

# Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

**И.Б. Зуева, К.И. Ванаева, Е.Л. Санец, Н.В. Морошкина**

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия  
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Зуева И.Б. — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением № 1 для больных инфарктом миокарда ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Ванаева К.И. — врач кардиологического отделения № 1 для больных инфарктом миокарда ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Санец Е.Л. — научный сотрудник лаборатории «Метаболический синдром» ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Морошкина Н.В. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории «Метаболический синдром» ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ.

**Контактная информация:** ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 496-86-00. E-mail: iravit@yandex.ru (Зуева Ирина Борисовна).

## Резюме

**Цель исследования** — оценить и сравнить эффективность терапии периндоприлом, эпросартаном и амлодипином по влиянию на когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением (ОЖ). **Материалы и методы.** В рандомизированное контролируемое открытое клиническое исследование были включены 78 больных, средний возраст  $46,8 \pm 5,5$  года. Пациентам назначали периндоприл ( $n = 26$ ), эпросартан ( $n = 26$ ), амлодипин ( $n = 26$ ). Длительность монотерапии — 12 месяцев. Всем пациентам исходно и после курсовой терапии выполняли суточное мониторирование артериального давления (СМАД), нейропсихологическое тестирование и когнитивный вызванный потенциал (КВП) для оценки когнитивных функций. **Результаты.** На фоне терапии эпросартаном и амлодипином отмечается более значимое улучшение когнитивных функций по результатам нейропсихологического тестирования и КВП у пациентов с АГ и ОЖ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

## Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in hypertensive patients with obesity

**I.B. Zueva, K.I. Vanaeva, E.L. Sanecz, N.V. Moroshkina**

Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia  
I.P. Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 496-86-00. E-mail: iravit@yandex.ru (Irina B. Zueva, MD, PhD, the Chief of the Cardiology Department № 1 of Myocardial Infarction at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

## Abstract

**Objective.** To assess and compare efficacy of perindopril, eprosartan and amlodipine according to their effects on cognitive function in patients with arterial hypertension and obesity. **Design and methods.** This open clinical trial included 78 patients (mean age —  $46,8 \pm 5,5$  years), 26 of them received perindopril, 26 — eprosartan, and 26 — amlodipine. Monotherapy has lasted for 12 months. At baseline and 12 months later, all participants

underwent 24-hour blood pressure monitoring, neuropsychological testing and cognitive evoked potential (P300) to assess cognitive function. **Results.** Twelve-month monotherapy with eprosartan and amlodipine significantly improved cognitive function (neuropsychological testing and P300) in patients with obesity and arterial hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, cognitive dysfunction, angiotensin II receptor antagonist, angiotensin-converting enzyme inhibitor, calcium channel blockers.

*Статья поступила в редакцию: 26.08.12. и принята к печати: 31.08.12.*

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является доказанным независимым фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, других сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. В последние десятилетия активно изучается роль АГ в развитии и прогрессировании нарушения когнитивных функций — от легких и умеренных когнитивных расстройств до степени деменции. Взаимосвязь между высоким артериальным давлением (АД) и расстройствами когнитивных функций у пожилых пациентов была установлена в таких крупных эпидемиологических исследованиях, как EVA GOTHEBURG, HONOLULU-ASIA AGING STUDY [4, 5]. В исследовании HONOLULU-ASIA AGING STUDY, продолжавшемся около 30 лет при участии 3735 человек в возрасте от 45 до 50 лет, было показано, что высокое систолическое АД (САД) в середине жизни прямо коррелировало с риском когнитивного снижения в преклонном возрасте: повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск умеренных когнитивных нарушений (КН) на 7 %, а тяжелых — на 9 % [4].

Протективные свойства антигипертензивных препаратов в отношении органов-мишеней уже в течение многих лет являются одним из критериев эффективной терапии АГ [6]. Несмотря на то, что связь между инсультом, деменцией и АГ очевидна, вопрос о роли антигипертензивной терапии в профилактике деменции стал изучаться относительно недавно. В настоящее время нет данных о том, антигипертензивные препараты какого класса обладают наиболее выраженным церебропротективным эффектом, особенно если это касается пациентов молодого и среднего возраста с высоким кардиометаболическим риском. В ходе клинических исследований появились данные о преимущественном церебропротективном действии ряда лекарственных препаратов. В этой связи было проведено данное исследование.

### Цель исследования

Целью настоящего исследования были оценка и сравнение эффективности терапии периндоприлом, эпросартаном и амлодипином по влиянию на ког-

нитивные функции у пациентов с АГ и ожирением (ОЖ).

