процессе лечения не зарегистрировано ни у одного пациента.

Таким образом, у больных АГ 1–3-й степени назначение ФК Валз Н 1 раз в сутки утром вызывает значительное и достоверное снижение уровня САД и ДАД по данным рутинного измерения и по данным СМАД (как в дневные, так и в ночные часы), обеспечивает высокий процент достижения целевого АД, в том числе по СМАД. Терапия препаратом Валз Н приводит к улучшению памяти и внимания пациентов с АГ, что свидетельствует о наличии у данной ФК церебропротективного эффекта.

В настоящее время известен целый ряд механизмов, благодаря которым БРА, и валсартан в частности, реализуют свой церебропротективный эффект, улучшая когнитивные функции пациентов с АГ [47–66]. Так, было продемонстрировано, что ангиотензин II (АТ II) *in vitro* ингибирует выделение ацетилхолина клетками энторинальной коры, которая участвует в обеспечении когнитивных функций, и этот эффект обратим при лечении БРА [47]. Более того, результаты экспериментальной работы свидетельствуют о том, что действие эндогенного АТ II (выделяющегося в ответ на блокаду АТ₁-рецепторов) через АТ₂-рецепторы может влиять на улучшение памяти, возможно, из-за модуляции дофаминергической и норадренергической передачи [48]. Блокада АТ II на уровне АТ₁-рецепторов может также увеличить синтез АТ₄ (который селективно связывается с АТ₄-рецепторами, вовлеченными в формирование оперативной и отсроченной памяти, который, вероятно, стимулирует выработку нейротрансмиттеров и/или ремоделирует холинергические и глутаматергические пути гиппокампа [49].

Механизмы нейропротективного влияния БРА на головной мозг условно делят на прямые (непосредственное воздействие на клетки головного мозга) и непрямые (воздействии на соответствующие структуры других органов, а уже затем, опосредованно, влияние на функционирование головного мозга) [50]. Прямые нейропротективные механизмы, в свою очередь, делят на 2 подгруппы. Первая подгруппа – это эффекты БРА, реализующиеся при их циркуляции в плазме крови, т.е. без проникновения в паренхиму головного мозга. Среди них главными считают следующие:

- контроль церебральной гемодинамики путем блокады АТ₁-рецепторов эндотелиальных клеток интракраниальных сосудов (глубинных артерий и микроциркуляторного русла) [51, 52];
- блокада АТ₁-рецепторов циркумвентрикулярных органов [50, 53]. Циркумвентрикулярные органы (англ. circumventricular organs) – несколько структур в головном мозге, расположенных по границам третьего желудочка и обеспечивающих связь между центральной нервной системой и кровеносной системой в области, где гематоэнцефалический барьер является наиболее проницаемым. Циркумвентрикулярные органы являются важным компонентом системы нейроэндокринной регуляции [54];
- защита гематоэнцефалического барьера [55, 56].

Вторая подгруппа – прямые эффекты непосредственно в паренхиме головного мозга. БРА блокируют АТ₁-рецепторы головного мозга, а также нейтрализуют эффекты АТ II непосредственно в головном мозге и уменьшают активность воспалительного процесса в паренхиме головного мозга [57–60]. БРА оказывают непосредственное влияние на нейроны, астроциты, клетки микроглии, эндотелиальные клетки интрацеребральных сосудов [50].

Непрямые нейропротективные эффекты БРА реализуются через воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему других органов и включают [50]:

- регуляцию синтеза и высвобождения гормонов гипоталамуса (участвуют в стрессовых реакциях) [51];
- регуляцию синтеза и высвобождения альдостерона – главного провоспалительного фактора, в том числе и для головного мозга [61];

- опосредованное влияние на активность периферического отдела симпатической нервной системы. АТ₁-рецепторы расположены на всех синаптических нервных окончаниях и осуществляют регуляцию высвобождения из них норадреналина. Тем самым БРА участвуют в физиологических реакциях, возникающих на стресс [62, 63];
- регуляцию парасимпатических влияний. Большое количество АТ₁-рецепторов расположено на мембранах дорсальных мотонейронов спинного мозга и ядра одиночного пути (лат. nucleus tractussolitarii) [64]. Показано, что БРА оказывают влияние на передачу импульсов по блуждающему нерву [65];
- влияние на функцию периферических органов через блокаду АТ₁-рецепторов, расположенных в кровеносных сосудах, макрофагах, паренхиматозных клетках. БРА участвуют в регуляции иммунного ответа, уменьшая выраженность воспалительных процессов и реакций в периферических тканях и ассоциированного воспалительного ответа в головном мозге [57];
- регуляцию восприятия боли [66].

