

О.Д. ОСТРОУМОВА¹, д.м.н., профессор, **Е.И. ПЕРВИЧКО²**, к.псих.н., **Н.Ю. ГАЛЕЕВА³**

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

³ Городская клиническая больница №70 Департамента здравоохранения г. Москвы

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II И АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

В статье приведены определение, классификация и патогенетические механизмы нарушения когнитивных функций при артериальной гипертонии. Обсуждаются возможности антигипертензивных препаратов разных классов в коррекции когнитивных нарушений и профилактике деменции. Рассмотрены потенциальные механизмы коррекции когнитивных функций на фоне лечения блокаторами рецепторов к ангиотензину II и антагонистами кальция.

Ключевые слова:

артериальная гипертония
когнитивные функции
деменция
антигипертензивная терапия
антагонисты рецепторов к ангиотензину II
лозартан
антагонисты кальция
амлодипин

Когнитивные (син. 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 в т. ч. 5 основных – гноэзис, праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), интеллект, память и речь [1]. Гноэзис – восприятие информации, способность соединять элементарные ощущения в целостные образы. Пациент с тяжелыми нарушениями гноэзиса (агнозия) видит предмет, может его описать, но не узнает его. Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. Интеллект – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений. Необходимо подчеркнуть, что субъективные жалобы больных на память не соответствуют истинным ее нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования. Речь – способность понимать обращенную речь и выражать свои мысли вербальным способом (словами). Праксис – способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в

основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тяжелыми нарушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка («разучился», например, больные разучаются ходить), несмотря на отсутствие пареза [1].

Согласно классификации акад. Н.Н. Яхно (2005) 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, 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 [1].

Сосудистую деменцию, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривают как осложнение артериальной гипертонии

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 [1].

Важно подчеркнуть, что 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].

Сосудистую деменцию, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривают как осложнение артериальной гипертонии (АГ) [4]. Согласно МКБ-10, деменцию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гnosis, 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 т. ч. 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 недостаточности при АГ 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) [7–9]. Хроническая неконтролируемая АГ приводит к вторичным изменениям сосудистой стенки, липогиалинозу, который развивается преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла. Развивающийся вследствие этого артериолосклероз приводит к изменению физиологической реактивности сосудов. В таких условиях снижение артериального давления (АД) в результате, например, циркадных изменений АД приводит к возникновению гипоперфузии в зонах терминального кровообращения, к которым относятся указанные выше глубинные церебральные структуры [7–9].

Острые ишемические эпизоды в бассейне глубоких penetрирующих (перфорантных) артерий приводят к возникновению небольших по диаметру лакунарных инфарктов в глубинных отделах головного мозга [10, 11]. 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 [10, 11]. 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 [7–9].

Ведущую роль в формировании когнитивных нарушений при сосудистой мозговой недостаточности, в т. ч. и прежде всего при АГ, играет разобщение лобных долей и подкорковых образований, что приводит к возникновению вторичной дисфункции лобных долей головного мозга [12]. 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 выполнением [13–15].

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 АД с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия (АГТ) может отсрочить ее появление» [4].

Ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности при АГ 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)

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 [16]. В исследовании Honolulu Asia Aging study, в котором приняли участие более 3 700 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 [17]. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития когнитивных расстройств на 7–16% [17]. 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 [18]. Во Фрамингемском исследовании [19] в течение 12–15 лет наблюдали 1 695 пожилых больных АГ (в возрасте от 55 до 88 лет). В результате наблюдения была обнаружена достоверная отрицательная обратная связь между уровнями САД, ДАД, длительностью АГ, с одной стороны, и показателями слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов – с другой [19]. 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 [20].

Следовательно, наличие взаимосвязи 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, противодементные препараты) [1].

В настоящее время лишь АГТ доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, хотя и не во всех подгруппах больных [21–23].

В 2013 г. был опубликован важный метаанализ по влиянию АГТ на когнитивные функции [24]. В данный метаанализ включено 19 рандомизированных двойных слепых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 18 515 больных, средний возраст составил 64 ± 13 лет. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 мес. (медиана – 6 мес.). По данным метаанализа, на фоне проведения АГТ (все 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП)) отмечено достоверное улучшение когнитивных функций [24]. При этом АГТ обусловливала 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 группами не наблюдалось достоверных 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 [24].

