

Когнитивные нарушения у больных с артериальной гипертензией: новые данные о возможности их улучшения на фоне лечения эпросартаном

О.Д.Остроумова¹, А.В.Средняков¹, В.А.Дудаев¹, О.Б.Степура²

¹ГОУ ВПО МГМСУ; ²ГУТА КЛИНИК, Москва

Резюме

Ранее проведенные исследования показали взаимосвязь между артериальной гипертензией (АГ) и когнитивными функциями, однако этот вопрос является малоизученным. В статье представлены данные самого крупного исследования, посвященного данной проблеме, – OSCAR (открытое исследование, проведенное в 28 странах), целью которого являлась оценка влияния терапии эпросартаном на когнитивную функцию. Для оценки когнитивной функции использовали краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE). Наблюдали 42 412 больных АГ в возрасте от 50 лет в течение 6 мес. Терапия АГ включала эпросартан в моно- или комбинированной терапии в дозе 600 мг 1 раз в сутки. Применение эпросартана как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами приводило к достоверному снижению артериального давления (АД) с 161,9/93,1 до 136,1/80,8 мм рт. ст. через 6 мес ($p < 0,0001$). Общий средний балл по краткой шкале MMSE составил 27,9±2,9 в конце периода наблюдения по сравнению с 27,1±3,4 на момент включения ($p < 0,0001$). Выявлена достоверная корреляция между средним абсолютным баллом по MMSE и величиной снижения систолического АД. В конце исследования пациенты с систолическим АД менее 140 мм рт. ст. имели более выраженное улучшение по MMSE (0,88±0,01) по сравнению с теми, у кого систолическое АД было равно 140–159 мм рт. ст. (0,69±0,02; $p < 0,001$), или теми, у кого систолическое АД было 160 мм рт. ст. и более (0,38±0,05; $p < 0,0001$). Результаты исследования OSCAR доказывают, что адекватное снижение систолического АД позволяет улучшить когнитивные функции, а также подтверждают о том, что антигипертензивная терапия на основе препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, ассоциируется с особой эффективностью в церебропротекции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, систолическое артериальное давление, когнитивные функции, антигипертензивная терапия, блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Cognitive disorders in patients with essential hypertension: new evidence for the possibility of their amelioration during eprosartan therapy

O.D.Ostroumova¹, A.V.Srednyakov¹, V.A.Dudayev¹, O.B.Stepura²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry

²GUTA Clinic, Moscow

Summary

Previous studies have shown an association between essential hypertension (EH) and cognitive functions; however, this issue is little studied. The paper gives the data of the largest study of this problem – Observational Study on Cognitive function And SBP Reduction (OSCAR), an open-label study conducted in 28 countries. Its aim was to evaluate the impact of eprosartan therapy on cognitive function. The Mini-Mental State Examination (MMSE) scale was used to assess cognitive function; 42412 hypertensive patients over 50 years of age were followed up for 6 months. Treatment of EH involved eprosartan used as mono- and combination therapy in a single daily dose of 600 mg. The use of eprosartan both alone and in combination with other drugs resulted in a significant reduction in blood pressure (BP) from 161.9/93.1 to 136.1/80.8 mm Hg following 6 months ($p < 0,0001$). The total mean MMSE score was 27.9±2.9 at the end of the follow-up versus 27.1±3.4 at baseline ($p < 0,0001$). A significant correlation was found between the mean absolute MMSE score and the magnitude of a reduction in systolic BP. At the end of the study, the patients with a systolic BP of less than 140 mm Hg showed an obvious improvement in MMSE scores (0.88±0.01) as compared with those who had a systolic BP of 140–159 mm Hg (0.69±0.02; $p < 0,001$) or those who had a systolic BP of >160 mm Hg (0.38±0.05; $p < 0,0001$). The results of the OSCAR study prove that an adequate systolic BP lowering improves cognitive function and support the existing hypothesis that antihypertensive therapy based on renin-angiotensin system blockers is associated with its special efficiency in cerebral protection.

Key words: arterial hypertension, systolic blood pressure, cognitive functions, antihypertensive therapy, angiotensin II receptor blockers.

