



УДК 616.12-008.331.1-06-085:615.22

DOI 10.18413/2075-4728-2019-42-4-442-450

**ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II
НА КОГНИТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**EFFECT OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKADE
ON COGNITIVE PERFORMANCE
IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

**Л.В. Васильева, Е.В. Гостева, С.Ю. Попов, Е.М. Толстых, М.Н. Латышева
L.V. Vasilieva, E.V. Gosteva, S.Y. Popov, E.M. Tolstykh, M.N. Latisheva**

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
Россия, 394036, г. Воронеж, Студенческая, 10

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10 Studencheskaya St, Voronezh, 394036, Russia

E-mail: yanavm@yandex.ru

Аннотация

Известна необходимость оптимального контроля артериального давления для предотвращения или уменьшения нарушения сосудистых и когнитивных функций. Положительное влияние на когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией, перенесших инсульт, оказывают блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Однако обратимость ранних изменений сосудистых и когнитивных функций с помощью антигипертензивных препаратов у больных с коморбидностью артериальной гипертензии и метаболического синдрома изучена недостаточно. В связи с этим авторами оценивалось влияние 12-недельной терапии блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) на морфофункциональные изменения артериальной стенки и когнитивные показатели у 30 впервые обратившихся больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Комплексное обследование проводилось на 1–3 день и через 12 недель. При ультразвуковом исследовании определяли толщину интимы общей сонной артерии (ТИМ) и эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии (ЭЗВД). Когнитивные функции оценивали с помощью нейропсихологического исследования. Общий балл исполнительной функции был достоверно выше при наблюдении в течение 12 недель, чем при исходном обследовании больных (медиана 0,233 (IQR 0,447) vs -0,038 (0,936); $p = 0,001$). Применение БРА в течение 12 недель не привело к значительному улучшению показателей ТИМ, ЭЗВД. Получены диагностически значимые отрицательные взаимосвязи между ТИМ и комплексным вниманием ($r = -0,598$, $p = 0,0008$), исполнительной функцией ($r = -0,617$, $p = 0,0005$) и немедленной памятью ($r = -0,420$, $p = 0,026$), общими баллами при последующем наблюдении. Своевременная и эффективная антигипертензивная терапия блокаторами рецепторов ангиотензина II оказывает значительное положительное влияние на когнитивные показатели уже через 12 недель терапии. Ранее блокирование рецепторов ангиотензина II может играть важную роль в регрессе начальных нарушений когнитивных функций, связанных с сосудистыми изменениями, вызванными артериальной гипертензией.

Abstract

There is a known need for optimal blood pressure control to prevent or reduce vascular and cognitive impairment. The positive effect of angiotensin II receptor blockers (ARBs) on cognitive impairment in stroke patients with arterial hypertension is known. However, the reversibility of early changes in vascular and cognitive functions with antihypertensive drugs in patients with comorbidity of hypertension and metabolic syndrome. In our study, we evaluated the effect of 12 weeks of angiotensin II receptor blocker



(ARB) therapy on morphofunctional changes in the arterial wall and cognitive performance in 30 first-time patients with arterial hypertension with metabolic syndrome. Comprehensive examination was carried out on day 1–3 and after 12 weeks. Ultrasound examination determined the thickness of the intima of the common carotid artery (TIM) and endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery (esvd). Cognitive function was assessed using neuropsychological research. Overall Executive function score was significantly higher at 12-week follow-up than at baseline (median 0.233 (IQR 0.447) vs -0.038 (0.936); $p = 0.001$). The use of ARBS for 12 weeks did not lead to a significant improvement in TIM, esvd. Diagnostically significant negative relationships between TIM and complex attention ($r = -0,598$, $p = 0,0008$), Executive function ($r = -0,617$, $p = 0,0005$), and immediate memory ($r = -0,420$, $p = 0,026$), total scores at follow-up were obtained. Timely and effective antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers has a significant positive effect on cognitive performance after 12 weeks of therapy. Previously, blocking angiotensin II receptors may play an important role in the regression of initial cognitive impairment associated with vascular changes caused by hypertension.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, блокатор рецепторов ангиотензина II.

Keywords: Hypertension, metabolic syndrome, angiotensin II receptor blocker.

Введение

Во всем мире сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания считаются ведущими причинами смерти и относятся к общему базовому механизму атеросклероза [Czuriga-Kovacs, 2019]. Артериальная гипертензия, метаболический синдром являются важными независимыми факторами риска развития атеросклероза [Бубнова, 2009; Боке-рия, 2015; Gresty SEA, 2018]. Эндотелиальная дисфункция является патофизиологическим этапом в повреждении сосудов, при этом эндотелиальная дисфункция предплечья является высоко прогностическим фактором у не леченных пациентов с эссенциальной гипертензией [Мусихина, 2015; Szekely, 2018]. При дисфункции эндотелий может утратить свою способность защищать сосудистую систему за счет утраты ее антиатеросклеротического и антитромботического потенциала, тем самым играя ключевую патофизиологическую роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса [Mottillo, 2010]. Толщина интима-медиа в каротидном бассейне считается надежным маркером доклинического атеросклероза [Бычкова, 2015], имеет тесную корреляционную связь с тяжестью артериальной гипертензии, и ее утолщение является показателем прогрессирования атеросклероза [Puskas, 2017]. Толщина интима-медиа является прогностическим фактором для будущих сосудистых событий [Greving, 2015] и независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [Vlachopoulos, 2010].

Феномен ремоделирования сосудов является хорошо изученным, но продолжают обсуждаться последствия когнитивных нарушений у больных при артериальной гипертензии, особенно при коморбидной патологии. Американская ассоциация сердца опубликовала научное заявление о недостаточности данных, чтобы сделать научно обоснованные рекомендации по лечению когнитивных нарушений при гипертензии [Iadecola, 2016], однако недавно опубликованный систематический обзор определил Монреальскую Шкалу оценки когнитивных функций (MoCA) как рекомендуемый инструмент для дифференциации сосудистой деменции от сосудистых легких когнитивных нарушений [Balogh, 2019]. Обе публикации подчеркнули необходимость дальнейших исследований со следующим акцентом: «Антигипертензивные препараты в целом безопасны и широко доступны, но еще многое предстоит узнать о том, как наилучшим образом использовать их в течение жизни при наличии сопутствующих заболеваний и могут ли конкретные классы препаратов давать когнитивные преимущества помимо снижения АД» [Iadecola, 2016].

Существующие доказательства подтверждают связь между гипертензией и когнитивными процессами [Несукай, 2016; Gasecki, 2013]. Эта связь может быть опосредована нарушением сосудистой системы. Гипертензия нарушает структуру церебральных крове-



носных сосудов, способствует развитию атеросклероза и нарушает жизненно важные регуляторные механизмы цереброваскулярной системы. Гипертония была связана с исполнительными дисфункциями, снижением скорости умственной обработки и, реже, дефицитом памяти. Когнитивные нарушения хорошо документированы у людей с артериальной гипертензией, мало что известно об обратимости когнитивных изменений в этой популяции [Вахнина, 2013].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет центральную роль в патофизиологии артериальной гипертензии, а также сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, развивающихся из атеросклероза [Березин, 2009]. Известно, что, блокируя РААС, БРА обладают, помимо эффектов снижения артериального давления, сосудистым защитным и противоишемическим действием через их антиатеросклеротические, антитромботические и противовоспалительные эффекты [Cal, 2011]. Блокирование АТ рецепторов является новым потенциальным способом когнитивной защиты путем минимизации необратимого повреждения головного мозга и сердца [Czuriga-Kovacs, 2019]. Однако влияние блокирования АТ рецепторов на обратимость начальных атеросклеротических сосудистых изменений и когнитивных нарушений, вызванных ранней стадией артериальной гипертензии, все еще находится в стадии изучения.

Целью работы является оценка влияния блокады рецепторов АТII на ранние морфофункциональные изменения артериальной стенки и нарушения когнитивных функций у впервые выявленных больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом, взаимосвязи между исходными атеросклеротическими изменениями артериальной стенки и параметрами когнитивных функций.

Объекты и методы исследования

С сентября 2017 года по сентябрь 2018 года в исследование были включены 38 пациентов с недавно диагностированной артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. До исследования никто из участников не получал терапии блокаторами РААС. После первичного обследования была начата терапия БРА олмесартаном (Кардосал, Берлин-Хеми). Шесть больных были исключены из исследования в связи с несоблюдением протокола или переведены на комбинированную терапию из-за низкой эффективности антигипертензивной терапии. Таким образом, в итоговом анализе данных приняли участие 30 пациентов, средний возраст которых составил $(46,20 \pm 9,32)$ года, из них 19 мужчин (67 %) и 11 женщин (37 %) со средним индексом массы тела, равным $(32,21 \pm 2,14)$ кг/м². Завершилось обследование через 12 недель.

В исследование не включались лица, имеющие онкологические заболевания, тяжелые нарушения функции печени или почек, инфекционные заболевания и симптоматическую артериальную гипертензию, инсульт, наблюдаемые в анамнезе при общем физическом и неврологическом обследовании, рутинных лабораторных тестах и компьютерной томографии головного мозга. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ВГМУ имени Н.Н. Бурденко. Все участники дали письменное информированное согласие.

Забор венозной крови проводили в утренние часы. Ионы сыворотки крови, основные функции почек, уровень глюкозы и полный анализ крови определяли рутинными автоматизированными лабораторными методами. Концентрацию гликированного гемоглобина в крови измеряли иммунотурбодиметрическим методом с сенсбилизацией частицами (Vitalab Flexog E, Голландия) и непосредственным определением HbA1c. Липидный профиль изучали с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием автоматического биохимического анализатора (Vital Scientific, Голландия) и реагентов (Bioson, Германия). Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) оценивали фотометрически ферментативным методом с использованием автоматического биохимического анализатора и реактивов фирмы «Гален» (Россия). Триглицериды (ТГ) измеряли на том же анализаторе энзиматическим методом при длине волны 500 нм. Уро-



вень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли расчетным методом по формуле W. Friedewald (1972 г.) Высококчувствительный С-реактивный белок оценивали методом турбидиметрического анализа на анализаторе Integra 800 (Roche Diagnostics, Мангейм, Германия).

Динамическое исследование электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД) проводили по стандартному протоколу с использованием носимых мониторов «Кардиотехника 04-АД3» (Инкарт, Россия). Исследование начинали в 12-13 часов для оценки динамики АД в утренние часы. Артериальное давление регистрировалось каждые 15 минут в дневное время и каждые 30 минут ночью, при плохой переносимости исследования – 30 минут в дневные и 60 минут в ночные часы. Исследование считали выполненным, если было получено не менее 14 успешных измерений в дневные часы и 7 – в ночные часы, для оценки вариабельности АД – не менее 50 успешных измерений в течение дня. На основании результатов суточного мониторинга артериального давления (СМАД) были определены средние систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС), степень ночного снижения давления, а также систолический и диастолический индексы в дневное и ночное время (ИВ) – процент времени, в течение которого АД превышает пороговый уровень. В соответствии с рекомендациями значения ИВ более 30 % расценивали как несомненно повышенное АД. Индекс времени более 50 % (днем и/или ночью) свидетельствовал о стабильной артериальной гипертензии.

Для измерения толщины интимы-медиа общей сонной артерии (ТИМ) использовали ультразвуковое оборудование Vivid-3 (GE) и MyLab 70 (Esaote, Италия) с линейным датчиком 7,5 МГц. Измерения проводились в конце диастолы на замороженных, увеличенных изображениях. Измерения ТИМ проводили в дальней стенке артерии общей сонной артерии на 10 мм проксимальнее сонной луковицы. ТИМ определяли как расстояние между просветом-интима-интерфейсом и верхним слоем адвентиции. С обеих сторон было проведено пять измерений ТИМ. Было рассчитано среднее из десяти значений ТИМ у каждого пациента.

Оценку эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили линейным датчиком 10 МГц. Плечевая артерия сканировалась в продольном сечении на протяжении 3–5 см выше локтевого сгиба с оптимальной визуализацией границы раздела «интима-просвет сосуда» передней и задней стенок. Измеряли исходный диаметр плечевой артерии в покое, потом на 5 минут нагнетали воздух в манжету до давления, на 50 мм рт. ст. превышавшего исходное АДс. Диаметр артерии измеряли сразу после снятия манжеты и через 30 и 60 секунд после восстановления кровотока. Степень расширения менее 10 % по сравнению с исходным или сужение сосуда является проявлением дисфункции эндотелия, так как индуцированная реактивная гиперемия способствует увеличению напряжения сдвига опосредованному высвобождению оксида азота и последующей вазодилатации.

Все пациенты прошли комплексное нейропсихологическое обследование, проведенное и оцененное психиатром. Тестовая батарея была составлена специально для определения основных нейрокогнитивных функций, перечисленных в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM-5): время реакции, внимание, исполнительная функция, обучение, память и перцептивно-моторные навыки. Батарея включала в себя наиболее чувствительные тесты для выявления незначительных отклонений когнитивных функций, которые не обязательно проявляются в повседневной деятельности. Каждый тест батареи отнесен к одной из трех нейропсихологических областей, имеющих важное значение при связанных с гипертензией когнитивных нарушениях. Поскольку оценка тревожности и депрессии является основным требованием при нейрокогнитивном обследовании, испытуемые заполнили анкету тревожности и депрессии Бека; что позволило нам изучить их влияние на состояние здоровья.

Статистический анализ проводился с использованием STATISTICA 10.0, формирование базы данных пациентов вели с помощью таблиц Excel MS Office 2010. Исходные и



полученные значения были описаны с использованием стандартной статистики и сравнены с помощью парных *t*-тестов, если были выполнены предположения о нормальности, или по Уилкоксоу. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Параметры значений представлены в виде среднего показателя со стандартным отклонением или медианы (интерквартильный размах). Общие баллы для каждой нейропсихологической области были получены путем направленной коррекции каждой переменной в этой области, их стандартизации и взятия их среднего значения. Связь между клиническими данными и нейропсихологическими исходами оценивали с помощью линейной регрессии. Оценки корреляции были основаны на коэффициенте корреляции Пирсона.

Результаты и их обсуждение

В 12-недельном наблюдении не было выявлено достоверных различий по сравнению с исходным уровнем в традиционных показателях сосудистого риска, функции почек или полном анализе крови. При проведении СМАД выявлено достоверное ($M \pm SD$) снижение систолического АД днем ($144,60 \pm 9,04$) мм рт. ст. исходно и ($132,20 \pm 8,12$) мм рт. ст. через 12 недель ($p = 0,0003$); ночью исходно – ($129,1 \pm 12,69$) и после лечения – ($118,8 \pm 10,45$) мм рт. ст. ($p = 0,02$). Диастолическое артериальное давление снижалось днем исходно ($89,1 \pm 5,54$) и после лечения – ($82,3 \pm 5,75$) мм рт. ст.; ночью исходно – ($76,1 \pm 2,3$) мм рт. ст., после лечения – ($69 \pm 2,2$) мм рт. ст. ($p = 0,0001$). Также отмечено снижение систолического индекса времени как днем (исходно – 56 %, после лечения – 24 %), так и в ночное время (исходно – 46 %, после лечения – 13 %). Однако не было выявлено достоверных различий между исходным и последующим показателями дневного или ночного диастолического индекса времени.

Через 12 недель терапии олмесартаном достоверного снижения величины ТИМ не наблюдалось ($0,55 \pm 0,10$) мм в исходном состоянии и ($0,54 \pm 0,08$) мм после лечения, $p = 0,125$). После 3-месячного применения олмесартана достоверного увеличения показателя эндотелий-зависимой вазодилатации не наблюдалось ($7,52 \pm 2,21$) % в исходном состоянии и ($8,12 \pm 2,60$) % в после лечения, $p = 0,393$).

Результаты нейропсихологического тестирования показали, что через 12 недель терапии олмесартаном получено достоверное улучшение показателей исполнительной функции ($-0,038$ ($0,936$) против $0,233$ ($0,447$); $p = 0,001$); исследуемые пациенты имели достоверно лучшие показатели по визуальной беглости (5-балльный тест, $96,27$ ($11,76$) против $98,68$ ($5,26$); $p = 0,009$) и навыки торможения (версия теста Струпа Виктория, $2,0$ ($0,533$) против $1,78$ ($0,444$), $p = 0,010$). Комплекс внимания и немедленная память не показали значительного улучшения от исходного уровня до последующего наблюдения. Участники исследования достигли достоверно более низких баллов по тестам, оценивающим тревожность (Spielberger State Anxiety Inventory, $p = 0,016$) и депрессию (Beck Depression Inventory, $p = 0,031$) при последующем наблюдении по сравнению с исходным уровнем.

Нами были проанализированы взаимосвязи между морфофункциональными характеристиками артериальной стенки и параметрами когнитивных функций с помощью корреляционного анализа Пирсона. Выявлены значимые отрицательные корреляции между ТИМ и комплексным вниманием ($r = -0,482$, $p = 0,008$ в исходном состоянии; $r = -0,598$, $p = 0,0008$ при последующем наблюдении), исполнительная функция ($r = -0,420$, $p = 0,006$ в исходном состоянии; $r = -0,617$, $p = 0,0005$ при последующем наблюдении) и оперативная память ($r = -0,420$, $p = 0,026$ при последующем наблюдении). ЭЗВД достоверно и отрицательно коррелировала со шкалой тревожности по шкале Спилбергера в исходном состоянии ($r = -0,606$, $p = 0,001$).

При оценке взаимосвязи между результатами СМАД и общими показателями нейрокогнитивных тестов АД систолическое достоверно и отрицательно коррелировало с общим баллом непосредственного запоминания в исходном состоянии ($r = -0,409$,



$p = 0,034$). Кроме того, систолический индекс времени имел значимые и отрицательные связи с общим баллом непосредственного запоминания ($r = -0,436$, $p = 0,023$) и общий балл исполнительной функции ($r = -0,475$, $p = 0,012$) на исходном уровне. Анализируя ассоциации уровней тревожности и депрессии с общими баллами теста, тревожность состояния показала значимые и отрицательные корреляции с непосредственной памятью в исходном состоянии ($r = -0,413$, $p = 0,023$) и исполнительной функцией при последующем наблюдении ($r = -0,398$, $p = 0,030$).

Так как при артериальной гипертензии наиболее распространенные сосудистые поражения не являются полностью обратимыми, четко показана важность профилактики, раннего лечения и более эффективного контроля артериального давления [Szekely, 2018]. Снижая вредные эффекты ангиотензина II, блокада РААС с помощью БРА (олмесартана) можно обеспечить рациональный подход к профилактике повреждения сосудов и когнитивных изменений при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. Кроме того, при антигипертензивном лечении блокаторы рецепторов ангиотензина II могут улучшить эндотелиальную дисфункцию, оцениваемую по ЭЗВД, лучше, чем другие лекарственные препараты [Matsumoto, 2010]. Ряд авторов [Puato, 2010] показали, что хорошо контролируемые уровни артериального давления могут предотвратить проатерогенное ремоделирование сонных артерий. С другой стороны, каротидная ТИМ прогрессивно увеличивалась [Филиппов и др., 2016], несмотря на хорошо контролируемые значения домашнего артериального давления. После повреждения сосудов значительное количество ранних неоинтимальных дендритных клеток показали экспрессию рецептора ангиотензина-II. Nagata и др. [2010] обнаружили, что даже краткосрочная терапия олмесартаном может уменьшить процессы ремоделирования в поврежденных сосудах за счет значительного снижения неоинтимального роста. В нашем исследовании редуцирующий эффект 12-недельной блокады рецепторов АТ II на каротидную ТИМ не достиг значимого уровня.

Имеющиеся на сегодняшний день данные убедительно указывают на отрицательное влияние артериальной гипертензии на когнитивные функции в пожилом возрасте, особенно на исполнительную функцию и скорость обработки данных, память. После длительного наблюдения было продемонстрировано очевидное преимущество антигипертензивной терапии в отношении когнитивных функций [Matsumoto, 2010]. Однако на сегодняшний день имеются ограниченные данные о влиянии краткосрочной антигипертензивной терапии на когнитивные функции. В исследованиях с применением БРА было показано значительное улучшение церебральной гемодинамики и когнитивных функций [Nagata, 2010; Rudzifski, 2007]. Проведенное нами исследование показало, что применяемая краткосрочная (12-недельная) антигипертензивная терапия БРА привела к значительному улучшению исполнительных функций.

Связь между гипертонией и тревожностью хорошо известна, однако влияние антигипертензивной терапии на тревожность менее ясно и все еще остается спорным [Fulesdi, 1998]. Наши данные свидетельствуют о том, что уровень депрессии после применения БРА в течение 12 недель значительно снижается у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией с метаболическим синдромом.

Ограничением нашего исследования следует считать предвзятость отбора: врачи первичной медицинской помощи направляли к нам пациентов с гипертонической болезнью с метаболическим синдромом, которые ранее не проходили лечение, и авторы данного исследования должны были подтвердить диагноз через диагностическое обследование (амбулаторный мониторинг АД, консультация психиатра и т.д.). Часть пациентов выбыла из исследования. Это привело к относительно небольшому количеству исследуемой выборки. Однако значительное улучшение когнитивных изменений, вызванных ранними сосудистыми поражениями, связанными с артериальной гипертензией при метаболиче-



ском синдроме, подчеркивает положительное влияние блокаторов рецепторов АТ II на сосудистые изменения и последующие когнитивные нарушения.

Заключение

Своевременная и эффективная антигипертензивная терапия блокаторами рецепторов АТ II в течение короткого периода времени (12 недель) приводила к значительному улучшению когнитивных показателей, нарушенных повреждением сосудов, связанным с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Наше исследование показало, что блокаторы рецепторов АТ II могут быть использованы для уменьшения когнитивных нарушений, вызванных начальным сосудистым повреждением, связанным с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме.

Что касается более длительного лечения, то мы продолжим исследования для определения продолжительности блокирования АТ рецепторов, необходимой для значительного улучшения повреждения сосудов, связанного с артериальной гипертензией у больных с метаболическим синдромом.

Список литературы

1. Березин А.Е., 2009. Клиническая эффективность и безопасность применения олмесартана – нового антагониста рецепторов к ангиотензину II у пациентов с артериальной гипертензией. Украинський медичний часопис, 4 (72): 25–30.
2. Бокерия Л.А. 2015. Анализ показателей заболеваемости различными формами болезней системы кровообращения в федеральных округах РФ. Здоровоохранение. 6: 66–75.
3. Бубнова М.Г. 2009. Ожирение и кардиометаболический риск пациента. Возможности профилактики. Врач, 5: 48–53
4. Бычкова Н.Г., Бычкова С.А., Бычков О.А., 2015 Особенности показателей системного воспаления, липидного профиля и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Современная медицина: актуальные вопросы, 46: 19–27.
5. Вахнина Н.В., Захаров В.В. 2013. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Нервные болезни, 3: 16–21.
6. Мусихина Н.А. 2015. Биохимические показатели, ассоциированные с дисфункцией эндотелия, у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Уральский медицинский журнал, 10: 120–125.
7. Несукай Е.Г., 2016. Возможности сартанов в лечении артериальной гипертензии и коморбидных состояний: выбор олмесартана. Артериальная гипертензия, 2 (46): 11–20.
8. Филиппов А.Е., Обрезан А.Г., Помогайбо Б.В., Бовтюшко П.В. 2016. Оценка риска развития клинических осложнений атеросклероза по толщине комплекса «интима-медиа» общих сонных и бедренных артерий. Атеросклероз и дислипидемии, 3: 39–46.
9. Cal L.A., Maso L.D, Caielli P. 2011. Effect of olmesartan on oxidative stress in hypertensive patients: mechanistic support to clinical trials derived evidence. Blood Press. 20 (6): 376–82.
10. Celermajer D.S. 1992. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. Lancet. 340 (8828): 1111–1115.
11. Czuriga-Kovacs K.R., Czuriga D., Kardos L. 2019. Reply to letter: Reversibility of hypertension-induced subclinical vascular changes: do the new ACC/AHA 2017 blood pressure guidelines and heart rate changes make a difference? J Clin Hypertens, 21 (5): 1243–1244.
12. Czuriga-Kovacs K.R., Szekeres C.C., Bajko Z. 2019. Hypertension-induced subclinical vascular and cognitive changes are reversible-An observational cohort study. J Clin Hypertens, 21: 658–67.
13. Fulesdi B., Valikovics A., Orosz L. 1998. Assessment of cerebrovascular reactivity in patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid artery lesions. Orv Hetil, 139: 623–8.
14. Gasecki D., Kwarciany M., Nyka W. 2013. Hypertension, brain damage and cognitive decline. Curr Hypertens Rep, 15: 547–58.
15. Gresty C.E.A., Clare E., Devey D.S. 2018. Flower preferences and pollen transport networks for cavity-nesting solitary bees: implications for the design of agri-environment schemes. Ecol Evol, 8: 7574–87.



16. Greving J.P., Diener H.C., Csiba L. 2015 Individual patient data meta-analysis of antiplatelet regimens after noncardioembolic stroke or TIA: rationale and design. *Int J Stroke*; 10 Suppl A. 100: 145–50.
17. Iadecola C., Yaffe K., Biller J. 2016. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American heart association. *Hypertension*, 68: E67–94.
18. Matsumoto S., Shimodozono M., Miyata R., 2010. The angiotensin II type 1 receptor antagonist olmesartan preserves cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity, and accelerates rehabilitative outcomes in hypertensive patients with a history of stroke. *Int. J. Neurosci*, 120 (5): 372–80.
19. Mottillo S., Filion K.B., Genest J., Lawrence J., Pilot L., Poirier P., Rinfret S., Schiffrin E.L. 2010. Metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and metaanalysis. *J. Am. Coll. Cardiol*, 56 (14): 1113–1132.
20. Nagata R., Kawabe K., Ikeda K. 2010. Olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, restores cerebral hypoperfusion in elderly patients with hypertension. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 19 (3): 236–240.
21. Puskas S, Kozak N, Sulina D, 2017. Quantitative EEG in obstructive sleep apnea syndrome: a review of the literature. *Rev Neurosci*. 28: 265–70.
22. Puskas S, Kozak N, Sulina D, 2017. Quantitative EEG in obstructive sleep apnea syndrome: a review of the literature. *Rev Neurosci*. 28: 265–70.
23. Rudzifski W., Swiat M., Tomaszewski M. 2007. Cerebral hemodynamics and investigations of cerebral blood flow regulation. *Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur.* 10: 29–42.
24. Szekely E.G., Czuriga-Kovacs K.R., Bereczky Z., 2018 Low factor XIII levels after intravenous thrombolysis predict short-term mortality in ischemic stroke patients. *Sci Rep*. 8: 7662
25. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C., 2010 Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 55: 1318–27.

References

1. Berezin A.E. 2009. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' primeneniya olmesartana – novogo antagonista receptorov k angiotenzinu II u pacientov s arterial'noj gipertenziej [Clinical efficacy and safety of olmesartan, a novel angiotensin II receptor antagonist in patients with hypertension]. *Ukr. med. chasopis*. 4 (72): 25–30.
2. Bokerija L.A. 2015. Analiz pokazatelej zaboлеваemosti razlichnymi formami boleznij sistemy krovoobrashhenija v federal'nyh okrugah RF [Analysis of indicators of morbidity of various forms of diseases of the circulatory system in the Federal districts of the Russian Federation]. *Zdravoohranenie*. 6: 66–75.
3. Bubnova M.G. 2009. Ozhirenie i kardiometabolicheskij risk pacienta. Vozmozhnosti profilaktiki [Obesity and cardiometabolic risk of the patient. The possibility of prevention]. 5: 48–53.
4. Bychkova N.G., Bychkova S.A., Bychkov O.A. 2015. Osobennosti pokazatelej sistemnogo vospaleniya, lipidnogo profilya i ehndotelial'noj disfunktsii u bol'nykh arterial'noj gipertenziej s metabolicheskim sindromom [Features of indicators of systemic inflammation, lipid profile and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension with metabolic syndrome]. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy*. 46: 19–27
5. Vakhnina N.V., Zakharov V.V. 2013. Kognitivnye narusheniya pri arterial'noj gipertenzii. [Cognitive impairment in hypertension]. *Nervnye bolezni*. 3: 16–21
6. Musikhina N.A. 2015. Biokhimicheskie pokazateli, assotsirovannye s disfunktsiej ehndoteliya, u patsientov s arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Biochemical parameters associated with endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and coronary heart disease]. *Ural'skij meditsinskij zhurnal*. 10: 120–125.
7. Nesukaj E.G., 2016. Vozmozhnosti sartanov v lechenii arterial'noj gipertenzii i komorbidnykh sostoyanij: vybor olmesartana [Possibilities of sartans in the treatment of hypertension and comorbid conditions: the choice of olmesartan]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2 (46): 11–20.
8. Filippov A.E., Obrezan A.G., Pomogajbo B.V., Bovtyushko P.V., 2016 Ocenka riska razvitiya klinicheskikh oslozhenij ateroskleroza po tolshchine kompleksa «intima-media» obshchih sonnyh i bedrennyh arterij. [Risk Assessment of clinical complications of atherosclerosis by the thickness of the intima-media complex of common carotid and femoral arteries]. *Atherosclerosis and dyslipidemia*, 3: 39–46.
9. Cal L.A., Maso L.D., Caielli P. 2011. Effect of olmesartan on oxidative stress in hypertensive patients: mechanistic support to clinical trials derived evidence. *Blood Press*. 20 (6): 376–82.



10. Celermajer D.S. 1992. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 340 (8828): 1111–1115.
11. Czuriga-Kovacs K.R., Czuriga D., Kardos L. 2019. Reply to letter: Reversibility of hypertension-induced subclinical vascular changes: do the new ACC/AHA 2017 blood pressure guidelines and heart rate changes make a difference? *J Clin Hypertens*, 21 (5): 1243–1244.
12. Czuriga-Kovacs K.R., Szekeres C.C., Bajko Z. 2019. Hypertension-induced subclinical vascular and cognitive changes are reversible—An observational cohort study. *J Clin Hypertens*, 21: 658–67.
13. Fulesdi B., Valikovics A., Orosz L. 1998. Assessment of cerebrovascular reactivity in patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid artery lesions. *Orv Hetil*, 139: 623–8.
14. Gasecki D., Kwarciany M., Nyka W. 2013. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep*, 15: 547–58.
15. Gresty C.E.A., Clare E., Devey D.S. 2018. Flower preferences and pollen transport networks for cavity-nesting solitary bees: implications for the design of agri-environment schemes. *Ecol Evol*, 8: 7574–87.
16. Greving J.P., Diener H.C., Csiba L. 2015 Individual patient data meta-analysis of antiplatelet regimens after noncardioembolic stroke or TIA: rationale and design. *Int J Stroke*; 10 Suppl A. 100: 145–50.
17. Iadecola C., Yaffe K., Biller J. 2016. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American heart association. *Hypertension*, 68: E67–94.
18. Matsumoto S., Shimodozono M., Miyata R., 2010. The angiotensin II type 1 receptor antagonist olmesartan preserves cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity, and accelerates rehabilitative outcomes in hypertensive patients with a history of stroke. *Int. J. Neurosci*, 120 (5): 372–80.
19. Mottillo S., Filion K.B., Genest J., Lawrence J., Pilot L., Poirier P., Rinfret S., Schiffrin E.L. 2010. Metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and metaanalysis. *J. Am. Coll. Cardiol*, 56 (14): 1113–1132.
20. Nagata R., Kawabe K., Ikeda K. 2010. Olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, restores cerebral hypoperfusion in elderly patients with hypertension. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 19 (3): 236–240.
21. Puato M., Faggini E., Rattazzi M. 2010 Atorvastatin reduces macrophage accumulation in atherosclerotic plaques: a comparison of a nonstatin-based regimen in patients undergoing carotid endarterectomy. *Stroke* 41:1163–1168.
22. Puskas S, Kozak N, Sulina D, 2017. Quantitative EEG in obstructive sleep apnea syndrome: a review of the literature. *Rev Neurosci*. 28: 265–70.
23. Rudzifski W., Swiat M., Tomaszewski M. 2007. Cerebral hemodynamics and investigations of cerebral blood flow regulation. *Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur*. 10: 29–42.
24. Szekely E.G., Czuriga-Kovacs K.R., Bereczky Z., 2018 Low factor XIII levels after intravenous thrombolysis predict short-term mortality in ischemic stroke patients. *Sci Rep*. 8: 7662
25. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C., 2010 Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 55: 1318–27.

Ссылка для цитирования статьи

For citation

Васильева Л.В., Гостева Е.В., Попов С.Ю., Толстых Е.М., Латышева М.Н. 2019. Влияние блокады рецепторов ангиотензина II на когнитивные показатели у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация*, 42(4): 442–450. DOI 10.18413/2075-4728-2019-42-4-442-450

Vasilieva L.V., Gosteva E.V., Popov S.Y., Tolstykh E.M., Latisheva M.N. 2019. Effect of angiotensin II receptor blockade on cognitive performance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy series*. 42(4): 442–450 (in Russian). DOI 10.18413/2075-4728-2019-42-4-442-450