

О.Д. ОСТРОУМОВА<sup>1,2</sup>, А.И. КОЧЕТКОВ<sup>1</sup>, Т.М. ОСТРОУМОВА<sup>2</sup>, Е.Е. ПАВЛЕЕВА<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

# ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II:

## ФОКУС НА КАНДЕСАРТАН

Статья посвящена роли антигипертензивных препаратов в церебротекции, их значению в снижении риска развития инсульта и когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В статье приведены определение, классификация и патогенетические механизмы нарушения когнитивных функций при повышенном артериальном давлении (АД). Представлена эпидемиологическая характеристика распространенности инсульта и когнитивных расстройств при АГ. Рассмотрено влияние повышенного АД как фактора, увеличивающего риск развития цереброваскулярных осложнений. Особое внимание уделено проблеме резкого подъема АД в ранние утренние часы, характерной для больных АГ. Обсуждается клиническое значение избыточного утреннего подъема АД. Подчеркиваются трудности и важность коррекции утренних подъемов артериального давления как одной из задач антигипертензивной терапии. Приведены данные об отличительных особенностях фармакокинетики и фармакодинамики кандесартана – блокатора рецепторов ангиотензина II со сверхдлительным периодом действия. С точки зрения доказательной медицины показана клиническая эффективность кандесартана в лечении АГ и снижении риска цереброваскулярных осложнений, прежде всего инсульта и когнитивных нарушений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, инсульт, когнитивные расстройства, утренний подъем артериального давления, кандесартан.

O.D. OSTROUMOVA<sup>1,2</sup>, A.I. KOCHETKOV<sup>1</sup>, T.M. OSTROUMOVA<sup>2</sup>, E.E. PAVLEEVA<sup>1</sup><sup>1</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

### CEREBROPROTECTIVE EFFECTS OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS: CANDESARTAN FOCUS

The article is devoted to the role of antihypertensive drugs in cerebroprotection, importance of such drugs in reducing the risk of stroke and cognitive disorders in patients with arterial hypertension (AH). The article provides the definition, classification and pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in elevated blood pressure (BP). It also presents epidemiological characteristics of the incidence of stroke and cognitive disorders in hypertension. The influence of elevated blood pressure as a factor increasing the risk of cerebrovascular complications is considered. Particular attention is paid to the issue of a sharp rise in BP in the early morning hours, which is typical for patients with AH. The clinical significance of excessive early morning hypertension is discussed. The authors emphasize the difficulties and importance of correcting the morning rises in blood pressure as one of the objectives of antihypertensive therapy. The article presents data on the distinctive features of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan, an angiotensin II receptor blocker with an extremely long-term action. The clinical efficacy of candesartan in the treatment of AH and the risk of cerebrovascular complications, especially stroke and cognitive impairment, has been demonstrated from the point of view of evidence-based medicine.

**Keywords:** Arterial hypertension, stroke, cognitive impairment, morning rise in blood pressure, candesartan.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются во всем мире одной из ведущих причин инвалидизации и смертности [1–3]. Распространенность инсульта, сосудистой деменции и когнитивных нарушений, а также депрессии существенно возросла в последние десятилетия и, по прогнозам, в дальнейшем будет только увеличиваться [3]. Всемирная организация здравоохранения и Всемирная федерация инсульта констатируют [4], что в настоящее время возникновение новых случаев инсульта представляет собой глобальную эпидемию, угрожающую жизни и здоровью

населения всей планеты. Рост числа цереброваскулярных заболеваний, и в частности инсульта, привел к выдвиганию их на второе место среди причин смертности и на первое – среди причин инвалидизации населения [4].

К сожалению, показатель заболеваемости от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличился за последние 10 лет более чем на 30% [5]. Данная проблема, помимо медицинского аспекта, имеет еще и социальное значение. Так, стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарное

лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет в нашей стране 127 тыс. руб. в год, т. е. общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета 499 тыс. случаев в год) составляет 63,4 млрд руб. [5]. Непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта страны из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, составляют в России около 304 млрд руб. в год [5].

**Распространенность инсульта, сосудистой деменции и когнитивных нарушений, а также депрессии существенно возросла в последние десятилетия и, по прогнозам, в дальнейшем будет только увеличиваться**

Согласно современной концепции ангионеврологии, инсульт является исходом различных по своему характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови [6]. Инсульты делят на типы и подтипы. Так, геморрагические инсульты встречаются в 20% случаев, в т. ч. внутримозговое кровоизлияние – в 15%, субарахноидальное кровоизлияние – в 5%, а ишемический инсульт – в 20% [6]. Основные подтипы ишемических инсультов уточненного генеза (по данным НИИ неврологии РАМН) встречаются со следующей частотой: атеротромботические – 34%, кардиоэмболические – 22%, гемодинамические – 15%, лакунарные – 22%, гемореологическая микроокклюзия – 7% [6]. При этом атеротромботические инсульты обусловлены в 21% случаев тромбозом экстра- и/или интракраниальных сосудов, а в 13% – артерио-артериальными эмболиями, в основном из «нестабильных» атеросклеротических бляшек внутренних сонных артерий. Кроме того, стенозы этих артерий являются одной из частых причин гемодинамического инсульта [6]. Согласно данным Европейского общества по артериальной гипертонии (АГ) [4] и рекомендациям Российского медицинского общества по АГ [5], повышенное артериальное давление (АД) является главным фактором риска (ФР) развития инсульта, так же как и инфаркта миокарда и других фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), и контроль АД доказанно снижает этот риск и рассматривается как высокоэффективный метод первичной и вторичной их профилактики. При должном контроле АД с помощью антигипертензивных препаратов (АГП) частота возникновения инсульта как осложнения АГ уменьшается на 35–40%, инфаркта миокарда – на 20–25%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 50% [7–10]. Более того, снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. ассоциируется с уменьшением риска инсульта на 41%, ишемической болезни сердца (ИБС) – на 22%, а также ведет к понижению смертности от кардиометаболических причин у мужчин и женщин на 46 и 41% соответственно [11]. У людей среднего возраста снижение среднего САД даже на 2 мм рт. ст. может сопровождаться значительным снижением смертности от инсульта (на 10%), от ИБС и других ССО (на 7%) [12].