Сведения об авторах:

Ольга Дмитриевна Остроумова – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета, а также кафедры клинической фармакологии и преподавательницы внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Алексей Викторович Средняков – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета

Виктор Алексеевич Дудаев – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета

Степура Ольга Борисовна – профессор, д-р мед. наук, заместитель директора ГУТА КЛИНИК по лечебной работе

Когнитивные функции охватывают весь диапазон психических процессов и касаются следующих вопросов:

- как человек обращает внимание на информацию о мире и собирает ее;
- как мозг сохраняет и обрабатывает эту информацию;
- как человек решает проблемы, думает и формулирует свои мысли с помощью языка;
- в конечном итоге как человек реагирует, какие выводы делает, какие поступки он совершает.

К основным пяти когнитивным функциям относят гнозис (восприятие информации), праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), речь, память и интеллект [1].

Факторами, ухудшающими когнитивные функции, считают артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет, гиперлипидемию, курение, возраст и др. [2]. Хотя эта проблема является недостаточно изученной, в настоящее время главным заболеванием, обуславливающим ухудше-

ние когнитивных функций и в конечном итоге развитие сосудистой деменции, считают АГ [2].

В 3-м пересмотре российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (РМОАГ, ВНОК, 2008 г.) по этому поводу, в частности, говорится, что «в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины артериального давления (АД) – с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия может отсрочить ее появление» [3].

Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции уже было предметом изучения (вторичной целью исследования) в некоторых исследованиях: Syst-Eur, Score, PROGRESS, MOSES и др. [4–7]. Однако, как уже говорилось выше, этот вопрос находится только на стадии изучения. Поэтому результаты исследования OSCAR представляют собой особый интерес [8].

Целью исследования OSCAR – observational study on cognitive function and SBP reduction (Обсервационное ис-

следование когнитивной функции и снижения систолического АД) – являлось изучение безопасности и переносимости эпросартана, принимаемого 1 раз в сутки у большого числа пожилых пациентов с АД, набранных в 28 странах и получающих стандартное медицинское обслуживание. Исследование позволило оценить влияние блокатора рецептора ангиотензина II (БРА) эпросартана (Теветена) на изменение когнитивной функции у больных с повышенным АД.

Это было 6-месячное исследование, проведенное в 28 странах (Австралия, Бахрейн, Белоруссия, Бельгия, Венгрия, Германия, Гонконг, Греция, Иордания, Иран, Ирландия, Испания, Канада, Катар, Кувейт, Ливан, Мальта, Нидерланды, Объединенные Арабские Эмираты, Пакистан, Польша, **Россия**, Саудовская Аравия, Таиланд, Филиппины, Франция, Южная Африка и Южная Корея).

Критерии включения были разработаны таким образом, чтобы включить большое количество разных больных АД, т.е. максимально близко к реальной клинической практике. Пациентов с АД (систолическое АД – САД ≥ 140 мм рт. ст.) включали в исследование, если им потенциально можно было назначить эпросартан в дозе 600 мг/сут (они ранее либо не получали лечение, у них имела место непереносимость предыдущей антигипертензивной терапии или недостаточная эффективность текущей медикаментозной терапии). Монотерапию эпросартаном назначали с дозы 600 мг 1 раз в сутки с возможностью последующего назначения дополнительной медикаментозной терапии в случае, если через 1 мес монотерапии эпросартаном в указанной дозе снижение САД, по мнению исследователей, было недостаточным. Исследователи были абсолютно свободны в выборе препарата для дополнительной терапии, однако в протоколе исследования в качестве предпочтительного препарата был рекомендован гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут в виде фиксированной комбинации с эпросартаном. В результате монотерапию эпросартаном в начале исследования получали 51,7% больных; 28,7% пациентов начали лечение сразу с двухкомпонентной схемы, одним из препаратов в которой был эпросартан в дозе 600 мг 1 раз в сутки. Вторым препаратом у этой подгруппы в 40% случаев был диуретик, в 28% случаев – β -блокатор, а в 22% – антагонист кальция. Наконец, 19,6% больных с начала исследования получали терапию тремя и более антигипертензивными медикаментами (одним из которых был эпросартан).

Для оценки когнитивной функции использовали шкалу MMSE [9]. Эта шкала по настоящее время является главной для теста на выявление деменции. Тест проводился в начале и в конце исследования, при этом использовались валидизированные для каждой страны анкеты на родном языке.