В настоящее время лишь АГТ доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, хотя и не во всех подгруппах больных

Вторая часть цитируемого метаанализа, включавшая 17 исследований (13 734 пациента), была посвящена сравнению эффекта 5 основных классов АГП (диуретики (Д), β -блокаторы (ББ), 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 [24]. 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 ($p = 0,04$), 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 дру-

гих классов АГП между собой (АК – иАПФ, АК – ББ, АК – Д, иАПФ – ББ, иАПФ – Д, ББ – Д) достоверных различий не отмечено [24].

В 2014 г. были опубликованы результаты крайне интересного наблюдения, охватывающего 140 140 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 [25]. 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 11 075 пациентов, т. е. частота развития деменции в целом по группе наблюдения составила 7,9% (77,0 случая на 10 (4) пациенто-лет). Самая низкая частота деменции выявлена в группе БРА – 55,4 (52,9–57,9) на 10 (4) 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 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: относительный риск (ОР) деменции составил 0,59 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,62). На фоне терапии АК и Д ОР деменции также был достоверно 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 достоверного снижения риска деменции не отмечено: 1,00 (95% 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, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, депрессии [25].

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: 0,80 (95% ДИ 0,72–0,88) и 0,76 (95% ДИ 0,68–0,86) соответственно. В группе Д выявлена только достоверно более низкая частота деменции альцгеймеровского типа (ОР 0,78; 95% ДИ 0,68–0,90), но не сосудистой (ОР 0,91; 95% ДИ 0,82–1,02), а в группах ББ и иАПФ достоверных изменений не зафиксировано [25].

При сравнении риска развития деменции на фоне лечения БРА против любых других АГП (АК, Д, ББ, 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).

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 [25].

**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**

Результаты недавно опубликованного проспективного исследования, 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 АГТ [26]. 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 группа – 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 с деменцией (средний возраст 74 года); 98% были мужчины [26]. 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, риск 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 [26]. По данным специального анализа UK General Practice Research Database, положительное влияние БРА на течение болезни Альцгеймера было ассоциировано с большей длительностью их приема [27].

Представляет особый интерес публикация I. Hajjar et al. [28]. Авторы, используя базу данных Национального координационного центра по изучению болезни Альцгеймера, которая включала протоколы всех вскрытых 29 центров США, изучили результаты морфологических исследований при АГ у лиц, принимавших БРА и другие АГП. В анализ вошли данные 890 пациентов (43% женщины, 94% белые) 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 принимавшие лекарственных препаратов). Анализировали наличие нейритических бляшек (участки отложений в межклеточном пространстве головного мозга амилоида), состояние нейрофибрillaryных клубочек 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 [28].

В 2006 г. O. Nanon et al. [29] провели оценку когнитивного статуса (СЕР-шкала) среди пожилых пациентов ($n = 1\ 241$, средний возраст 65 лет), получавших и не получавших АГТ. Достоверные различия по сравнению с отсутствием АГТ отмечено авторами в двух группах – принимающих АК или БРА, тогда как в группах иАПФ, Д, ББ достоверных различий не обнаружено. E. Paran et al. [30] исследовали когнитивные функции (шкала MMSE – Mini-Mental State Examination) среди пожилых пациентов (70–85 лет) исходно ($n = 518$) и через 6 лет АГТ ($n = 318$). В группе АК выявлено достоверное увеличение количества баллов по шкале MMSE (+1,29, $p < 0,05$), тогда как в группах иАПФ и ББ – достоверное уменьшение (-0,82, $p < 0,05$ и -3,34, $p < 0,001$ соответственно).

Таким образом, по имеющимся на сегодня данным, БРА и АК являются наиболее перспективными группами АГП для коррекции когнитивных нарушений и профилактики деменции (сосудистой и при болезни Альцгеймера) у больных с АГ. При этом, по крайней мере для класса БРА, имеет значение длительность приема АГП.