Помимо перечисленных у валсартана имеется несколько собственных уникальных нейропротективных эффектов. Так, в цитируемом выше исследовании японские авторы [39] на фоне лечения валсартаном выявили достоверное ($p < 0,01$) уменьшение величины латентного периода когнитивного потенциала Р300 с 340,2±21,7 до 318,4±14,9 мс, при этом в группе амлодипина подобных изменений не отмечено (различия между группами достоверны, $p < 0,01$).

Обнаруженное уменьшение латентного периода Р300 через 6 мес терапии валсартаном косвенно указывает, что положительный эффект валсартана на когнитивные функции опосредован холинергическими нейронами [39], так как они играют важную роль в генерировании потенциалов Р300 нейрональными сетями. Другими словами, это исследование представило доказательство того, что валсартан уменьшает ингибирование холинергических функций мозга, вызванное АТ II [39].

В экспериментальном исследовании [67] было выявлено, что валсартан уменьшает отложение β-амилоида в головном мозге, поскольку он, в отличие от лозартана, способен уменьшать олигомеризацию Аβ-протеинов в высокомолекулярные олигомерические пептиды, тем самым влияя потенциально на когнитивную дисфункцию, обусловленную нейродегенеративным процессом, и риск болезни Альцгеймера [67].

Таким образом, АГ является основным фактором риска развития сосудистых когнитивных нарушений и сосудистой деменции. Антигипертензивная терапия доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции и улучшать когнитивные функции. Наиболее перспективным классом АГП в церебропротекции являются БРА, а также АК и Д. Механизмы нейропротективного действия БРА многообразны и включают как непосредственное влияние на головной мозг, так и опосредованное воздействие через периферические реакции.

Представитель класса БРА валсартан имеет наибольшую доказательную базу, охватывающую все этапы сердечно-сосудистого континуума. В ряде исследований показано, что валсартан улучшает когнитивные функции пациентов с АГ и превосходит в этом эффекте АК амлодипин и ИАПФ эналаприл. У валсартана имеется ряд дополнительных нейропротективных механизмов, не выявленных у других представителей класса БРА.

В доступной литературе отсутствуют данные о влиянии ФК валсартан/гидрохлортиазид на когнитивные функции. По нашим данным, лечение больных АГ ФК Валз Н 1 раз в сутки утром приводит к значительному и достоверному снижению АД, в том числе на протяжении всех суток по данным СМАД, обеспечивает высокий процент достижения целевого АД и улучшает различные когнитивные функции этих пациентов. Широкое использование препарата Валз Н в клинической практике позволит снизить сердечно-сосудистый риск и улучшить качество жизни больных АГ.