Однако если роль снижения АД в уменьшении риска развития инсульта не вызывает сомнений, то для уточнения церебропротективных свойств различных классов АГП требуется проведение дальнейших исследований [13].

В настоящее время одним из основных классов АГП, к которому привлечено особое внимание как к «перспективному» в плане профилактики инсультов, является класс блокаторов рецепторов ангиотензина II первого типа (БРА).

БРА в ряде метаанализов были статистически значимо лучше как «старых» классов АГП (диуретиков [Д] и бета-блокаторов [ББ]), так и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в плане профилактики цереброваскулярных событий, при том что снижение АД было примерно одинаковым на разных схемах лечения [14, 15]. Это означает, что БРА имеют дополнительные механизмы, которые позволяют им снижать риск инсульта.

Помимо инсульта, АГ в настоящее время считается главным ФР развития когнитивных нарушений и сосудистой деменции. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ сказано, что «в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины АД с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия (АГТ) может отсрочить ее появление» [13].

Когнитивные (синонимы: 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 [16].

**Показатель заболеваемости от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличился за последние 10 лет более чем на 30%**

Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases – DSM-V), к когнитивным расстройствам относится снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [17]:

- Восприятие (гнозис) – способность воспринимать и распознавать информацию, поступающую от органов чувств.
- Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию.
- Психомоторная функция (праксис) – способность составлять, сохранять и выполнять двигательные программы.
- Речь – способность к вербальной коммуникации, включая понимание обращенной речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо.

■ Внимание – способность своевременно реагировать на поступающие от органов чувств сигналы, концентрироваться и сохранять в течение необходимого времени умственную работоспособность, разделять информационные потоки.

■ Управляющие функции – способность к планированию и контролю познавательной деятельности и поведения, включая выбор цели (целеполагание), построение программы (программирование), переход с одного этапа программы на другой (переключаемость, интеллектуальная гибкость) и сопоставление полученного результата с целью (контроль).

■ Социальный интеллект – способность к пониманию эмоций и логики других людей.

Важно не только установить когнитивное снижение и провести его качественный анализ, но и количественно оценить выраженность имеющихся расстройств [18].

Согласно классификации академика Н.Н. Яхно (2005), выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства [16]. 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, в т. ч. на 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 сложных и непривычных для пациента ситуациях [16].

**Согласно современной концепции ангионеврологии, инсульт является исходом различных по своему характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови**

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 относится и деменция, в т. ч. сосудистая [16].

Важно подчеркнуть, что когнитивные расстройства – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через 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 [19, 20].

Сосудистую деменцию, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривают как осложнение АГ [13]. Согласно 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 месяцев [21]. Принципиальным отличием от легких и умеренных когнитивных расстройств является наличие инвалидизации – невозможность сохранять профессиональную деятельность или социальную, в т. ч. бытовую, дезадаптацию [21]. Особенно высока распространенность деменции в старших возрастных группах. По данным популяционных исследований, частота деменции среди лиц пожилого возраста колеблется от 5 до 20% [22].

При АГ ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности играет поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен корково-подкоркового разобщения) [23–25]. Хроническая неконтролируемая АГ приводит к вторичным изменениям сосудистой стенки, липогиалинозу, который развивается преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла. Развивающийся вследствие этого артериолосклероз обуславливает изменение физиологической реактивности сосудов. В таких условиях снижение АД в результате, например, циркадных его изменений приводит к возникновению гипоперфузии в зонах терминального кровообращения, к которым относятся указанные выше глубинные церебральные структуры [23–25].

Острые ишемические эпизоды в бассейне глубоких пенетрирующих (перфорантных) артерий способствуют возникновению небольших по диаметру лакунарных инфарктов в глубинных отделах головного мозга [26, 27]. При неблагоприятном течении АГ или при неадекватном ее лечении (слишком сильное и/или слишком быстрое снижение АД) повторные острые эпизоды приводят к возникновению т.н. лакунарного состояния, которое является одним из вариантов мультиинфарктной сосудистой деменции [26, 27]. Помимо повторных острых нарушений, предполагается и наличие хронической ишемии в зонах терминального кровообращения. Маркером последней является разрежение перивентрикулярного или субкортикального белого вещества – лейкоареозис, который патоморфологически представляет собой зону демиелинизации, глиоз и расширение периваскулярных пространств [23–25].

Ведущую роль в формировании когнитивных нарушений при сосудистой мозговой недостаточности, в т. ч. при АГ, играет разобщение лобных долей и подкорковых образований, следствием чего служит вторичная дисфункция лобных долей головного мозга [28]. 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 [29–31].

В исследованиях была продемонстрирована роль АГ как одного из ведущих ФР развития когнитивных нару-

шений и сосудистой деменции. Так, в the Göteborg Study, период наблюдения в котором составлял 15 лет, было выявлено, что наличие повышенного АД в возрасте 70 лет достоверно влияло на факт возникновения деменции в возрасте 79–85 лет [32]. В исследовании Honolulu Asia Aging Study, в котором приняли участие более 3 700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между уровнем САД в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств и деменции в более старшем возрасте [33]. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития когнитивных расстройств на 7–16% [33]. При обследовании более тысячи человек старческого возраста (75 лет и старше) установлено, что повышенное диастолическое АД (ДАД) также представляет ФР развития когнитивных нарушений независимо от пола пациентов [34]. Во Фрамингемском исследовании [35] в течение 12–15 лет наблюдали 1695 пожилых больных АГ (в возрасте от 55 до 88 лет). В результате наблюдения была обнаружена статистически значимая отрицательная обратная связь между уровнем САД, ДАД, длительностью АГ, с одной стороны, и показателями слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов – с другой [35]. 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, ЦВЗ и статуса курения [36].