В свете вышеизложенного повышенный интерес вызывает фиксированная комбинация лозартана (в дозе 50 или 100 мг) с амлодипином (в дозе 5 мг) – Амзаар. Данная фиксированная комбинация объединяет 2 наиболее перспективных в плане церебропротекции инсульта АГП, каждый из которых обладает собственной доказательной базой и целым комплексом церебропротективных механизмов, взаимно усиливающих и/или дополняющих друг друга.

Показательны результаты сравнительного двойного слепого исследования о влиянии лозартана (50 мг 1 р/сут) на когнитивные функции больных АГ [31]. Препаратором сравнения выступал гидрохлортиазид в дозе 25 мг 1 р/сут. В данном исследовании применялись 2 шкалы – MMSE и SCAG (Sandoz Clinical Assessment Geriatric). В группе лозартана отмечено достоверное улучшение когнитивных функций как по шкале MMSE (+4,0 балла по сравнению с исходными данными, $p < 0,001$), так и по шкале SCAG (-8,0 балла по сравнению с исходными данными, $p < 0,001$). Данная закономерность выявлена как у больных моложе 60 лет, так и у пациентов 60 лет и старше. В то же время в группе гидрохлортиазида достоверных изменений когнитивных функций не выявлено [31].

В другом исследовании влияние лозартана на когнитивные функции сравнивали с влиянием атенолола [32]. В этом исследовании приняли участие 120 пациентов (54 мужчины, 66 женщин) старческого возраста (75–89 лет, средний возраст 81,3 года) с АГ 1–2-й степени (ДАД исходно, до назначения препаратов – 91–104 мм рт. ст., а САД – менее 200 мм рт. ст.). Назначению лозартана или атенолола предшествовал 4-недельный, т. н. отмычочный, период (в этот временной промежуток пациенты не получали никаких АГП, только плацебо), а затем больным назначали либо 50 мг лозартана, либо 50 мг атенолола. Через 6 нед., если АД было более 90 мм рт. ст., дозу препаратов удваивали (до 100 мг), а через 12 нед., если по-прежнему АД составляло более 90 мм рт. ст., пациентов из исследования исключали. Общий период наблюдения на фоне АГТ составил 24 нед. Всего исследование закончили 111 больных (54 в группе атенолола и 57 в группе лозартана) [32].

Имеется гипотеза, в соответствии с которой улучшение когнитивной функции на фоне лечения БРА обусловлено стимуляцией AT4-рецепторов, расположенных в головном мозге, пептидом из семейства AT – AT IV

Для оценки когнитивных функций применяли 2 теста. С помощью первого теста (он состоит из 2 частей) оценивали память: пациенты должны были запомнить и сразу же воспроизвести 10 слов (тест на запоминание), а затем через 20 мин еще раз вспомнить эти слова (тест на вспоминание слов). Второй тест, который использовали в этом исследовании, отражает т. н. семантическую память: пациент должен был за 1 мин назвать как можно больше названий животных.

И атенолол, и лозартан достоверно снизили САД и ДАД по сравнению с исходным уровнем примерно в одинаковой степени (без достоверных различий между ними). В среднем на фоне лечения атенололом ДАД снизилось на 10,3 мм рт. ст., САД – на 22,1 мм рт. ст., на фоне лечения лозартаном – на 11,2 и 23 мм рт. ст. соответственно. Однако атенолол не улучшал когнитивных функций пациентов, тогда как на фоне терапии лозартаном выяв-

лено достоверное улучшение памяти больных согласно обоим тестам – в среднем на 2,2 и 2,1 балла. И данные различия между атенололом и лозартаном оказались достоверными [32].

J. Schrader et al. [33] в открытом проспективном исследовании в течение 1 года наблюдали 6 206 пациентов (средний возраст $65,8 \pm 10,7$ года) с АГ. Они получали АГТ, основанную на лозартане. Через 1 год наблюдения среднее АД составило 137,3/80,6 мм рт. ст. (снижение 20,8/9,7 мм рт. ст.). По данным авторов, АГТ на основе лозартана увеличивает пропорцию пациентов с нормальной когнитивной функцией. Так, доля пациентов без когнитивных нарушений, с умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями составила на момент начала наблюдения соответственно 30,0, 30,3 и 39,7%, а в конце периода наблюдения – 34,8, 28,1 и 37,1% соответственно [33].

Механизмы, лежащие в основе церебропротекторного действия БРА, по-видимому, зависят не только и не столько от снижения АД. Ряд авторов высказывает предположение, что повышение уровня ангиотензина (АТ) II в крови может способствовать церебропротекции [34–36]. Связано это с тем, что АТ II вызывает вазоконстрикцию проксимальных, относительно крупных сосудов мозга, тем самым защищая дистальные сосуды от образования аневризм Шарко – Бушара и их разрыва [34–36]. A. Fournier et al. [35] предположили, что стимуляция AT2-рецепторов АТ II, который в условиях блокады рецепторов 1-го типа (AT1-рецепторов) образуется в большом количестве, способствует образованию коллатералей и повышает устойчивость нейронов к гипоксии при ишемии мозга [35]. Эта гипотеза была подтверждена в эксперименте на животных. Так, предварительное введение небольших доз лозартана мышам до экспериментально вызванной ишемии мозга приводило к существенной церебропротекции. В то же время введение препарата, блокирующего AT2-рецепторы, этим же животным устранило положительное влияние лозартана на развитие церебральных осложнений [37].

Именно поэтому полагают, что препараты, увеличивающие уровень АТ II в крови при снижении АД, способствуют более выраженной церебропротекции, чем лекарства, уменьшающие его содержание [36, 38]. К препаратам, повышающим уровень АТ II в крови, относятся БРА, тиазидные Д, дигидропиридиновые АК, а уменьшают содержание АТ II ББ, иАПФ и недигидропиридиновые АК, при этом стимуляция образования АТ II более выражена на фоне приема БРА, чем при приеме дигидропиридиновых АК и Д [36, 38].

Имеется гипотеза, в соответствии с которой улучшение когнитивной функции на фоне лечения БРА обусловлено стимуляцией AT4-рецепторов, расположенных в головном мозге, пептидом из семейства AT – AT IV. Механизм состоит в том, что блокада рецепторов AT I приводит к увеличению уровня эндогенного АТ II и его конвертации в АТ III, а затем в АТ IV. Этот пептид селективно связывается с рецепторами к АТ II 4-го типа, активация которых приводит, как было выявлено, к улучшению

памяти, вероятнее всего, благодаря высвобождению нейротрансмиттеров и/или ремоделированию холинергических и глутаминергических проводящих путей в гиппокампе [31–33].

Следовательно, препараты классы БРА блокируют ангиотензиновые рецепторы 1-го типа и, в отличие от иАПФ, не угнетают защитные эффекты, обусловленные рецепторами 2-го типа. Выделяют прямой и косвенный механизмы фармакологического воздействия БРА на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Прямой механизм обусловлен влиянием на рецепторы 1-го типа и ослаблением негативных эффектов АТ II, косвенный механизм связан с реактивной гиперренинемией и компенсаторным повышением образования АТ II, вызывающего дополнительную стимуляцию рецепторов 2-го типа.

В экспериментальных исследованиях показано также, что БРА защищают сосуды мозга от действия β -амилоида, с которым связывают прогрессирование болезни Альцгеймера [39, 40].