Основными критериями эффективности в исследовании OSCAR были среднее абсолютное снижение САД и изменение балла по шкале MMSE по сравнению с показателями в начале исследования, определяемые как разница конечных и начальных показателей. Дополнительно изучали взаимосвязь между изменением САД и баллом по

MMSE. В течение всего периода наблюдения фиксировали неблагоприятные побочные реакции, оценивали их тяжесть и возможную взаимосвязь с препаратом.

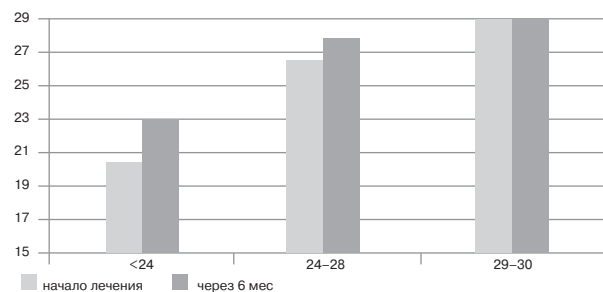
В общей сложности в исследование, стартовавшее 14 октября 2003 г., были включены 42 412 пациентов (!). Визиты окончания исследования были завершены 15 сентября 2006 г. Средняя продолжительность исследования составила 183 дня (от 60 до 309 дней). На момент начала терапии эпросартаном средняя величина САД/диастолического АД (ДАД) составила $161,9 \pm 12,9/93,1 \pm 8,8$ мм рт. ст., документально подтвержденный прием антигипертензивной терапии в прошлом отмечен в 79% случаев, а 21% пациентов ранее не принимали антигипертензивных медикаментов. Из тех больных, кто ранее уже получал антигипертензивную терапию, 44% находились на монотерапии, 23% ранее получали 2 антигипертензивных препарата, а 12% – 3 и более антигипертензивных лекарственных средства. При этом до начала лечения эпросартаном наиболее часто назначали диуретики (31%) и β -блокаторы (29%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) ранее получали 26% больных, антагонисты кальция – 24%, а сартаны – 7%. Изолированная систолическая гипертензия выявлена в 26,2% случаев, систолическо-диастолическая гипертензия – в 73,5%. Мужчин было 51%, женщин – 49%, средний индекс массы тела (ИМТ) составил $27,7 \pm 4,1$ кг/м², средний возраст участвовавших в исследовании больных – $64,2 \pm 9,5$ года. Пациенты имели многие разные факторы сердечно-сосудистого риска, включая гиперхолестеринемию (62,2%), сахарный диабет (23,5%), курение (21%), ишемическую болезнь сердца (14%), цереброваскулярные эпизоды в анамнезе (11%), сердечную недостаточность (3%).

Средний балл по MMSE в начале исследования составил $27,1 \pm 3,4$ (максимально возможный балл по этой шкале 30), при этом наблюдалась строгая зависимость от возраста пациента (средний балл оказался $29,1 \pm 2,1$ у лиц моложе 50 лет и $24,7 \pm 4,3$ у пациентов старше 80 лет; $p < 0,001$, ANOVA). На момент начала исследования тяжелые когнитивные расстройства (деменция; определяли как балл по MMSE ниже 24) [10] отмечены у 14% больных. Умеренные когнитивные нарушения (балл по MMSE от 24 до 28) выявили у 41% пациентов, а нормальные когнитивные функции – у 45% (балл по MMSE 29–30). Следовательно, подавляющее большинство пациентов на момент начала лечения эпросартаном не имели деменции.

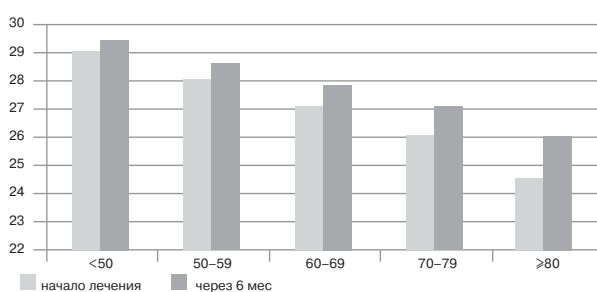
Основной причиной назначения эпросартана была недостаточная эффективность ранее назначенной терапии (57,2% случаев). С увеличением возраста наблюдалось прогрессивное снижение доли пациентов, получавших монотерапию, и, соответственно, увеличение доли пациентов, принимавших комбинированную терапию (p для тренда менее 0,001, критерий Мантеля–Ханзеля). На момент окончания исследования монотерапию эпросартаном получали 47,9% пациентов, комбинацию 2 препаратов – 31,1%, а 3 и более – 21%.