Следовательно, наличие ассоциированности между АГ и деменцией (когнитивными нарушениями) 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, противодementные препараты) [16].

**При должном контроле АД с помощью антигипертензивных препаратов частота возникновения инсульта как осложнения АГ уменьшается на 35–40%, инфаркта миокарда – на 20–25%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 50%**

В настоящее время лишь антигипертензивная терапия (АГТ) доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, хотя и не во всех подгруппах больных [37–39].

В 2013 г. был опубликован важный метаанализ по влиянию АГТ на когнитивные функции [40]. В данный метаанализ включено 19 рандомизированных двойных слепых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 18515 больных, средний возраст 64 ±

13 лет. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 месяцев (медиана – 6 месяцев). По данным метаанализа, АГТ обуславливала статистически значимое, 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 статистически значимых различий в снижении как САД ( $-20,3 \pm 6,5$  и  $-14,7 \pm 6,2$  мм рт. ст. соответственно,  $p = 0,22$ ), так и ДАД ( $-7,3 \pm 10$  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 [40].

Вторая часть цитируемого метаанализа, включавшая 17 исследований (13 734 пациента), была посвящена сравнению влияния 5 основных классов АГП – Д, ББ, антагонистов кальция (АК), иАПФ и БРА на когнитивные функции с плацебо и между собой [40]. Оказалось, что только БРА статистически значимо улучшают когнитивные функции по сравнению с плацебо ( $p = 0,02$ ), тогда как у других 4 классов АГП статистически значимых по сравнению с плацебо эффектов на когнитивные функции не обнаружено. Кроме того, БРА оказались статистически значимо лучше по влиянию на когнитивные функции по сравнению с Д ( $p = 0,04$ ), ББ ( $p = 0,01$ ) 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-ББ, АК-Д, иАПФ-ББ, иАПФ-Д, ББ-Д) статистически значимых различий не отмечено [40].

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% женщин, АГ диагностирована у 68,6% пациентов), а период наблюдения составлял 1438836,8 пациенто-лет [41]. 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% – ББ, 24,2% – иАПФ, 22,9% – БРА, также 22,9% – Д. За период наблюдения деменция диагностирована у 11075 пациентов, т. е. частота развития деменции в целом по группе наблюдения составила 7,9% (77,0 случая на 10000 пациенто-лет). Самая низкая частота деменции выявлена в группе БРА – 55,4 (52,9–57,9) на 10000 пациенто-лет. В группе АК она составила 75,4 (73,2–77,7), в группе Д – 79,6 (76,6–82,7), в группе ББ – 76,2 (73,8–78,8), а самая высокая частота выявлена в группе иАПФ – 86,8 (83,6–89,8) на 10000 пациенто-лет. Статистически значимое снижение риска деменции отмечено в 3 группах – БРА, АК и Д. Снижение риска деменции на фоне лечения БРА было самым значительным: относительный риск деменции составил 0,59 (95% доверитель-

ный интервал [ДИ] 0,56–0,62). На фоне терапии АК и Д риск деменции также был статистически значимо ниже и составлял 0,81 (95% ДИ 0,77–0,84) и 0,87 (95% ДИ 0,83–0,91) соответственно. В группах ББ и иАПФ статистически значимого снижения риска деменции не отмечено: 1,00 (995% ДИ 0,95–1,04) и 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, ИБС, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, ХСН, хронической болезни почек и депрессии [41].

При этом на фоне лечения БРА отмечен статистически значимо более низкий риск как сосудистой деменции (0,61 [95% ДИ 0,54–0,68]), так и болезни Альцгеймера (0,56 [95% ДИ 0,48–0,65]), сходные результаты получены на фоне терапии АК (0,80 [95% ДИ 0,72–0,88] и 0,76 [95% ДИ 0,68–0,86] соответственно). В группе Д выявлена только статистически значимо более низкая частота деменции альцгеймеровского типа (0,78 [95% ДИ 0,68–0,90]), но не сосудистой (0,91 [95% ДИ 0,82–1,02]), а в группах ББ и иАПФ статистически значимых изменений не зафиксировано [41].

При сравнении риска развития деменции на фоне лечения БРА против любых других АГП (АК, Д, ББ, иАПФ) у пациентов, принимающих БРА, обнаружен статистически значимо более низкий риск деменции – 0,54 (95% ДИ 0,51–0,59), в т. ч. сосудистой – 0,63 (95% ДИ 0,54–0,73) и деменции альцгеймеровского типа – 0,53 (95% ДИ 0,43–0,64).

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, относительный риск деменции составил 0,62 (95% ДИ 0,57–0,66) и 0,34 (95% ДИ 0,30–0,39) соответственно. Отмечены статистически значимые различия между частотой деменции в подгруппах больных, не принимающих БРА (принимающих любые другие АГП), принимающих БРА менее 4 лет и более 4 лет ( $p < 0,05$ ). Те же самые закономерности обнаружены и при анализе риска развития сосудистой деменции и деменции альцгеймеровского типа [41].

Представляет особый интерес публикация I. Najjar и соавт. [42]. Авторы, используя базу данных Национального 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) с АГ в возрасте 39–107 лет (средний возраст на момент смерти 81 год). Их разделили на 3 группы: принимавших при жизни БРА, принимавших другие АГП и непринимавших АГП. Анализировали наличие нейритических бляшек (участки отложений в межклеточном пространстве головного мозга амилоида), состояние нейрофибриллярных 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 [42].