Как уже было упомянуто выше, еще одним классом АГП, снижающим риск сосудистой деменции и деменции при болезни Альцгеймера, являются дигидропиридиновые АК [21, 25, 29, 30], в т.ч. амлодипин [41]. Один из возможных нейропротективных механизмов дигидропиридиновых АК связан с повышением уровня АТ II и подробно рассмотрен выше. Каковы же другие возможные механизмы? В процессе старения мозг теряет свою способность регулировать внутриклеточный кальций, что вызывает целый ряд клеточных нарушений и в конце концов приводит к апоптозу клеток [42, 43]. Изменения в кальциевом гомеостазе являются причиной старения головного мозга и развития болезни Альцгеймера [44, 45]. У пациентов с дегенеративной деменцией β -амилоид может стать причиной повышения концентрации интраверального свободного кальция и вследствие этого может сенсибилизировать мозг к действию нейротоксинов, таких как провоспалительные вещества или прооксиданты [46]. Предположение о возможности влияния АК на центральную нервную систему также подтверждается тем, что они проходят гематоэнцефалический барьер и снижают распад нейромедиаторных моноаминов, нейротрансмиттеров, дефицит которых особенно выражен при дегенеративной деменции [42, 47, 48]. Дигидропиридиновые АК могут хорошо накапливаться в отделах головного мозга, наиболее подверженных изменениям при болезни Альцгеймера: коре, таламус и гиппокамп [49]. Значимую роль в реализации нейропротекторного эффекта АК играет ингибирование транспорта кальция в нейроны головного мозга, что способствует восстановлению кальциевого гомеостаза, нарушение которого является одним из механизмов старения мозга и патогенеза болезни Альцгеймера (нейротоксичность синильных бляшек частично связана с повышением концентрации ионов кальция) [21].

Таким образом, АГТ – необходимый базис для улучшения когнитивных функций у больных АГ. Вопрос о влиянии различных классов АГП на когнитивные функ-

Представляем
АМЗААР
амлодипин+лозартан



**ВЗАИМОДОПОЛНЯЮЩАЯ
МОЩНОСТЬ
В СНИЖЕНИИ АД**

Взаимодополняющий механизм действия лозартана и амлодипина для эффективного снижения артериального давления в одной таблетке¹

**ПАЦИЕНТАМ С АГ, КОТОРЫМ ПОКАЗАНА
КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ,
ПАЦИЕНТАМ С АГ, КОТОРЫМ
НЕДОСТАТОЧНО МОНОТЕРАПИИ
ЛОЗАРТАНОМ ИЛИ АМЛОДИПИНОМ¹**

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставленной компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Ключевая информация по безопасности препарата Амзаар

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к активным компонентам и/или к вспомогательным компонентам препарата, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая печеночная недостаточность, гемодинамически выраженный стеноз устья аорты, шок, возраст до 18 лет, тяжелая артериальная гипотензия.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: наиболее частыми побочными эффектами в клинических исследованиях АМЗААРа были головная боль и головокружение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: применение препаратов во время второго и третьего триместров беременности, оказывающих прямое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может привести к повреждению и гибели развивающегося плода. При установлении беременности следует немедленно прекратить прием препарата АМЗААР[®].

Ссылки: 1. ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения. MSD
2. Hong BK, et al. Am J Cardiovasc Drugs. 2012

Рецептка



ООО «МСД Фармасьютикалз»,
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел. +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,
www.merck.com
CARD-1168603-0001 декабрь, 2015



ции требует дальнейшего изучения, однако на настоящий момент имеются данные о преимуществах БРА и дигидропиридиновых АГ, при этом их положительное влияние на когнитивные функции связано не столько с их антигипертензивным эффектом, сколько с наличием специфических механизмов. Комбинация БРА с дигидропиридиновым АК представляется наиболее перспек-

тивной в отношении улучшения когнитивных функций и профилактики деменции, в т.ч. при болезни Альцгеймера, у пациентов с АГ. Более широкое использование фиксированной комбинации лозартана с амлодипином в клинической практике будет способствовать не только снижению сердечно-сосудистой смертности, но и улучшению качества жизни больных.



ЛИТЕРАТУРА

- Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009, 8 с.
- 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.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Журнал «Системные гипертензии», 2010, 3: 5-26.
- Henderson AS. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994, 70 р.
- Amaducci L, Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A Culebras, J Matias Cuix, 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. В кн. под. ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина: Достижения в нейропатологии. 1995. Ч. 2. С. 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, Giannaneschi A. Pathophysiology of leucoaraioisis. In: New concepts in vascular dementia. A Culebras, J Matias Guiu, G Roman (eds). Barcelona: Prous Science Publishers. 1993: 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.
- Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. Изд. 2. М.: издательство МГУ, 1969.
- Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: издательство МГУ, 1973.
- Лурия А.Р. Лобные доли и регуляция психических процессов. М.: изд-во Московского Университета, 1966.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S 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 et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J. of Hypertension*, 2002, 15: 0135-0142.
- 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: 1308-1315.
- 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): 2046-2052.
- 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, Bachoud-Levi A-C, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a networkmeta-analysis. *Journal of Hypertension*, 2013, 31(6): 1073-82.
- Chiu W-C, Ho W-C, Lin M-H, Lee H-H, Yeh Y-Ch, Wang J-D, Chen P-Ch, Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *Journal of Hypertension*, 2014, 32: 938-947.
- Li NC, Lee A, Whitmer RA, Kivipelto M, Lawler E, Kazis LE, Wolozin B. 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): 1632-1638.
- Hanon O, Pequignot R. Relationship between anti-hypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *J Hypertens.*, 2006, 24(10): 2101-7.
- Paran E, Anson O, Lowenthal DT. Cognitive Function and Antihypertensive Treatment in the Elderly: A 6-Year Follow-up Study. *American Journal of Therapeutics*, 2010, 17: 358-364.
- Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, Manzo G, Grieco M, Rainone A, Carmela larussi D, Iacono A. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 1999, 12: 1130-4.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Derosa G, Pasotti C, Fogari E, Preti P. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2003, 17: 781-785.
- Schrader J, Luders S, Diener HC et al. Effects of long-term antihypertensive therapy with losartan on blood pressure and cognitive function in patients with essential hypertension and other cerebrovascular risk factors (AWARE observational study). *Med. Klin. (Munich)*, 2008, 103 (7): 491-499.
- Boutitie F, Oprisius R, Achard JM. et al. Does the change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J. Hypertension*, 2007, 25: 1543-1553.
- Fournier A, Messerli FH, Achard JM and Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II A hypothesis supported by recent randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43: 1343-1347.
- Boutitie F, Oprisius R, Achard JM et al. Does the change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J. Hypertension*, 2007, 25: 1543-1553.
- Blume A, Funk A, Gohlke P, Unger T, Culman J. AT2 receptor inhibition in the rat brain reverses the beneficial of AT1 receptor blockade on neurological outcome after focal brain ischemia. *Hypertension*, 2000, 36: 256.
- Schrader J, Luders S, Kulischewski A et al. Morbidity and Mortality After Stroke. Erosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*, 2005, 36: 1218-1226.
- Wang J, Ho L, Chen L, Zhao Z, Zhao W, Qian X, et al. Valsartan lowers brain beta-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest*, 2007, 117: 3393-3402.
- Mogi M, Li JM, Tsukuda K, Iwanami J, Min LJ, Sakata A et al. Telmisartan prevented cognitive decline partly due to PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375: 446-449.
- Островская О.Д., Первичко Е.И. Влияние амлодипина на когнитивные функции у пожилых больных артериальной гипертонией. *Фарматека*, 2013, 13: 68-74.
- Parneti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease: the way forward. *Drugs*, 1997, 53: 752-768.
- Mason RP, Leeds PR, Jacob PF et al. Inhibition of excessive neuronal apoptosis by the calcium antagonist amlodipine and antioxidants in cerebellar granule cells. *J. Neurochem.*, 1999, 72: 1448-56.
- Zipfel GJ, Lee JM, Choi DW. Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341: 1543-4.
- Thibault O, Porter NM, Chen KC. Calcium Dysregulation in neuronal aging and Alzheimer's disease: history and new directions. *Cell. Calcium*, 1998, 25: 417-33.
- Poscale A, Etchabarriagray R. Calcium alterations in Alzheimer's disease: pathophysiology, models and therapeutic opportunities. *Pharmacol Res*, 1999, 39: 81-88.
- Hong YL. The relationship between calcium antagonist-induced hypotension and central monoaminergic system in spontaneously hypertensive rats. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1987, 11: 589-97.
- Murzenko PP, Huang BS, Leenen FHH. Sympathoinhibition by central and peripheral infusion of nifedipine in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2000, 35: 631-6.
- Gould RJ, Murphy KMM, Snyder SH. Autoradiographic localization of calcium channel antagonist receptors in rats brain with [3H] nitrendipine. *Brain Res*, 1985, 330: 217-233.