Литература/References

- Zakharov V.V., Lokshina A.B. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009. / Zakharov V.V., Lokshina A.B. Kognitivnye narusheniia v obshcheklinicheskoi praktike. M., 2009. [in Russian]
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594–9.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Sistemic Hypertension. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
- Henderson AS. Dementia. World Health Organization, Geneva 1994; p. 70.
- Amaducci L, Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A.Culebras, J.Matias Guiu, G.Roman: New concepts in vascular dementia. Barcelona: Prous Science Publishers, 1993; p. 1927.
- Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. В кн: Достижения в нейрогерiatrics. Ч. 2. Под ред. Н.Н.Яхно, И.В.Дамулина. М., 1995; с.189–231. / Levin O.S., Damulin I.V. Diffuznye izmeneniia belogo veshchestva (leikoareoz) i problema sosudistoi dementsii. V kn: Dostizheniia v neurogeriatrics. Ch. 2. Pod red. N.N.Iakhno, I.V.Damulina. M., 1995; s.189–231. [in Russian]
- Awad IA, Masaryk T, Magdinec M. Pathogenesis of subcortical hypertensive lesions on MRI of the brain. *Stroke* 1993; 24: 1339–46.
- Inzitari D, Marinoni M, Ginanneschi A. Pathophysiology of leucoaraiosis. In: New concepts in vascular dementia. A.Culebras, J.Matias Guiu, G.Roman (eds). Barcelona: Prous Science Publishers, 1993; p. 103–13.
- Дамулин И.В. Сосудистая деменция. *Неврол. журн.* 1999; 3 (4): 411. / Damulin I.V. Sosudistaia dementsiia. *Nevrol. zhurn.* 1999; 3 (4): 411. [in Russian]
- Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: Изд-во МГУ, 1969. / Lurii A.R. Vysshie korkovye funktsii cheloveka. M.: Izd-vo MGU, 1969. [in Russian]
- Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ, 1973. / Lurii A.R. Osnovy neiropsikhologii. M.: Izd-vo MGU, 1973. [in Russian]
- Лурья А.Р. Лобные доли и регуляция психических процессов. М.: Изд-во МГУ, 1966. / Lurii A.R. Lobnye doli i reguliatsiia psikhicheskikh protsessov. M.: Izd-vo MGU, 1966. [in Russian]
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–5.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846–51.
- Sacciatore F, Abete P, Ferrara N et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J Hypertens* 2002; 15: 135–42.
- Elias PK, D'Agostino RB, Elias MF, Wolf PA. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. *Exp Aging Res* 1995; 21: 393–417.
- Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 1308–15.
- Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011; 1: 27–33. / Parfenov V.A., Starchina Iu.A. Kognitivnye narusheniia u patsientov s arterial'noi gipertenziei i ikh lechenie. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika.* 2011; 1: 27–33. [in Russian]
- Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* 2008; 4: 39–43. / Starchina Iu.A., Parfenov V.A., Chazova I.E. i dr. Kognitivnye rasstroistva u patsientov s arterial'noi gipertenziei. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova* 2008; 4: 39–43. [in Russian]
- Sharp SJ, Aarsland D, Day S et al. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 661–9.
- Gifford KA, Badaracco M, Liu D et al. Blood pressure and cognition among older adults: a meta-analysis. [References]. *Arch Clin Neuropsychol* 2013; 28: 649–64.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA et al. for the Syst-Eur Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
- PROGRESS collaborative study group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
- Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a networkmeta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31 (6): 1073–82.
- Chiu W-C, Ho W-C, Lin M-H et al. Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014; 32: 938–47.
- Li NC, Lee A, Whitmer RA et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010; 340: b5465.
- Davies NM, Kehoe PG, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of antihypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *J Alzheimers Dis* 2011; 26: 699–708.
- Hajjar I, Brown L, Mack WJ, Chui H. Impact of Angiotensin Receptor Blockers on Alzheimer Disease Neuropathology in a Large Brain Autopsy Series. *Arch Neurol* 2012; 69 (12): 1632–8.
- Hanon O, Pequignot R. Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *J Hypertens* 2006; 24 (10): 2101–7.
- Карпов Ю.А. Вальсартан: центральное место в лечении кардиологического больного. *Новости кардиологии.* 2014; 2: 52–6. / Karpov Iu.A. Valsartan: tsentral'noe mesto v lechenii kardiologicheskogo bol'nogo. *Novosti kardiologii.* 2014; 2: 52–6. [in Russian]
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363 (9426): 2022–31.
- McMurray J, Solomon S, Pieper K et al. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (4): 726–33.
- Peters S, Götting B, Trümmel M et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the VAL-PREST trial. *J Invasive Cardiol* 2001; 13 (2): 93–7.
- Peters S, Trümmel M, Meyners W et al. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation – results of the VALVACE trial. *Int J Cardiol* 2005; 98 (2): 331–5.
- Maggioli AP, Latini R, Carson PE et al. Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149 (3): 548–57.
- Hara Y, Motohashi CP, Kobayashi S. Effects of angiotensin II receptor blocker (ARB) on blood pressure and cognitive function in cerebrovascular patients with hypertension. *Jpn J Stroke* 2010; 32: 334–9.
- Katada E, Uematsu N, Takuma Y, Matsukawa N. Comparison of effects of valsartan and amlodipine on cognitive functions and auditory p300 event-related potentials in elderly hypertensive patients. *Clin Neuropharmacol* 2014; 37 (5): 129–32. DOI: 10.1097/WNE.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; 59 (12): 863–8.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиердзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebierdze D.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). *Systemic Hypertension.* 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
- 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). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731–68.
- Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale. New York: Psychological Corporation, 1955.
- Дружинин В.Н. Психология общих способностей. СПб.: Питер, 2007; с. 368. / Druzhinin V.N. Psikhologiia obshchikh sposobnostei. SPb.: Piter, 2007; s. 368. [in Russian]
- Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. Учеб. пособ. для студ. высш. учеб. заведений. М.: Академия, 2003; с. 384. / Lurii A.R. Osnovy neiropsikhologii. Ucheb. pob. dlia stud. vyssh. ucheb. zavedenii. M.: Akademiia, 2003; s. 384. [in Russian]
- Bames JM, Barnes NM, Costall B et al. Angiotensin II inhibits the release of (3H)acetylcholine from rat entorhinal cortex in vivo. *Brain Res* 1989; 492: 136–43.

48. Okuyama S, Sakagawa T, Inagami T. Role of angiotensin II type 2 receptor in the mouse central nervous system. *Jpn J Pharmacol* 1999; 81: 259–63.
49. Wright JW, Stubley LA, Pederson ES et al. Contributions of the brain angiotensin IV-AT4 receptor subtype system to spatial learning. *J Neurosci* 1999; 19: 3952–61.
50. Villapol S, Saavedra JM. Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. *Am J Hypertens* 2015; 28 (3): 289–99.
51. Saavedra JM. Brain and pituitary angiotensin. *Endocr Rev* 1992; 13: 329–80.
52. Zhou J, Pavel J, Macova M et al. AT1 receptor blockade regulates the local angiotensin II system in cerebral microvessels from spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 2006; 37: 1271–6.
53. Shigematsu K, Saavedra JM, Plunkett LM et al. Angiotensin II binding sites in the anteroventral-third ventricle (AV3V) area and related structures of the rat brain. *Neurosci Lett* 1986; 67: 37–41.
54. Duvernoy HM, Risold P-Y. The circumventricular organs: An atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Res Rev* 2007; 56: 119–47. DOI:10.1016/j.brainresrev.2007.06.002.
55. Min LJ, Mogi M, Shudou M et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-g activation with angiotensin II type 1 receptor blockade is pivotal for the prevention of blood-brain barrier impairment and cognitive decline in type 2 diabetic mice. *Hypertension* 2012; 59: 1079–88.
56. Pelisch N, Hosomi N, Ueno M et al. Blockade of AT1 receptors protects the blood-brain barrier and improves cognition in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2011; 24: 362–8.
57. Benicky J, Sánchez-Lemus E, Honda M et al. Angiotensin II AT1 receptor blockade ameliorates brain inflammation. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36 (8): 57–70.
58. Benicky J, Sánchez-Lemus E, Pavel J, Saavedra JM. Anti-inflammatory effects of angiotensin receptor blockers in the brain and the periphery. *Cell Mol Neurobiol* 2009; 29: 781–92.
59. Nishimura Y, Ito T, Hoe K, Saavedra JM. Chronic peripheral administration of the angiotensin II AT(1) receptor antagonist candesartan blocks brain AT(1) receptors. *Brain Res* 2000; 871: 29–38.
60. Seltzer A, Bregonzio C, Armando I et al. Oral administration of an AT1 receptor antagonist prevents the central effects of angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* 2004; 1028: 9–18.
61. Saavedra JM. Angiotensin II AT(1)-receptor blockers ameliorate inflammatory stress: a beneficial effect for the treatment of brain disorders. *Cell Mol Neurobiol* 2012; 32: 667–81.
62. Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 439–65.
63. Nap A, Balt JC, Mathy MJ, Van Zwieten PA. AT(1)-receptor blockade and sympathetic neurotransmission in cardiovascular disease. *Auton Autacoid Pharmacol* 2003; 23: 285–96.
64. Tsutsumi K, Saavedra JM. Characterization and development of angiotensin II receptor subtypes (AT1 and AT2) in rat brain. *Am J Physiol* 1991; 261: 209–16.
65. Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 727–35.
66. Jaggi AS, Singh N. Exploring the potential of telmisartan in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 667: 215–21.
67. Wang J, Ho L, Chen L et al. Valsartan lowers brain b-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2007; 117 (11): 3393–402.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostromova.olga@mail.ru

Гарелик Инна Анатольевна – аспирант каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: 2sinochka@mail.ru

Каравашкина Елена Александровна – аспирант каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: karall2007@rambler.ru