В настоящее время необходима разработка эффективных стратегий профилактики ЦВЗ, которая, в свою очередь, требует более глубокого изучения и понимания факторов риска (ФР) развития указанных состояний. Здесь важно указать, что, согласно данным исследований, сильным независимым предиктором развития инсульта в целом, а также ССО и внезапной сердечной смерти в частности является повышение АД в ранние утренние часы [43–54].

### ***Помимо инсульта, АГ в настоящее время считается главным ФР развития когнитивных нарушений и сосудистой деменции***

Известно, что у здоровых лиц ночью в процессе сна происходит снижение, а утром в результате физической активизации – повышение АД. АД достигает минимума около 3:00 ночи, плавно нарастает до 5:00 утра и начинает резко увеличиваться примерно за час до пробуждения [55]. У здоровых людей в период с 6:00 до 12:00 отмечается значительный подъем АД, повышение сосудистого тонуса, которые совпадают с нейрогуморальными изменениями: в это время наблюдается единственный период в течение суток, когда определяется повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности [56]. Это происходит потому, что в утренние часы отмечается физиологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем [55]. У здоровых лиц при бытовых нагрузках утреннее АД, как правило, не превышает более чем на 15–20% ночной уровень и практически не отличается от такового в дневные часы. У больных с АГ утреннее повышение АД может быть значительно большим как по величине, так и по продолжительности [43, 57].

Ранние утренние часы ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений, а также внезапной смерти. Между 6:00 и 12:00, по сравнению с другим временем суток, на 49% повышается относительный риск инсульта, на 40% – относительный риск инфаркта миокарда, на 29% – риск внезапной сердечной смерти [44]. На утренние часы, сопровождающиеся подъемом АД, приходится каждый 8-й инсульт, каждый 11-й инфаркт миокарда и каждая 15-я внезапная смерть [44]. Именно с избыточным утренним повышением АД во многом связывают более чем трехкратный риск возникновения инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца и внезапной смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в первые часы после пробуждения и подъема с постели [45, 46].

Данные Фрамингемского эпидемиологического исследования показали, что время максимального риска внезапной смерти приходится на утренние часы (с 7:00 до 9:00), минимального риска – на период с 9 до 13 ч. Риск внезапной смерти в утренние часы в среднем на 70% выше по сравнению с оставшимся периодом суток [47].

Выявлено также, что пик развития инсультов, как ишемических, включая транзиторные ишемические атаки, так и геморрагических, приходится на утро (между 6:00 и 12:00) [48]. Эти данные получены по результатам мета-анализа, включавшего 31 исследование и охватывающего в общей сложности 11 816 случаев инсультов [48]. Утренние подъемы АД даже на 10 мм рт. ст. выше нормального суточного уровня увеличивают риск инсульта на 22% [49].

К. Kario и соавт. [50] при длительном наблюдении за больными АГ выявили положительную корреляционную связь между частотой инсультов и величиной утреннего подъема (ВУП) АД, при этом степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного АД и ряда других показателей. По мнению авторов, этот показатель является независимым и прогностически значимым фактором в развитии мозговых осложнений [50].

Японские ученые в течение 41 месяца наблюдали за 519 пациентами с АГ после проведения 24-часового суточного мониторирования АД (СМАД). Средний возраст обследованных составил 72 года. ВУП АД рассчитывалась как «среднее САД в первые 2 ч после пробуждения минус среднее САД за час, в который регистрировался минимальный уровень АД». В группу лиц с избыточным утренним подъемом АД вошли 53 больных с максимальными значениями ВУП АД (более 55 мм рт. ст.). Авторы обнаружили, что распространенность множественных «немых» инфарктов головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии составила 57% в группе лиц с избыточным утренним подъемом АД и 33% в группе без избыточного утреннего подъема АД (различия статистически значимы,  $p < 0,001$ ). Частота инсульта за период наблюдения составила, соответственно, 19 и 7,2% (различия статистически значимы,  $p = 0,004$ ). При этом различия оставались статистически значимыми после поправки на возраст и уровень САД за 24 ч. Выраженное ночное снижение АД (снижение ночного САД на 20% и более от дневного уровня) не ассоциировалось с риском инсульта после поправки на наличие избыточного утреннего подъема АД. Следовательно, по мнению авторов, избыточное снижение АД ночью менее опасно, чем его избыточный подъем в утренние часы. Среди лиц с наиболее выраженным ночным падением уровня АД 60% инсультов происходило утром, 30% – ночью. Среди всех остальных участников 46% инсультов регистрировалось в утренние часы, 7,75% – по ночам. Кроме того, отмечалась слабовыраженная связь величины АД до подъема с постели (САД за час до подъема минус утреннее САД) с риском инсульта, впрочем, не достигавшая статистической значимости [50].

На основании этого и других исследований высказывается предположение, что одним из факторов, вызывающих развитие инсульта, является избыточное повышение

САД в утренние часы [50–52]. Такое повышение АД может создавать дополнительное напряжение на сосудистую стенку, вызывая повреждение атеросклеротической бляшки. Известно, что избыточная активность симпатической нервной системы может способствовать развитию сосудистого спазма. Кроме того, эти изменения сопровождаются гиперактивностью тромбоцитов, повышением вязкости крови, усилением коагуляции и снижением фибринолитических свойств крови [51, 52].