Рис. 1. OSCAR – обсервационное исследование когнитивной сферы и снижения САД.

Динамика MMSE через 6 мес терапии эпросартаном в зависимости от первичного показателя



Динамика MMSE на фоне приема эпросартана в зависимости от возраста



Hanon O et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function and Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. J Hypertens 2008; 26: 1642–50.

Антигипертензивная эффективность терапии, основанной на эпросартане

За время наблюдения отмечено достоверное снижение АД (САД/ДАД) с $161,9 \pm 12,9/93,1 \pm 8,8$ мм рт. ст. на момент начала исследования до $136,1 \pm 10,8/80,8 \pm 6,8$ мм рт. ст. через 6 мес. Средняя величина снижения АД составила $25,9 \pm 14,1/12,2 \pm 9,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Средняя величина снижения АД по сравнению с показателями на момент начала исследования существенно не различалась у пациентов, получавших монотерапию эпросартаном и комбинированную терапию. В большинстве случаев (примерно 80%) окончательный и стойкий гипотензивный эффект АД был достигнут в период с момента начала исследования до 1-го повторного визита (через 1–3 мес).

У 82% пациентов наблюдалось снижение САД как минимум на 15 мм рт. ст. Средняя величина снижения САД была примерно на 5 мм рт. ст. больше у пациентов с систолическо-диастолической гипертензией по сравнению с пациентами с изолированной систолической гипертензией (-27 по сравнению с -22 мм рт. ст. соответственно). Среднее пульсовое АД достоверно снизилось на $13,6 \pm 12,9$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

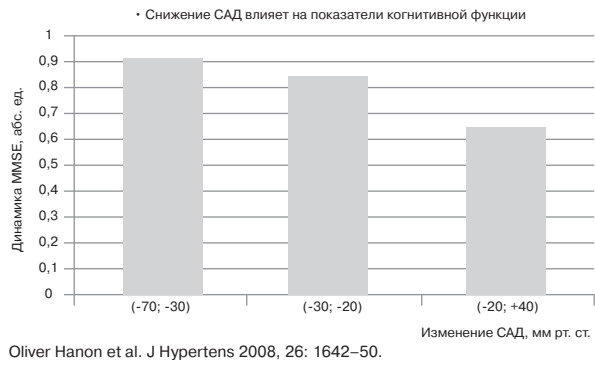
Нормализация АД (САД менее 140 мм рт. ст. и ДАД менее 90 мм рт. ст.) отмечена у 59,8% пациентов. Частота нормализации АД была выше у более молодых участников исследования (у 63,5% пациентов в возрасте 50–59 лет по сравнению с 50,7% больных старше 80 лет; $p < 0,001$, критерий Мантеля–Ханзеля). Также нормализация АД чаще имела место у пациентов, получавших монотерапию эпросартаном (63,5%), чем у получавших лечение 2 препаратами (58,4%) или комбинацией из 3 и более препаратов (52%; $p < 0,001$, критерий χ^2). Однако эффективность терапии в отношении АД, которая определялась как нормализация АД или снижение САД и ДАД на 15 и 10 мм рт. ст. соответственно, не зависела от возраста или пола пациентов и была отмечена у 91% участников исследования.

Изменение когнитивных функций

Средний балл по MMSE через 6 мес терапии, основанной на эпросартане, составил $27,9 \pm 2,9$ по сравнению с $27,1 \pm 3,4$ на момент начала исследования ($p < 0,0001$). Балл по MMSE в течение периода наблюдения увеличился по сравнению с начальным показателем у 46% пациентов, остался неизменным у 43% и снизился у 11%. Однако следует отметить, что в среднем снижение балла по MMSE (т.е. когнитивных функций), у этих 11% пациентов было минимальным ($-1,78 \pm 1,25$), в то время как у пациентов, продемонстрировавших повышение балла по шкале MMSE (т.е. улучшение когнитивных функций), это изменение составило целых $2,19 \pm 1,50$ и всего за 6 мес лечения (минимальный срок для оценки когнитивных функций).