### Материалы и методы

В рандомизированное контролируемое открытое исследование включались мужчины и женщины от 35 до 55 лет с диагнозом АГ, установленным не менее чем за один год до включения в исследование, и впервые выявленным когнитивным дефицитом, у которых уровень диастолического артериального давления (ДАД) был  $\geq 90$  и  $< 110$  мм рт. ст., а уровень САД был  $\geq 140$  мм рт. ст. и  $< 180$  мм рт. ст. В исследование не включались больные с тяжелой АГ, вторичной АГ, с указанием в анамнезе на острое нарушение мозгового кровообращения; ишемическую болезнь сердца; нарушения ритма, требующие приема антиаритмических препаратов; хроническую сердечную недостаточность (III–IV функциональный класс); с непереносимостью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину II (АТ II) I-го типа, антагонистов кальция; с наличием серьезных сопутствующих заболеваний; значимой тревогой и депрессией; алкоголизмом, принимающие антидепрессанты; с беременностью или кормлением грудью, менопаузой; вероятностью несоблюдения расписания визитов по любой причине; вероятностью угрозы здоровью (заранее известная невозможность ведения пациента на монотерапии, невозможность проведения периодов «отмывания» и прочее); с сахарным диабетом.

Длительность лечения составила 12 недель. Всего предусматривалось 4 визита: на визите В-1 после ознакомления больного с целями и задачами исследования проводилась оценка соответствия критериям включения/исключения и подписание информированного согласия. При необходимости на 5 дней пациенту отменялась антигипертензивная терапия («период отмыва») (если требовалась постепенная отмена терапии, то «период отмыва» увеличивался до 10–14 дней). На визите В0 проводилась рандомизация методом конвертов в одну из групп терапии — в I группе назначался периндоприл в дозе 5 мг в сутки (Престариум А 5 мг, фирма «Сервье», Франция), II группа получала

эпросартан в дозе 600 мг в сутки (Теветен 600 мг, фирма «Эбботт Продактс», Германия), III группа — амлодипин в дозе 5 мг (Норваск 5 мг, фирма «Пфайзер», Германия).

На следующем визите В1 ( $28 \pm 5$  дней) оценивалась общая переносимость препарата, фиксировались возможные побочные явления, проверялось соблюдение пациентом режима приема препарата, проводилось измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). При необходимости дозы препаратов увеличивались: периндоприла — до 10 мг, эпросартана — до 800 мг и амлодипина — до 10 мг. Критериями повышения дозы являлось отсутствие снижения АД до «целевого уровня». На визите В2 (12 недель) оценивались общая переносимость препарата, возможные побочные явления, соблюдение пациентом режима приема препарата, АД и ЧСС. Измерение АД производилось с точностью до 2 мм рт. ст. в положении сидя, после 5 минут отдыха, трехкратно с интервалом в 2–3 минуты. В дальнейшем регистрировались средние из трех измерений. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось с помощью аппарата TONOPORT V (GE Medical System, Германия).

Всем больным проводилось клиническое обследование с измерением антропометрических показателей: окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), индекса массы тела (ИМТ). Осуществлялся забор крови для определения уровня глюкозы плазмы и показателей липидного спектра с помощью реактивов фирмы «Abbott» (Германия) на биохимическом анализаторе (производство ARCHITECT C8000, Германия).

Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихологических шкал: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов, тест «10 слов по Лурии». Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания оценивались с помощью опросника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire). Результат теста CFQ < 1 балла оценивался нами как показатель незначительного числа жалоб, результат CFQ > 1 балла оценивался как показатель негативной оценки собственных когнитивных функций.

Для оценки быстроты реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульте. Для оценки памяти применялась шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS). Количественная оценка когнитивных функций определялась методом когнитивного вызванного потенциала (КВП) с помощью электромиографии/вызванных потенциалов (ЭМГ/ВП) Nicolet Viking Select.

СМАД, нейропсихологическое тестирование, регистрация КВП, забор крови проводились исходно и по окончании лечения.

Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). При систематизации и статистической обработке данных различия считались значимыми при уровне

Таблица 1

## ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ

Показатель	Периндоприл (n = 26)	Эпросартан (n = 26)	Амлодипин (n = 26)
Пол (мужчины/женщины), n	14/12	10/16	13/13
Возраст, годы	46,82 ± 4,56	46,76 ± 5,94	46,27 ± 5,68
Длительность АГ, годы	6,15 ± 1,92	6,28 ± 1,27	6,32 ± 1,16
Офисное САД, мм рт. ст.	148,7 ± 9,91	151,32 ± 10,54	150,27 ± 9,72
Офисное ДАД, мм рт. ст.	92,25 ± 9,06	93,09 ± 8,60	94,75 ± 8,29
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,14 ± 4,85	31,93 ± 4,71	31,82 ± 4,93
Окружность талии, см	101,55 ± 12,47	102,95 ± 10,11	102,51 ± 9,16
ОХС, ммоль/л	5,85 ± 1,47	5,71 ± 1,58	5,68 ± 1,41
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23 ± 0,42	1,24 ± 0,40	1,26 ± 0,43
ТГ, ммоль/л	2,4 ± 0,82	2,5 ± 0,91	2,3 ± 0,90
Глюкоза, ммоль/л	5,46 ± 0,62	5,53 ± 0,61	5,58 ± 0,63