При этом, даже если офисное АД нормальное, в ранние утренние часы АД часто бывает повышенным. Представляют интерес результаты двух исследований: анализ АД методом мониторирования АД в домашних условиях (исследование АСАМРА) в Испании у 290 больных с АГ, получающих АГТ, и исследование утренней гипертонии J-MORE (Jichi Morning-Hypertension Research) у 1027 больных с АГ, также находящихся на АГТ [53, 54]. Оба исследования продемонстрировали, что у 60% больных с АГ, у которых лечение представляется достаточно эффективным, в утренние часы АД остается повышенным.

Высказывается предположение, что эффективный контроль ВУП АД с помощью АГП, вероятно, сможет улучшить прогноз больных АГ за счет снижения частоты развития осложнений, прежде всего инсультов [50]. По мнению N. Kaplan [43], использование показателя величины ВУП АД с целью контроля эффективности АГТ может позволить значительно снизить риск кардио- и цереброваскулярных осложнений.

К сожалению, следует отметить, что в утренние часы медикаментозный контроль повышенного АД у большинства пациентов осуществляется неэффективно и остается вне зоны активного воздействия АГТ и контроля врача.

**При АГ ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности 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)**

Таким образом, с точки зрения клинической практики и выбора АГП с оптимальными церебропротективными свойствами преимуществами обладают представители класса БРА. Вместе с тем наиболее выраженное снижение риска развития когнитивных нарушений и инсульта будет иметь место на фоне применения лишь тех из них, которые обладают мощным антигипертензивным эффектом по меньшей мере в течение суток, поскольку это обязательное условие, необходимое для контроля повышенного АД в ранние утренние часы, т. к. последнее, как подчеркнуто выше, является сильным достоверным предиктором возникновения инсульта. На сегодняшний день по крайней мере один препарат из класса БРА удовлетворяет таким требованиям, и им является кандесартан – уникальный сартан со сверхдлительным механизмом действия, что доказано в многочисленных исследованиях

его эффективности. Ниже нам хотелось бы представить эти данные.

Отличительной особенностью кандесартана является тот факт, что он очень прочно, необратимо связывается с рецепторами ангиотензина II первого типа (АТ1-рецепторами), показатели диссоциации ( $t_{1/2}$ ) с человеческими АТ1-рецепторами у кандесартана очень высоки и намного превосходят таковые значения у ряда других БРА и их активных метаболитов [58–61]. Эта особенность обеспечивает кандесартану сильный и пролонгированный антигипертензивный ответ, что выделяет его среди БРА. Так, в частности, в экспериментальных исследованиях показано, что среди необратимых БРА сродство (аффинность) к АТ1-рецепторам убывает в следующем порядке: кандесартан > EXP3174 (активный метаболит лозартана) > валсартан > ирбесартан >> лозартан [59]. У кандесартана выявлена минимальная скорость диссоциации комплекса «рецептор + антагонист (кандесартан > олмесартан > телмисартан = EXP3174 > валсартан > ирбесартан >> лозартан)» [21]. Прочная связь кандесартана с рецептором, по-видимому, опосредуется большим числом связей между лигандом и АТ1-рецептором. Так, у кандесартана описано 4 сайта связывания, у валсартана – 3 сайта и у лозартана – только 2 [61]. Указанные фармакокинетические особенности кандесартана обуславливают его сверхдлительность действия (до 36 часов), что является важной клинической характеристикой [62].

**Наличие повышенного АД в возрасте 70 лет достоверно влияло на факт возникновения деменции в возрасте 79–85 лет**

Антигипертензивная эффективность кандесартана оценена в 14 плацебо-контролируемых исследованиях, продолжительность которых составляла от 4 до 12 недель [63, 64]. Суточные дозы препарата в этих работах находились в пределах от 2 до 32 мг, а исходный уровень диастолического ДАД – от 95 до 114 мм рт. ст.; в большинстве этих исследований кандесартан назначали в виде монотерапии, в общей сложности в этих плацебо-контролируемых исследованиях приняли участие 2350 больных АГ, рандомизированных в группу приема одной из указанных доз кандесартана, и 1027 – в группу плацебо. За исключением одного наблюдения (у больных с сахарным диабетом), все исследования продемонстрировали значительный дозозависимый антигипертензивный эффект кандесартана. Эффект гипотензии первой дозы не зарегистрирован. Антигипертензивный эффект кандесартана наблюдался уже в течение первых 2 недель от начала лечения, а в полном объеме его реализация наступала через 4 недели. Выраженность снижения АД была аналогична у мужчин и женщин, а также у больных старше и моложе 65 лет. Кандесартан демонстрировал эффективность в снижении АД независимо от расы и этнической принадлежности [63, 64].

Имеются исследования, где антигипертензивную эффективность кандесартана сравнивали с таковой у

представителей прочих классов АГП. Так, в сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании проводили оценку эффективности и переносимости терапии кандесартаном в дозах 8–16 мг и амлодипином в дозах 5–10 мг у 540 пациентов с АГ 1–2-й степени, период наблюдения составил 12 недель [65]. Препараты показали сопоставимую эффективность, однако в группе амлодипина отмечалось статистически значимо большее количество побочных эффектов, в связи с чем большему количеству пациентов потребовалась отмена препарата (6%) по сравнению с пациентами на терапии кандесартаном (1%) [65]. Еще в одном исследовании сравнивали гипотензивный эффект кандесартана в дозе 8–16 мг/сут, иАПФ эналаприла в дозе 10–20 мг/сут и диуретика гидрохлоротиазида в дозе 12,5–25 мг/сут у 429 пациентов с АГ 1–2-й степени. Период наблюдения составлял также 12 недель [66]. Кандесартан превзошел препараты сравнения в плане снижения как САД, так и ДАД.