Взаимосвязь между средним изменением балла по шкале MMSE за период наблюдения и возрастом пациентов на момент начала исследования показана на рис. 1. Значимое увеличение балла по MMSE (улучшение когнитивных функций) отметили во всех возрастных группах. Так, среднее изменение балла по MMSE составило $0,29 \pm 1,40$ у пациентов моложе 50 лет, $0,57 \pm 1,51$ – в возрасте 50–59 лет, $0,84 \pm 1,82$ – в возрасте 60–69 лет, $1,07 \pm 2,05$ – в возрасте 70–79 лет и $1,07 \pm 2,33$ – в возрасте 80 лет и старше. Следовательно, положительный эффект эпросартана на когнитивные функции не зависит от возраста. Однако самые интересные результаты как с научной, так и с практической точки зрения получены при анализе влияния эпросартана в зависимости от исходного состояния когнитивных функций (см. рис. 1). Так, самое значительное улучшение когнитивных функций выявлено у лиц с исходно тяжелыми их нарушениями (балл по MMSE ниже 24, т.е. наличие деменции): среднее изменение балла по MMSE у этих пациентов составило $2,55 \pm 2,59$, тогда как у лиц с исходно нормальными когнитивными функциями (исходный балл по MMSE 29–30) изменений практически не отмечено ($-0,06 \pm 0,83$ балла). Промежуточное положение заняли пациенты с исходно умеренными когнитивными нарушениями (исходный балл по MMSE 24–28) – $1,14 \pm 1,61$ балла. Влияние эпросартана на когнитивные функции не зависело от пола пациентов.

Рис. 2. OSCAR – наблюдательное исследование когнитивной сферы и снижения САД.



Взаимосвязь между изменением САД и когнитивными функциями

У пациентов с удельно-выраженным контролем АД наблюдалось значительно более выраженное повышение балла по MMSE (т.е. улучшение когнитивных функций) по сравнению с теми, у кого контроль АД был недостаточным ($p < 0,0001$). На момент окончания исследования после внесения поправок на пол, возраст пациентов и исходные показатели САД и MMSE у пациентов с достигнутым на фоне лечения уровнем САД менее 140 мм рт. ст. улучшение по MMSE было достоверно и значимо более выраженным ($0,88 \pm 0,01$ балла) по сравнению с пациентами с достигнутым уровнем САД от 140 до 159 мм рт. ст. – $0,69 \pm 0,02$ балла ($p < 0,001$) или САД 160 мм рт. ст. и более – $0,38 \pm 0,05$ балла ($p < 0,0001$).

Далее всех пациентов в зависимости от степени снижения САД разделили на 3 группы (тертили). Тертиль 1 – самое выраженное снижение САД на фоне лечения (30–70 мм рт. ст., среднее снижение 39 ± 9 мм рт. ст.). Тертиль 2 – снижение САД на 20–30 мм рт. ст. (среднее снижение 24 ± 3 мм рт. ст.), а тертиль 3 – изменение САД от -20 мм рт. ст. до +40 мм рт. ст. (среднее снижение 11 ± 7 мм рт. ст.) Также внесли поправки на пол, возраст пациентов и исходные показатели САД и шкалы MMSE. В результате (рис. 2) у больных в 1-й группе (с самым выраженным изменением САД) абсолютное изменение балла по MMSE ($0,90 \pm 0,02$) было значительно более выражено по сравнению со 2-й группой (изменение балла по MMSE $0,83 \pm 0,02$; $p = 0,005$ по сравнению с 1-й группой) или 3-й группой (изменение балла по MMSE $0,65 \pm 0,02$; $p < 0,0001$ по сравнению с 1-й группой). Следовательно, чем лучше был гипотензивный эффект, тем значительно улучшались когнитивные функции.

Однако следует отметить, что темпы снижения АД на фоне используемой схемы лечения (терапия, основанная на пролонгированном препарате с органопротективными свойствами из класса сартанов – эпросартане) были адекватными. Темпы снижения АД подробно изложены в российских рекомендациях по лечению и диагностике АГ [3].