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ ; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Таблица 2

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
В ГРУППАХ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИНДОПРИЛОМ, ЭПРОСАРТАНОМ И АМЛОДИПИНОМ

Показатель	Периндоприл		Эпросартан		Амлодипин	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	139,7 ± 11,4	128,6 ± 10,6*	140,6 ± 12,4	126,7 ± 9,8*	140,9 ± 11,6	126,1 ± 10,1*
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	87,9 ± 10,6	78,5 ± 9,2*	88,4 ± 10,1	76,5 ± 9,3*	88,9 ± 9,8	76,1 ± 10,4**
Среднее САД за день, мм рт. ст.	145,9 ± 12,3	132,8 ± 10,9*	142,1 ± 11,9	130,6 ± 10,7*	143,8 ± 10,2	130,1 ± 10,6*
Среднее ДАД за день, мм рт. ст.	89,6 ± 8,9	81,2 ± 7,9*	90,6 ± 7,4	77,0 ± 8,1*	90,8 ± 7,2	76,9 ± 7,3**
Среднее САД за ночь, мм рт. ст.	138,6 ± 9,6	126,7 ± 11,2*	138,2 ± 10,3	125,5 ± 11,7*	137,6 ± 10,2	124,9 ± 9,8
Среднее ДАД за ночь, мм рт. ст.	85,6 ± 8,4	77,2 ± 9,1*	86,3 ± 9,2	76,1 ± 8,5*	86,9 ± 8,6	75,9 ± 8,4**
% превышения САД, сутки	25,1 ± 4,2	16,2 ± 4,8*	24,3 ± 5,1	15,2 ± 4,9*	24,8 ± 4,5	14,6 ± 4,2**
% превышения САД, за день	24,6 ± 5,1	15,1 ± 5,2*	23,6 ± 6,1	14,5 ± 5,6*	23,8 ± 5,9	13,6 ± 5,1**
% превышения САД, за ночь	24,9 ± 5,3	17,4 ± 5,6*	25,1 ± 5,4	17,6 ± 5,9*	25,4 ± 5,2	16,8 ± 6,2**
% превышения ДАД, сутки	21,6 ± 5,0	14,3 ± 5,2*	20,8 ± 5,4	14,1 ± 5,5*	21,4 ± 6,2	13,9 ± 5,6*
% превышения ДАД, за день	22,7 ± 5,7	15,4 ± 5,1*	21,5 ± 5,2	15,0 ± 5,9*	21,9 ± 6,0	14,8 ± 5,4**
% превышения ДАД, за ночь	20,9 ± 5,1	14,4 ± 5,0*	20,6 ± 5,4	14,6 ± 5,2*	20,3 ± 5,3	14,1 ± 5,2*
Индекс времени САД, сутки	23,7 ± 5,8	14,1 ± 5,1*	24,5 ± 6,2	14,2 ± 5,2*	24,1 ± 6,0	14,3 ± 5,0*
Индекс времени САД, за день	24,3 ± 6,1	13,7 ± 4,9*	23,8 ± 4,8	14,6 ± 6,1*	24,1 ± 5,4	14,0 ± 5,2*
Индекс времени САД, за ночь	22,4 ± 5,6	13,9 ± 5,0*	21,6 ± 5,4	12,6 ± 5,0**	21,9 ± 5,2	12,3 ± 5,6*
Индекс времени ДАД, сутки	23,1 ± 5,8	15,1 ± 5,6*	22,7 ± 5,9	14,8 ± 5,0*	22,3 ± 5,4	14,3 ± 5,1*
Индекс времени ДАД, за день	24,8 ± 6,2	15,8 ± 5,3*	21,5 ± 5,6	14,1 ± 6,2*	21,8 ± 6,0	14,1 ± 6,0*
Индекс времени ДАД, за ночь	22,4 ± 5,9	14,8 ± 5,5*	21,1 ± 5,0	14,0 ± 6,1*	20,7 ± 5,9	13,8 ± 5,4*

**Примечание:** \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

$p < 0,05$ . При анализе качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ .

В исследование было включено 78 больных, средний возраст  $46,8 \pm 5,5$  года. Длительность АГ составила  $6,3 \pm 1,2$  года. Сравнительный анализ групп после рандомизации не выявил различий по полу, возрасту, уровню «офисного» АД, ИМТ, ОТ (табл. 1).