В 2011 г. опубликованы результаты метаанализа, в котором оценивали антигипертензивную эффективность кандесартана и лозартана по данным ряда исследований [67]. В этот метаанализ были включены 12 рандомизированных клинических исследований с участием 3644 пациентов. При сравнении эффективности кандесартана и лозартана в снижении САД и ДАД в конце периода наблюдения кандесартан превосходил лозартан в среднем на 2,97 мм рт. ст. (95% ДИ – 4,18–1,77;  $p < 0,001$ ) и 1,76 мм рт. ст. (95% ДИ – 2,57–0,96;  $p < 0,001$ ) соответственно. Частота положительного ответа на лечение и достижение эффективного контроля при терапии кандесартаном была больше в сравнении с лозартаном: коэффициент относительного риска – 1,12 (95% ДИ 1,06–1,18;  $p < 0,01$ ) и 1,26 (95% ДИ 1,06–1,80;  $p = 0,008$ ) соответственно. Общая частота побочных эффектов для обоих препаратов не различалась. Однако частота серьезных нежелательных явлений при лечении кандесартаном была ниже, чем при терапии лозартаном: коэффициент относительного риска – 0,48 (95% ДИ 0,25–0,92;  $p = 0,03$ ). Авторы сделали вывод о том, что кандесартан превосходит лозартан в снижении АД, кроме того, кандесартан вызывает меньше серьезных побочных эффектов, чем лозартан.

Преимущество кандесартана над другими АГП в снижении утреннего АД выявлено в ряде работ [62, 68, 69]. Так, в исследовании Y. Lacourciere и соавт. [62] приняли участие 268 больных с АГ (ДАД в положении сидя 95–110 мм рт. ст., среднее ДАД в период бодрствования по данным СМАД > 85 мм рт. ст.). После 4-недельного периода плацебо пациенты были рандомизированы на прием 8 мг кандесартана, 50 мг лозартана или плацебо, еще через 4 недели дозу АГП удваивали у всех больных. СМАД проводили в течение 36 часов после приема препаратов. Через 2 часа после приема АГП уровень САД снизился на 9 мм рт. ст. в группе лозартана и на 13 мм рт. ст. в группе кандесартана. Через 36 часов после приема исследуемых препаратов уровень САД снизился на 2 и 12 мм рт. ст. соответственно. В результате

проведенного исследования обнаружено, что на фоне лечения 8 мг кандесартана уровень САД (среднедневного, средненочного, среднесуточного и за период 0–36 часов) был статистически значимо ( $p = 0,004$ ) ниже, чем при приеме 50 мг лозартана. Сходные результаты выявлены и после удвоения доз: на фоне лечения 16 мг кандесартана уровень среднедневного, средненочного, среднесуточного САД и САД за период 0–36 часов оказался статистически значимо ниже, чем на фоне терапии 100 мг лозартана [62].

Проспективное рандомизированное открытое исследование DOHSAM (Domestic Observation of Heart rate and Systemic Arterial blood pressure in the Morning) [68] было проведено с целью оценки влияния кандесартана на уровень АД ранним утром у лиц с АГ, оно состояло из 2 протоколов. В первый протокол были отобраны пациенты с уровнем утреннего АД более чем 135/85 мм рт. ст., которые ранее либо не принимали никаких АГП, либо получали кандесартан. Они были разделены на две группы – больным в первой из них назначали амлодипин 2,5 мг в день (группа амлодипина,  $n = 22$ ), во второй – кандесартан 4 мг/сут (группа кандесартана,  $n = 36$ ). Второй протокол: пациентам с утренним подъемом АД, которые ранее принимали другие БРА ( $n = 50$ ), а именно валсартан в дозе 80 мг/сут, лозартан в дозе 50 мг/сут, телмисартан в дозе 40 мг/сут и олмесартан в дозе 20 мг/сут, меняли схему лечения на кандесартан в дозе 8 мг/сут. Было обнаружено, что уровень утреннего АД статистически значимо снизился в группе кандесартана по сравнению с группой амлодипина через 9 и 12 месяцев наблюдения. Переход от других БРА (за исключением олмесартана) к кандесартану позволил добиться статистически значимого снижения утреннего САД и ДАД через 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения [68].

***Именно с избыточным утренним повышением АД во много связывают более чем трехкратный риск возникновения инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца и внезапной смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в первые часы после пробуждения и подъема с постели***

Н. Hasegawa и соавт. [69] провели сходное многоцентровое открытое исследование, в котором участвовали 87 больных с мягкой и умеренной АГ, которые также изначально лечились другими БРА (валсартан в дозе 80 мг/сут, лозартан в дозе 50 мг/сут, телмисартан в дозе 40 мг/сут и олмесартан в дозе 20 мг/сут). Через 12 недель после перевода их на кандесартан в дозе 8 мг утреннее и офисное АД статистически значимо снизилось (утреннее САД/ДАД на  $-10,1 \pm 10,5/-4,5 \pm 8,4$  мм рт. ст. соответственно; офисное САД/ДАД на  $-13,1 \pm 17,3/-6,2 \pm 11,3$  мм рт. ст. соответственно). При этом у 42% больных на фоне терапии кандесартаном была достигнута нормализация утреннего АД ( $<135/85$  мм рт. ст.) и у 64,3% пациентов – нормализация офисного АД ( $<140/90$  мм рт. ст.) [69].