Взаимосвязь между абсолютным изменением балла по MMSE и тертилями изменения ДАД была менее явной. После внесения поправок на пол, возраст пациентов, исходные показатели САД и MMSE у пациентов в тертиле 1 с наиболее выраженным снижением ДАД (среднее снижение ДАД 23 ± 6 мм рт. ст.) абсолютное изменение балла по MMSE составило $0,87 \pm 0,02$ и было достоверно более выражено по сравнению с тертилем 3 (среднее снижение ДАД 3 ± 5 мм рт. ст., изменение балла по MMSE $0,70 \pm 0,02$; $p < 0,0001$ по сравнению с тертилем 1). Однако не было выявлено статистически достоверной разницы между тертилем 1 и тертилем 2 (изменение балла по MMSE $0,87 \pm 0,02$ и $0,83 \pm 0,02$; $p = 0,12$).

На базе полученных в исследовании OSCAR данных была предпринята попытка определить факторы, которые могут быть предикторами ухудшения когнитивных функций пациента с АГ. Обнаружено, что пожилой и старческий возраст, высокое исходное САД, низкое исходное состояние когнитивных функций являются маркерами

прогрессирования когнитивных нарушений и потенциально развития деменции в достаточно близкие сроки. Безусловно, оптимистичным для клинической практики является то, что степень снижения САД (особенно его нормализация) – положительный предиктор. Другими словами, лечение АГ может как минимум затормозить ухудшение когнитивных функций и наступление деменции и даже при нормализации САД и поддержании его на целевом уровне привести к улучшению памяти, мышления, внимания пациентов. Не выявлено прогностической значимости таких параметров, как исходный уровень диастолического АД, степень его снижения, пол, наличие сахарного диабета, гиперхолестеринемия.

Безопасность и переносимость терапии, основанной на эпросартане

Всего зарегистрировано 852 побочных эффекта у 641 пациента. Большинство этих реакций ($n = 651$; 84,5%) не имели последствий. Самыми частыми зарегистрированными побочными эффектами были головокружения (107 эпизодов у 106 пациентов) и головная боль (70 эпизодов у 67 пациентов).

OSCAR – крупнейший и единственный в настоящее время источник данных о взаимосвязи между антигипертензивной терапией и когнитивным статусом. Терапия, основанная на эпросартане, в течение 6 мес вызвала улучшение когнитивных функций (увеличение балла по MMSE). Количество баллов по MMSE увеличилось в целом у всей популяции больных, наблюдавшихся в исследовании OSCAR, независимо от возраста, пола и когнитивного статуса на момент начала исследования. Наиболее выраженное улучшение по MMSE (улучшение когнитивных функций) зафиксировано у пожилых пациентов с изначально низким баллом по MMSE (менее 24). Улучшение показателей по шкале MMSE было связано со степенью снижения АД, особенно САД, независимо от таких параметров, как возраст, когнитивный статус и показатели АД на момент начала исследования. Таким образом, данные OSCAR свидетельствуют о положительном влиянии контроля АД на когнитивную функцию. Данная точка зрения также согласуется с выявленной зависимостью между снижением АД и результатами оценки по MMSE в недавно проведенном метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, который показал, что разность средних показателей снижения АД ($-4,8 / -2,6$ мм рт. ст.) ассоциировалась с лучшими показателями по MMSE ($+0,19$) [11]. Эффект повторного тестирования не является правдоподобным объяснением полученных в исследовании OSCAR результатов, учитывая, что интервал между тестированиями по MMSE составил 6 мес.

В исследовании OSCAR снижение когнитивной функции было связано с изменениями САД, а не ДАД, что позволяет предположить наличие влияния изменения пульсового давления на когнитивную функцию. Действительно, как было выявлено ранее, увеличение ригидности артерий ассоциировалось со снижением когнитивной функции у пожилых [12, 13]. Это подчеркивает, что сосудистые изменения, возможно, играют большую роль в патогенезе когнитивных нарушений. Блокада ангиотензина II на уровне рецепторов 1-го типа, возможно, способна смягчать проявления патологического ремоделирования сосудов [14]. Кроме того, существуют доказательства того, что ренин-ангиотензиновая система участвует в подавлении выброса ацетилхолина в головном мозге, активации оксидативного стресса или катаболизме улучшающих когнитивную функцию нейропептидов, следовательно, имеется много механизмов, посредством которых терапия, основанная на БРА, может влиять на психическую деятельность вне зависимости от эффекта на АД. Показано, что блокада рецепторов к ангиотензину II 1-го типа противодействует множественным процессам, связанным с ишемией мозга у спонтанно гипертензивных крыс [23–25], и что БРА в дозах, не влияющих на сис-

темное АД, снижают риск инсульта у гипертензивных крыс [26, 27]. В исследовании PROGRESS, в котором изучали антигипертензивную терапию, блокирующую ангиотензин II [28], сообщалось о протективном эффекте в отношении снижения когнитивной функции и прогрессирования поражения белого вещества у пациентов с ранее перенесенным инсультом. Безусловно, гипотеза об особенностях воздействия БРА на когнитивную функцию должна быть изучена в дальнейших рандомизированных контролируемых исследованиях, что позволит определить их место в терапии, направленной на профилактику деменции.

В заключение следует отметить, что использование эпросартана в качестве единственного или основного препарата для снижения АД вызывало увеличение балла по шкале MMSE (улучшение когнитивных функций) у пациентов с АГ. Широкое использование эпросартана в монотерапии или в составе комбинированной терапии может отсрочить, предотвратить снижение когнитивной функции и даже улучшить их у пациентов с повышенным АД.

Литература

1. Лурия АР. Основы нейропсихологии. М.: МГУ, 1973.

2. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010.

3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 6 (Прил. 2): 3–32.

4. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebocontrolled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.

5. Lilbell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.

6. Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75.

7. MOSES.

8. Hanon O, Berrou J-P, Negre-Pages L et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function and Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *J Hypertens* 2008; 26: 1642–50.

9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.

10. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Am Geriatr Soc* 1992; 40: 922–35.

11. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24: 1907–14.

12. Scuteri A, Tesouro M, Appolloni S et al. Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual. *J Hypertens* 2007; 25: 1035–40.

13. Hanon O, Haulon S, Lenoir H et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke* 2005; 36: 2193–7.

14. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653–9.

15. Keboe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2007; 6: 373–8.

16. Wright JW, Harding JW. The brain angiotensin system and extracellular matrix molecules in neural plasticity, learning, and memory. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 263–93.

17. Tsukuda K, Mogi M, Li JM et al. Amelioration of cognitive impairment in the type-2 diabetic mouse by the angiotensin II type-1 receptor blocker candesartan. *Hypertension* 2007; 50: 1099–105.

18. Braszko JJ. Involvement of D1 dopamine receptors in the cognitive effects of angiotensin IV and des-Phe6 angiotensin IV. *Peptides* 2004; 25: 1195–203.

19. Mogi M, Li JM, Iwanami J et al. Angiotensin II type-2 receptor stimulation prevents neural damage by transcriptional activation of methyl methanesulfonate sensitive 2. *Hypertension* 2006; 48: 141–8.

20. Li J, Culman J, Hortnagl H et al. Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury. *FASEB J* 2005; 19: 617–9.

21. Oblstein EH, Brooks DP, Feuerstein GZ, Ruffolo RR Jr. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997; 55: 244–51.

22. Guimaraes S, Pinheiro H, Tavares P et al. Differential effects of eprosartan and losartan at prejunctional angiotensin II receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2001; 363: 509–14.

23. Hamai M, Iwai M, Ide A et al. Comparison of inhibitory action of candesartan and enalapril on brain ischemia through inhibition of oxidative stress. *Neuropharmacology* 2006; 51: 822–8.

24. Ando H, Jezova M, Zhou J, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 receptor blockade decreases brain artery inflammation in a stress-prone rat strain. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1018: 345–50.

25. Lou M, Blume A, Zhao Y et al. Sustained blockade of brain AT1 receptors before and after focal cerebral ischemia alleviates neurologic deficits and reduces neuronal injury, apoptosis, and inflammatory responses in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 536–47.

26. Stier CT Jr, Adler LA, Levine S, Chander PN. Stroke prevention by losartan in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl* 1993; 11: S37–44.

27. Fornes P, Richer C, Vacher E et al. Losartan's protective effects in stroke-prone spontaneously hypertensive rats persist durably after treatment withdrawal. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 305–13.

28. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O et al., for the PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging substudy. *Circulation* 2005; 112: 1644–50.