Во всех трех группах значение ИМТ свидетельствовало о наличии ОЖ ( $32,1 \pm 4,9$ ,  $31,9 \pm 4,7$  и

$31,8 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup> соответственно,  $p > 0,05$ ). В группе пациентов, получавших периндоприл, эпросартан и амлодипин, уровень САД был  $148,7 \pm 9,9$ ;  $151,3 \pm 10,5$  и  $150,3 \pm 9,7$  мм рт. ст. соответственно ( $p > 0,05$ ), ДАД —  $92,3 \pm 9,1$ ;  $93,1 \pm 8,6$  и  $94,8 \pm 8,3$  мм рт. ст. соответственно ( $p > 0,05$ ). Уровень общего холестерина (ОХС) был  $5,9 \pm 1,5$ ;  $5,7 \pm 1,5$  и  $5,7 \pm 1,4$  ммоль/л соответственно ( $p > 0,05$ ). Показатели уровня глюкозы также не различались в обследованных

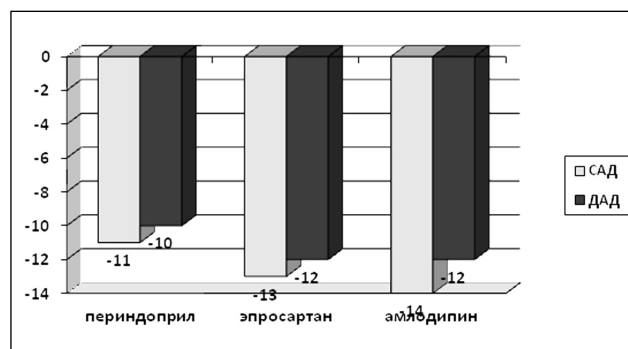
группах:  $5,5 \pm 0,6$ ;  $5,5 \pm 0,6$  и  $5,6 \pm 0,6$  ммоль/л соответственно ( $p > 0,05$ ).

### Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, завершили участие в соответствии с протоколом. К 12-й неделе все больные достигли целевого уровня АД по результатам «офисных» измерений. Повышение дозы исследуемых препаратов на визите В1 потребовалось у 14 (53,8 %) больных в группе периндоприла, у 10 (38,5 %) больных, получавших эпросартан, и у 13 (50 %) — в группе пациентов, принимавших амлодипин. Таким образом, целевого уровня АД на терапии 5 мг периндоприла удалось добиться у 12 (46,2 %) больных, а на терапии 600 мг эпросартана — у 16 (61,5 %). Нежелательных явлений, требующих изменения терапии, на протяжении всего исследования зарегистрировано не было. Степень снижения АД по результатам «офисных» измерений представлена на рисунке 1. Как видно из приведенных данных, у пациентов с АГ и ОЖ прослеживается положительная динамика снижения АД. Однако по степени снижения АД при «офисных» измерениях выявлена тенденция к более выраженному снижению как САД, так и ДАД на фоне терапии эпросартаном и амлодипином.

Результаты СМАД в динамике продемонстрировали значительное снижение среднесуточного САД и ДАД, среднего САД и ДАД за день и ночь во всех трех группах. Динамика параметров СМАД на фоне терапии представлена в таблице 2.

**Рисунок 1. Динамика «офисного» артериального давления в обследованных группах пациентов**



**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

При этом в ночные часы динамика АД была несколько более выражена на фоне терапии эпросартаном и амлодипином. При сравнительном анализе степени снижения АД оказалось, что большего снижения среднесуточного САД и ДАД удавалось добиться в группе больных, получавших эпросартан ( $p = 0,063$  для САД и  $p = 0,84$  для ДАД), за счет снижения средненочного САД и ДАД ( $p < 0,05$ ) и у пациентов, принимавших амлодипин ( $p = 0,052$  для САД и  $p = 0,71$  для ДАД), также за счет снижения средненочного САД и ДАД ( $p < 0,05$ ). По результатам СМАД у всех пациентов определялось нарушение суточного профиля САД или ДАД в виде отсутствия ночного снижения АД. В группе периндоприла нормализация величины суточного индекса наблюдалась только у 7 больных, в то время

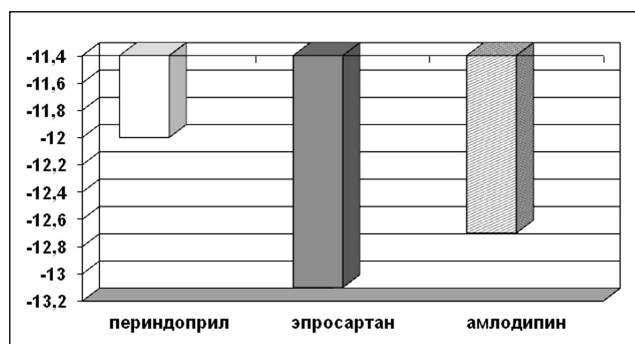
Таблица 3

### ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ

Показатель	Исходно (n = 26)	На фоне терапии (n = 26)
MMSE, баллы	$26,4 \pm 2,5$	$26,8 \pm 2,0$
CFQ, баллы	$1,4 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,3^*$
FAV, баллы	$16,1 \pm 1,4$	$16,2 \pm 1,2$
Тест «часы», баллы	$8,9 \pm 1,0$	$9,1 \pm 0,8$
Тест «10 слов по Лурии», баллы	$5,8 \pm 1,3$	$6,5 \pm 1,4^*$
Шифровка, баллы	$44,6 \pm 9,2$	$47,1 \pm 9,2$
Семантическое восприятие	$2,4 \pm 2,1$	$2,0 \pm 1,9$
Семантическая беглость		
Животные, число слов	$14,3 \pm 3,3$	$14,8 \pm 2,8$
Слова на «Б», число слов	$9,8 \pm 2,7$	$10,6 \pm 2,6$
Слова на «С», число слов	$11,1 \pm 2,8$	$11,4 \pm 2,6$
Тест Шульте, сек	$210,5 \pm 29,1$	$208,3 \pm 27,9$
Проба Векслера, ЭПП, баллы	$120,1 \pm 17,3$	$123,3 \pm 17,2$

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ ; MMSE (Mini-Mental State Examination) — шкала оценки когнитивной функции; Часы — тест рисования часов; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) — самооценка когнитивных ошибок; 10 слов — тест «10 слов по Лурии»; Шульте — тест на внимание Шульте; Векслера — тест памяти Векслера; ЭПП — эквивалентный показатель памяти.

**Рисунок 2. Динамика продолжительности латентного периода когнитивных вызванных потенциалов на фоне терапии исследуемыми препаратами**



как нормализация суточного индекса у больных, принимавших эпросартан, зарегистрирована в 14 случаях ( $\chi^2 = 7,43$ ;  $p < 0,01$ ), а среди пациентов, получавших амлодипин, — в 12 случаях ( $\chi^2 = 6,72$ ;  $p < 0,01$ ).

Проведенное тестирование продемонстрировало улучшение когнитивных функций на фоне терапии периндоприлом (табл. 3).

Как видно из приведенных данных, на фоне терапии периндоприлом отмечалась тенденция к увеличению MMSE ( $26,4 \pm 2,5$  и  $26,8 \pm 2,0$  балла соответственно,  $p > 0,05$ ). Значимо улучшались показатели, отражающие состояние краткосрочной памяти ( $5,8 \pm 1,3$  и  $6,5 \pm 1,4$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ). На фоне лечения периндоприлом уменьшилось количество жалоб на нарушение памяти ( $1,4 \pm 0,4$  и  $1,2 \pm 0,3$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ).

На фоне терапии эпросартаном отмечалось снижение когнитивного дефицита (табл. 4).

В результате проведенного лечения значимо увеличивался показатель по тесту MMSE ( $26,6 \pm 3,0$  и  $28,1 \pm 2,4$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ), CFQ ( $1,3 \pm 0,3$  и  $1,1 \pm 0,3$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ), результаты теста «10 слов по Лурии» ( $5,5 \pm 1,4$  и  $7,0 \pm 1,3$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ), шифровки ( $44,7 \pm 9,3$  и  $47,6 \pm 7,7$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ), теста Векслера ( $119,3 \pm 18,4$  и  $125,5 \pm 17,8$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ), снизились параметры теста Шульте ( $216,4 \pm 27,6$  и  $211,1 \pm 26,1$  сек соответственно,  $p < 0,05$ ).

В группе пациентов, получавших амлодипин, также было зарегистрировано уменьшение когнитивных расстройств (табл. 5).

На фоне лечения амлодипином значимо увеличивался показатель по тесту MMSE ( $26,5 \pm 2,2$  и  $28,3 \pm 1,7$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ), результаты теста «10 слов по Лурии» ( $5,4 \pm 1,4$  и  $6,8 \pm 1,1$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ), шифровки ( $47,7 \pm 10,6$  и  $50,8 \pm 9,5$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ), теста Векслера ( $121,4 \pm 16,7$  и  $127,4 \pm 15,2$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ), снижались показатели теста Шульте ( $208,9 \pm 45,9$  и  $200,3 \pm 42,3$  сек соответственно,  $p < 0,05$ ), уменьшались жалобы пациентов на нарушение памяти ( $1,2 \pm 0,4$  и  $1,0 \pm 0,3$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ).

При регистрации КВП было выявлено более значимое уменьшение продолжительности латентного периода КВП на фоне терапии эпросартаном и амлодипином (рис. 2). В результате проводимой терапии регистрировалось снижение

Таблица 4

**ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЭПРОСАРТАНОМ**

Показатель	Исходно (n = 26)	На фоне терапии (n = 26)
MMSE, баллы	$26,6 \pm 3,0$	$28,1 \pm 2,4^*$
CFQ, баллы	$1,3 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3^*$
FAV, баллы	$16,6 \pm 1,3$	$17,0 \pm 1,0$
Тест «часы», баллы	$9,0 \pm 0,9$	$9,5 \pm 0,9$
Тест «10 слов по Лурии», баллы	$5,5 \pm 1,4$	$7,0 \pm 1,3^*$
Шифровка, баллы	$44,7 \pm 9,3$	$47,6 \pm 7,7^*$
Семантическое восприятие	$2,2 \pm 1,5$	$1,9 \pm 1,4$
Семантическая беглость		
Животные, число слов	$14,2 \pm 2,8$	$15,2 \pm 2,3$
Слова на «Б», число слов	$10,0 \pm 2,0$	$11,2 \pm 1,9$
Слова на «С», число слов	$10,3 \pm 2,0$	$11,0 \pm 2,0$
Тест Шульте, сек	$216,4 \pm 27,6$	$211,1 \pm 26,1^*$
Проба Векслера, ЭПП, баллы	$119,3 \pm 18,4$	$125,5 \pm 17,8^*$

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ ; MMSE (Mini-Mental State Examination) — шкала оценки когнитивной функции; Часы — тест рисования часов; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) — самооценка когнитивных ошибок; 10 слов — тест «10 слов по Лурии»; Шульте — тест на внимание Шульте; Векслера — тест памяти Векслера; ЭПП — эквивалентный показатель памяти.

Таблица 5

## ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ

Показатель	Исходно (n = 26)	На фоне терапии (n = 26)
MMSE, баллы	26,5 ± 2,2	28,3 ± 1,7*
CFQ, баллы	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,3*
FAV, баллы	16,6 ± 1,2	17,1 ± 1,2
Тест «часы», баллы	9,1 ± 0,9	9,4 ± 0,7
Тест «10 слов по Лурии», баллы	5,4 ± 1,4	6,8 ± 1,1*
Шифровка, баллы	47,7 ± 10,6	50,8 ± 9,5*
Семантическое восприятие	2,1 ± 2,2	1,8 ± 2,1
Семантическая беглость		
Животные, число слов	14,8 ± 1,5	16,5 ± 1,3*
Слова на «Б», число слов	11,7 ± 1,9	12,8 ± 1,5
Слова на «С», число слов	12,7 ± 2,2	12,7 ± 2,1
Тест Шульте, сек	208,9 ± 45,9	200,3 ± 42,3*
Проба Векслера, ЭПП, баллы	121,4 ± 16,7	127,4 ± 15,2*

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ ; MMSE (Mini-Mental State Examination) — шкала оценки когнитивной функции; Часы — тест рисования часов; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) — самооценка когнитивных ошибок; 10 слов — тест «10 слов по Лурии»; Шульте — тест на внимание Шульте; Векслера — тест памяти Векслера; ЭПП — эквивалентный показатель памяти.

продолжительности латентного периода КВП: периндоприлом ( $-12,0 \pm 6,9$  мсек,  $p < 0,05$ ), эпросартаном ( $-13,1 \pm 6,6$  мсек,  $p < 0,05$ ), амлодипином ( $-12,7 \pm 6,8$  мсек,  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Как известно, наличие АГ является одним из патогенетических факторов развития сосудистой деменции, которая сопровождается нарушением высших психических функций, резким ухудшением качества жизни больных, их социальной адаптации и существенно повышает затраты на лечение. Так, во Фремингемском исследовании в течение 12–15 лет наблюдали 1695 больных АГ в возрасте от 55 до 88 лет. В результате наблюдения была установлена отрицательная обратная связь между уровнями АД, длительностью АГ и показателями слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов [7]. В другом крупном исследовании, включавшем 1 000 больных АГ и длившемся 20 лет, показано, что повышение АД в 50 лет является фактором риска развития когнитивных расстройств в 70 лет [8]. Высокий уровень среднесуточного АД, отсутствие снижения АД ночью при СМАД ассоциировались с более низкими показателями когнитивных функций. В целом более выраженные когнитивные нарушения были отмечены у больных, не получавших антигипертензивной терапии.

В настоящее время известен ряд крупных рандомизированных исследований, в которых оценивалось влияние гипотензивной терапии на когнитивные функции. Особый интерес представляют результаты многоцентрового исследования

SYST-EUR, в котором приняли участие около 3 тысяч недементных пациентов старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипотензивная терапия нитрендипином у пожилых пациентов с АГ снижает частоту развития деменции на 50 % по сравнению с плацебо (7,7 против 3,8 случая на 1000 пациентов в год) [9]. Исследование PROGRESS продемонстрировало возможности терапии ИАПФ и их комбинации с диуретиками в профилактике повторного инсульта [9]. При этом в группе активной терапии отмечено лишь незначительное снижение общего количества случаев деменции на 12 %, но значимое снижение частоты случаев деменции, связанных с инсультом, на 34 % ( $p = 0,03$ ). В исследовании MOSES принимали участие больные, перенесшие мозговой инсульт. Группа активной терапии получала эпросартан в дозе 600 мг в сутки. При этом в отличие от исследования PROGRESS контрольная группа получала не плацебо, а антагонист кальция нитрендипин 10 мг в сутки, уже зарекомендовавший себя как препарат, эффективно снижающий мозговые осложнения АГ. Общая смертность, общее число сердечно-сосудистых событий и общее число мозговых осложнений явились первичными конечными точками, тогда как оценка когнитивных нарушений выносилась в качестве основной вторичной точки исследования. Основными результатами исследования стало снижение на 20 % общей смертности и всех сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, снижение на 25 % повторных инсультов и ассоциированных расстройств (транзиторные

ишемические атаки) и снижение на 30 % первичных сердечно-сосудистых осложнений, а также сопоставимая частота деменции в обеих группах [10]. Терапия эпросартаном в исследовании OSCAR у пациентов с АГ старше 50 лет в течение 6 месяцев приводила к улучшению когнитивной функции на фоне значимого снижения САД [11, 12]. Однако в основном все эти исследования проводились у пациентов, перенесших мозговой инсульт или относящихся к старшей возрастной группе. В нашем исследовании мы сравнивали эффективность антигипертензивной терапии антагонистами кальция, ИАПФ и блокаторами рецептора к АТ II в группе пациентов среднего возраста, без предшествующего инсульта.

Результаты СМАД в динамике продемонстрировали значимое снижение среднесуточного САД и ДАД, среднего САД и ДАД за день и ночь во всех трех группах, что согласуется с результатами других исследователей [13, 14]. В проведенном исследовании по данным нейропсихологического тестирования отмечалась более значимая динамика показателей, отражающих когнитивные функции на фоне терапии эпросартаном и амлодипином.

Для диагностики когнитивных расстройств у пациентов с АГ существенную информацию обеспечивает проведение нейрофизиологического исследования. Его существенными преимуществами является объективизация получаемых данных [15]. При регистрации КВП в проведенном нами исследовании было выявлено более значимое улучшение показателя на фоне терапии эпросартаном и амлодипином, по сравнению с периндоприлом.

Из возможных механизмов влияния антагонистов кальция на когнитивные функции в литературе обсуждается антиоксидантное, антипролиферативное действие, уменьшение гибели нейронов [16]. Ингибируя вход кальция в клетку, антагонисты кальция могут тормозить сокращение гладкомышечных клеток стенки сосудов, причем этот эффект более выражен в поврежденных зонах мозга [17, 18]. Высокая плотность зон связывания обнаружена в гиппокампе, хвостом ядре, церебральной коре, играющих важную роль в регуляции когнитивных функций [19].

В последние годы исследования в области профилактики деменции сфокусировались на различных представителях антагонистов рецепторов к АТ II. Это было обусловлено тем, что АТ II в центральной нервной системе напрямую связан с объемом ишемии мозговой ткани (чем выше уровень АТ II, тем меньше объем поражения при экспериментальном инсульте), и данными о том, что этот класс препаратов все же имеет преиму-

щество в отношении профилактики инсульта и его последствий. Brown и Brown в 1986 году предположили, что АТ II вызывает опосредованное сужение крупных мозговых сосудов, защищает менее крупные дистальные ветви. Иначе говоря, мощный вазоконстриктор АТ II может оказывать церебропротективное действие. Развитие этой гипотезы в дальнейшем продолжили французские ученые из группы А. Fournier, которые показали, что антигипертензивные препараты, которые стимулируют АТ2-рецепторы, обладают церебропротективными свойствами. К антигипертензивным препаратам, стимулирующим АТ2-рецепторы, относятся антагонисты кальция и блокаторы рецепторов ангиотензина II [20]. Таким образом, в связи с тем, что к концу нашего исследования все пациенты достигли целевого уровня АД, можно предположить, что эпросартан и амлодипин обладают самостоятельным нейропротективным эффектом по сравнению с периндоприлом, что выражалось в более значимом улучшении когнитивных функций.

### Выводы

1. Использование периндоприла, эпросартана и амлодипина сопоставимо по антигипертензивной эффективности.
2. Эпросартан и амлодипин приводят к нормализации суточного профиля АД у пациентов с АГ и ОЖ.
3. На фоне терапии эпросартаном и амлодипином отмечается более значимое улучшение когнитивных функций по результатам нейропсихологического тестирования и КВП, что делает их применение наиболее оправданным у пациентов с АГ и ОЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. — М.: Медицина, 1997. — 287 с. / Vereshchagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaya T.S. Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension. — М.: Meditsina, 1997. — 287 p. [Russian].
2. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. — М.: Медиаграфикс, 2006. — 200 с. / Suslina Z.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. Arterial hypertension, cerebral vascular pathology and antihypertensive treatment. — М.: Mediagrafiks, 2006. — 200 p. [Russian].
3. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. — М.: Медицина, 2001. — 191 с. / Shevchenko O.P., Praskurnichiy E.A., Yakhno N.N., Parfenov V.A. Arterial hyper-



tension and cerebral stroke. — М.: Meditsina, 2001. — 191 p. [Russian].

4. Petrovitch H., White L.R., Ross G.W. et al. Accuracy of clinical criteria for AD in the Honolulu-Asia Aging Study, a population-based study // *Neurology*. — 2001. — Vol. 57, № 2. — P. 226–234.

5. Jakobsson E., Gaston-Johansson F., Ohlén J., Bergh I. Clinical problems at the end of life in a Swedish population, including the role of advancing age and physical and cognitive function // *Scand. J. Public Health*. — 2008. — Vol. 36, № 2. — P. 177–182.

6. Конради А.О. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств // *Consilium medicum*. — 2005. — Т. 11, № 3. — С. 289–299. / Konradi A.O. Antihypertensive therapy in the prevention and correction of cognitive disorders // *Consilium medicum*. — 2005. — Vol. 11, № 3. — P. 289–299 [Russian].

7. Elias P.K., Elias M.F., Robbins M.A. et al. Blood pressure-related cognitive decline. Does age make a difference? // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 44, № 5. — P. 631–636.

8. Kilander L., Nyman H., Boberg M. et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men // *Hypertension*. — 1998. — Vol. 31, № 3. — P. 780–786.

9. Hanon O., Forette F. Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS // *J. Neurol. Sci.* — 2004. — Vol. 226, № 1–2. — P. 71–74.

10. Schrandt J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosaran compared with netrendipine for secondary prevention (MOSES study) // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, № 6. — P. 1218–1226.

11. Pathak A., Hanon O., Negre-Pages L., Sevenier F. OSCAR investigators. Rationale, design and methods of the OSCAR study: observational study on cognitive function and systolic blood pressure reduction in hypertensive patients // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 21, № 2. — P. 199–205.

12. Шляхто Е.В., Зуева И.Б. Влияние терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II на развитие когнитивных расстройств у больных артериальной гипертензией: результаты исследования OSCAR // *Артериальная гипертензия*. — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 22–29. / Shlyakhto Y.V., Zueva I.B. Influence of the therapy blockers receptors to angiotensin II on the development of cognitive disorders in patients with arterial hypertension: results of the research OSCAR // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2010. — Vol. 16, № 2. — P. 22–29 [Russian].

13. Недогода С.В., Брель У.А., Чаляби Т.А. Различная эффективность антагониста рецепторов ангиотензина II и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста // *Кардиоваск. тер. и профилактика*. — 2007. — Т. 7, № 3. — С. 21–25. / Nedogoda S.B., Brel U.A., Chalyabi T.A. Different efficiency antagonist of angiotensin II receptor and an inhibitor of angiotensin-converting enzyme in the correction of cognitive disorders in arterial hypertension in the elderly // *Cardiovascular Therapy and Prevention [Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika]*. — 2007. — Vol. 7, № 3. — P. 21–25 [Russian].

14. Шлымова Р.О., Майкотова А.М., Тундыбаева М.К. Нарушение суточного ритма артериального давления — фактор риска развития когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией // *Функцион. диагностика*. — 2007. — № 1 (спец. выпуск). — С. 25–32. / Shlymova R.O., Maykotova A.M., Tundybaeva M.K. Violation of the daily rhythm of blood pressure is a risk factor of development of cognitive disturbances in patients with arterial hypertension // *Functional Diagnostics [Funksionalnaya Diagnostika]*. — 2007. — № 1, suppl. — P. 25–32 [Russian].

15. Гнездицкий В.В. Эндогенные ВП. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. — М.: АОЗТ

«Антидор», 2001. — Т. 9. — С. 103–119. / Gnezdinskiy V.V. Endogenous evoked potentials. The experience of applying caused by potentials in clinical practice. — М.: АОЗТ «Антидор», 2001. — Vol. 9. — P. 103–119 [Russian].

16. Levine D.A., Langa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications // *Neurotherapeutics*. — 2011. — Vol. 8, № 3. — P. 361–373.

17. Filosa J., Blanco V. Neurovascular coupling in the mammalian brain // *Exp. Physiol.* — 2007. — Vol. 92, № 4. — P. 641–646.

18. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. Stroke and Alzheimer disease // *J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 100, № 1. — P. 328–335.

19. Kazda S., Towart R. Nimodipine A new calcium antagonist with preferential cerebrovascular action // *Acta Neurochirurgica*. — 1982. — Vol. 63, № 1–4. — P. 8–15.

20. Fournier A., Messerli F., Achard J., Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomised clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43, № 8. — P. 1343–1347.