Все имеющиеся преимущества кандесартана в коррекции АД на протяжении суток, в т. ч. в ранние утренние часы, объясняют его большую эффективность в снижении риска развития осложнений, прежде всего инсультов. Это было наглядно продемонстрировано в исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [38]. В данном проспективном рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании приняли участие 4937 больных старшей возрастной группы (70–89 лет) с АГ (исходное АД 160–179/90–99 мм рт. ст.), срок наблюдения составлял 3–5 лет. Было сформировано две группы пациентов – одна получала кандесартан, другая плацебо. Кроме того, по мере необходимости для достижения целевого АД у части пациентов в обеих группах применялись и другие АГП. Терапия, основанная на кандесартане, привела к статистически значимо более выраженному снижению АД: разница в уровне достигнутого АД между группами составляла 3,2/1,6 мм рт. ст. ( $p < 0,001$  для обоих значений). На фоне лечения кандесартаном по сравнению с плацебо выявлено статистически значимое ( $p = 0,041$ ) снижение на 28% частоты нефатальных инсультов. Кроме того, отмечена тенденция к снижению частоты развития основных ССО на 11% и новых случаев сахарного диабета на 20%. В исследовании SCOPE кандесартан показал сходную эффективность по влиянию на риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. При лечении кандесартаном статистически значимо реже возникала необходимость в отмене препарата в связи с появлением побочных эффектов или с плохой переносимостью. Следует обязательно подчеркнуть, что подавляющее большинство больных в группе плацебо (84%) принимали другие АГП. Таким образом, эффективность кандесартана следует сравнивать не с плацебо, а преимущественно с другой АГТ. Анализ подгруппы больных, которые не принимали дополнительно других АГП (только кандесартан по сравнению с плацебо), показал статистически значимое уменьшение частоты возникновения основных сердечно-сосудистых осложнений на 32% ( $p = 0,01$ ).

Также в исследовании SCOPE оценивались когнитивные функции пациентов и влияние на них АГТ [70]. Для этого применялся опросник MMSE (Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса). 2 070 пациентов имели исходно низкие когнитивные функции (24–28 баллов по MMSE), у остальных 2 867 больных отмечен их высокий уровень (28–30 баллов). В целом по группе статистически значимого снижения частоты развития когнитивных расстройств на фоне лечения кандесартаном по сравнению с группой «плацебо» не установлено. Однако в подгруппе пациентов с исходно низкими когнитивными функциями на фоне лечения кандесартаном обнаружено менее выраженное их снижение, чем в группе плацебо (различие средних значений 0,49; 95% ДИ 0,02–0,97;  $p = 0,04$ ), что демонстрирует способность АГТ, основанной на кандесартане, замедлять прогрессирование когнитивных нарушений у пожилых пациентов с АГ.

Таким образом, АГ представляет собой один из важнейших ФР развития инсульта, когнитивных нарушений и деменции. Согласно данным ряда исследований, БРА обладают преимуществами перед другими классами АГП с точки зрения присутствующего у них выраженного церебропротективного потенциала. Кандесартан как представитель БРА имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики, которые определяют его особую, отличающуюся от других препаратов этой группы анти-

гипертензивную эффективность в отношении коррекции повышенного АД в ранние утренние часы. Учитывая значимость повышения утреннего АД как дополнительного предиктора развития цереброваскулярных осложнений АГ, данное свойство кандесартана во многом обуславливает его церебропротективные свойства.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Feign VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA et al; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2014, 383: 245–254.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, 386: 743–800.
- Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee and Stroke Council. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*, 2013, 44: 2361–2375.
- Геморрагический инсульт. Практическое руководство. Под ред. Скворцовой В.И., Крылова В.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005, 160 с. / Hemorrhagic stroke. A practical guidelines. Under the editorship of Skvortsova VI, Krylov VV. M.: GEOTAR-Media 2005, 160 p.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2007, 8: 4–10. / Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. The issue of stroke in the Russian Federation: time to take active joint actions. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii*, 2007, 8: 4–10.
- Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2004, 1: 19–20. / Vereshchagin NV. Heterogeneity of stroke in clinical practice. *Atmosfera. Nervnye Bolezni*, 2004, 1: 19–20.
- Savoia C, Volpe M, Grassi G, Borghi C, Agabiti Rosei E, Touyz RM. Personalized medicine—a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(22): 2671–2685.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008, 358(18): 1887–1898.
- D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2008, 117(6): 743–753.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*, 2008, 336(7659): 1475–1482.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009, 338: b1665.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, 360: 1903–1913.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*, 2010, 3: 5–26. / Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (the Russian Medical Society and the All-Russian Scientific Society of Cardiology Guidelines for Arterial Hypertension). *Sistemnye Gipertenzii*, 2010, 3: 5–26
- Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*, 2003, 21: 1055–1076.
- Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens*, 2008, 26(7): 1282–1289.
- Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009, 8 с. / Zakharov VV, Lokshina AB. Cognitive impairment in general clinical practice. M., 2009, 8 p.
- Diagnostic and statistical manual of mental diseases (DSM-V). 5th ed. London: American Psychiatric Association, 2013. 970 p.
- Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2006, 77(4): 429–438.
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 2002, 59: 1594–1599.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: «МЕДпресс-информ», 248 с. / Levin OS. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. M.: MEDpress-inform, 248 p.
- Henderson AS. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994, 70 p.
- Amaducci L, Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A.Culebras, J.Matias Cuiu, G. Roman (eds) : New concepts in vascular dementia . Barcelona : Prous Science Publishers, 1993, pp 1927.
- Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина: Достижения в нейрогерiatrics. 1995. Ч. 2: 189–231. / Levin OS, Damulin IV. Diffuse white matter changes (leukoareosis) and the issue of vascular dementia. Edited by Yakhno NN, Damulina IV: Achievements in the neuro-geriatrics. 1995. Part 2: 189–231.
- Awad IA, Masaryk T, Magdinec M. Pathogenesis of subcortical hypertensive lesions on MRI of the brain. *Stroke*, 1993, 24: 1339–1346.
- Inzitari D, Marinoni M, Ginanneschi A. Pathophysiology of leucoaraiaosis. In: New concepts in vascular dementia. A. Culebras, J. Matias Guiu, G. Roman (eds). Barcelona: Prous Science Publishers. 1993. P.103–113.
- Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts. *Neurology*, 1982, 32: 871–876.
- Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multiinfarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 1974, 2: 207–210.
- Дамулин И.В. Сосудистая деменция. *Неврологический Ж*, 1999, 3(4): 411. / Damulin IV. Vascular dementia. *Neurologicheskii Zh*, 1999, 3 (4): 411.
- Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека. Изд. 2. М.: Издательство МГУ, 1969 г. / Lurija AR. Higher cortical functions in man. 2<sup>nd</sup> Edition. Moscow: MGU Publishing House, 1969.
- Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Издательство МГУ, 1973. / Lurija AR. Fundamentals of Human Neuropsychology. M.: Moscow State University Press, 1973.
- Лурья А.Р. Лобные доли и регуляция психических процессов. М.: Изд-во Московского Университета, 1966. / Lurija AR. Frontal lobes and regulation of mental processes. M.: Publishing House of Moscow University, 1966.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996, 347: 1141–1145.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu–Asia Aging Study. *JAMA*, 1995, 274: 1846–1851.
- Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, Paolisso G, Amato L, Canonic S et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly

- population. *J of Hypertension*, 1997, 15: 135–142.
35. 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.
  36. 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: 1308–1315.
  37. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med*, 2002, 162(18): 2046–2052.
  38. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B 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.
  39. 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.
  40. Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I, Bachoud-Levi A-C, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 2013, 31(6): 1073–82.
  41. Chiu W-C, Ho W-C, Lin M-H, Lee H-H, Yeh Y-Ch, Wang J-D, et al. Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *Journal of Hypertension*, 2014, 32: 938–947.
  42. 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): 1632–1638.
  43. Kaplan NM. Morning surge in blood pressure. *Circulation*, 2003; 107: 1347.
  44. Peixoto AJ, White WB. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int*, 2007, 71(9): 855–60.
  45. Willich SN. Circadian variation and triggering of cardiovascular events. *Vasc Med*, 1999, 4: 41–49.
  46. Argentino C, Toni D, Rasura M, Violi F, Sacchetti ML, Allegretta A et al. Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. *Stroke*, 1990, 21: 387–389.
  47. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol*, 1987, 60: 801–806.
  48. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke*, 1998, 29: 992–996.
  49. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 42(Suppl 1): S87–91.
  50. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation*, 2003, 107: 1401–1406.
  51. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М.: Реафарм, 2001: 21, 29–30, 42–43. /Shevchenko OP, Praskurnichiy EA, Yakhno NN, Parfenov VA. Arterial hypertension and cerebral stroke. M.: Reafarm, 2001: 21, 29–30, 42–43.
  52. Slergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM, Synetos AG, Roussias LG, Mountokalakis TD. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke*, 2002, 33: 1480–1486.
  53. Redón J, Roca-Cusachs A, Mora-Macia J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. *Blood Press Monit*, 2002, 7: 111–116.
  54. Kario K, Eguchi K, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. *Circulation*, 2003, 108: 72e–73e.
  55. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). *Системные гипертензии (приложение к журналу Consilium Medicum)*, 2007, 9(1): 3–7. /Chazova IE, Ratova LG. The role of daily blood pressure monitoring in measuring the efficacy of antihypertensive therapy (Results of daily blood pressure monitoring in the CLIP-ACCORD program). *Sistemnyye Gipertenzii (annex to the journal Consilium Medicum)*, 2007, 9 (1): 3–7.
  56. Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis: diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. *Circulation*, 1997, 96: 19–21.
  57. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentration of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension*, 1997; 30: 71–76.
  58. Vanderheyden PML. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT1 receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT1 receptors. *Br J Pharmacol*, 1999, 126: 1057–1065.
  59. Le MT, De Backer JP, Hunyady L, Vanderheyden PM, Vauquelin G. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT1 receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol*, 2005; 513 (1–2): 35–45.
  60. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 302 (2): 237–243.
  61. Bhuiyan MA, Ishiguro M, Hossain M, Nakamura T, Ozaki M, Miura SI et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. *Life Sci*, 2009, 85(3–4): 136.
  62. Lacourciere Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients. A placebo-controlled, forced titration study. *Am J Hypertens*, 1999, 12: 1181–1187.
  63. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Тарапата Н.П. Обоснование, опыт и перспективы применения кандесартана цилексетила. *Клин. фармакол. и тер.*, 2001, 1: 92–96. /Kobalava ZhD, Sklizkova LA, Tarapata NP. Rationale, experience and prospects for the use of candesartan cilexetil. *Klin. Farmakol. i Ter.*, 2001, 1: 92–96.
  64. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs*, 2002, 62: 1253–1287.
  65. Imbs JL, Nisse-Durgeat S, French Collaborative Candesartan Study Group. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil vs. amlodipine as assessed by home blood pressure in hypertensive patients. *Int J Clin Pract*, 2005, 59: 78–84.
  66. Malmqvist K, Kahan T, Dahl M. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor blockade in hypertensive women: benefits of candesartan cilexetil versus enalapril or hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens*, 2000, 13(5 Pt 1): 504–511.
  67. Zhenfeng Zheng, Huilan Shi, Junya Jia, Dong Li, Shan Lin. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12(3): 365–374.
  68. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N, Iiwasa M, Oda M, Kida K et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press*, 2013, 22(Suppl. 1): 29–37.
  69. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y, Kubota A, Kobayashi Y, Komuro I. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 2012, 34(2): 86–91.
  70. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*, 2005, 18(8): 1052–1059.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – профессор, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

**Кочетков Алексей Иванович** – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

**Остроумова Татьяна Максимовна** – аспирантка, старший лаборант кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

**Павлеева Елена Евгеньевна** – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова