

Улучшение когнитивных функций пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией в результате лечения фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Екатерина Викторовна Борисова^{3,4},
Алексей Иванович Кочетков¹, Татьяна Максимовна Остроумова²,
Ольга Валентиновна Бондарец³

¹ ОСП РГНКЦ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

⁴ Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

Разные антигипертензивные препараты неодинаково влияют на когнитивные функции, а данные о влиянии фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов на когнитивное функционирование представлены в единичных исследованиях.

Цель. Изучить влияние ФК амлодипин/валсартан (А/В) на уровень артериального давления (АД) в течение суток и когнитивные функции у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени, ранее не получавших регулярную медикаментозную антигипертензивную терапию (АГТ).

Материал и методы. В ретроспективном исследовании на основе изучения данных историй болезни была сформирована группа пациентов с АГ (n=38; возраст 49,7±7,0 лет), у которых в результате терапии ФК А/В был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (<140/90 мм рт.ст.). У всех больных АГ через 12 нед с момента достижения целевого АД проведена оценка эффективности антигипертензивного лечения с использованием амбулаторного мониторинга АД. Также была сформирована контрольная группа из сопоставимых по возрасту здоровых лиц (n=20; возраст 45,4±5,1 лет). У всех участников исследования, исходно и в конце 12-ти недельного наблюдения имелись данные о состоянии когнитивных функций по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), тесту «10 слов» (непосредственное и отсроченное воспроизведение), тесту вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), тесту связи цифр (Trail making test, part A – TMT, часть А), тесту связи цифр и букв (TMT, часть В), тесту Струпа, а также исходные результаты по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона.

Результаты. В результате терапии ФК А/В статистически значимо снизилось систолическое и диастолическое АД в течение суток, в периоды бодрствования и сна (p<0,001 во всех случаях), пульсовое АД (p<0,01 для всех указанных периодов). В конце наблюдения в группе больных АГ отмечено статистически значимое улучшение результатов когнитивных тестов: уменьшились время выполнения части В TMT (с 114,7±37,0 до 96,3±26,5 с; p=0,001); разница во времени между временем выполнения части В и части А TMT (с 75,2±32,8 до 57,7±20,1 с; p=0,002); время выполнения 3 части теста Струпа (с 117,0±28,1 до 108,0±28,4 с; p=0,013); и коэффициент интерференции (с 50,9±19,2 до 43,1±22,0, p=0,011); увеличился средний балл в тесте MoCA (с 28,4±1,3 до 29,4±1,2 баллов; p=0,001); а также возросло количество слов в тесте «10 слов» как при непосредственном (с 5,7±1,3 до 6,5±1,2; p=0,001), так и при отсроченном воспроизведении (с 6,3±2,1 до 6,9±1,7; p=0,006); в тестах литературных (с 11,7±3,4 до 13,2±3,2; p=0,020) и категориальных ассоциаций (с 7,3±2,5 до 9,5±2,9; p<0,001). В контрольной группе в конце наблюдения статистически значимо увеличилось количество слов при непосредственном (с 5,8±0,9 до 6,6±1,1; p<0,05) и отсроченном (с 5,9±1,8 до 8,2±1,4; p<0,001) воспроизведении по сравнению с исходным уровнем.

Заключение. При ретроспективном анализе данных у пациентов среднего возраста с АГ, принимавших ФК А/В в течение 12 нед после достижения целевого АД, отмечена положительная динамика когнитивного функционирования.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертония, когнитивные функции, средний возраст, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, валсартан, амлодипин.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Бондарец О.В. Улучшение когнитивных функций пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией в результате лечения фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):54-62. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-54-62

Improving the cognitive functions in the middle-aged patients with essential arterial hypertension after the treatment with amlodipine/valsartan single-pill combination

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Ekaterina V. Borisova^{3,4}, Alexey I. Kochetkov¹, Tatiana M. Ostroumova², Olga V. Bondarec³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

⁴ E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital. Federativnii prospect 17, Moscow, 111399 Russia

Different antihypertensive drugs differently affect cognitive function, and data on the effect of single-pill combination (SPC) of antihypertensive drugs on cognitive function are presented only in single studies.

Aim. To investigate the impact of amlodipine/valsartan SPC (A/V SPC) on blood pressure (BP) level and cognitive functions in the middle-aged antihypertensive treatment-naïve patients with stage II grade 1-2 essential arterial hypertension.

Methods. A group of patients with stage II grade 1-2 essential arterial hypertension who had not previously received regular antihypertensive treatment (n=38, age 49.7±7.0 years) was retrospectively formed. All the patients were treated with A/V SPC and all of them achieved target office BP (less than 140/90 mm Hg). And after 12-week follow-up (since the time of reaching the target BP) the antihypertensive treatment efficacy assessment using ambulatory BP monitoring (ABPM) were performed in all included hypertensive patients. Age-matched healthy people with normal BP (n=20, mean age 45.4±5.1 years) represented a control group. In all participants cognitive functions were evaluated by 5 different tests at baseline and at the end of follow-up: Montreal Cognitive Assessment (MoCA); Trail Making test (part A and part B), Stroop Color and Word Test; verbal fluency test; 10-item word list learning task. Baseline Hamilton depression and anxiety rating scale data were also available in all individuals.

Results. According to the ABPM data 24-hour, day-time and night-time systolic, diastolic and pulse BP significantly decreased after the treatment with A/V SPC (p<0.001 for systolic and diastolic BP and p<0.01 for pulse BP). After the treatment with A/V SPC significantly improved results of cognitive tests in hypertensive patients: decreased time in Trail Making Test part B (from 114.7±37.0 to 96.3±26.5 s; p=0.001); time difference between part B and part A of Trail Making Test (from 75.2±32.8 to 57.7±20.1 s; p=0.002); time in Stroop test part 3 (from 117.0±28.1 to 108.0±28.4 s; p=0.013); and interference score (from 50.9±19.2 to 43.1±22.0 s; p=0.011); increased MoCA score (from 28.4±1.3 to 29.4±1.2; p=0.001); as well as increased the 10-item word list learning task – immediate recall (from 5.7±1.3 to 6.5±1.2 words; p=0.001); 10-item word list learning task – delayed recall (from 6.3±2.1 to 6.9±1.7 words; p=0.006); literal fluency (from 11.7±3.4 to 13.2±3.2 words; p=0.020) and categorical fluency (from 7.3±2.5 to 9.5±2.9 words; p<0.001). In control group at the end of follow-up compared to baseline significantly increased the 10-item word list learning task – immediate recall (from 5.8±0.9 to 6.6±1.1 words; p<0.05) and delayed recall (from 5.9±1.8 to 8.2±1.4 words; p<0.001).

Conclusion. In retrospective analysis improvement of cognitive function was found in middle-aged patients with hypertension, taking A/V SPC for 12 weeks after reaching the target BP.

Keywords: essential arterial hypertension, cognitive functions, middle-age, single-pill combinations of antihypertensive drugs, valsartan, amlodipine.

For citation: Ostroumova O.D., Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Bondarev O.V. Improving the cognitive functions in the middle-aged patients with essential arterial hypertension after the treatment with amlodipine/valsartan single-pill combination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):54-62. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-54-62

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 31.01.2019

Accepted / Принята в печать: 04.02.2019

Одним из главных и наиболее часто встречающихся клинических проявлений сосудистых нарушений в головном мозге служат когнитивные нарушения (КН). В настоящее время в мире наблюдается тренд увеличения распространенности КН и деменции, что отчасти связано с ростом ожидаемой продолжительности жизни населения [1]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (2018 г.) [2] на сегодняшний день заболеваемость деменцией составляет 9,9 млн случаев в год, а количество лиц, имеющих данное состояние, оценивается приблизительно в 50 млн человек. По прогнозам в ближайшие десятилетия это число будет только прогрессивно повышаться – до 82 млн к 2030 г. и до 152 млн к 2050 г. Основными причинами развития КН, причем, нередко сочетающимися друг с другом, служат цереброваскулярные заболевания и болезнь Альцгеймера, на их долю приходится примерно 80% всех КН, а в общей структуре собственно деменции сосудистая деменция выявляется в 25-30% случаев [3].

Среди всех сосудистых причин возникновения КН роль главного триггера, наиболее существенно увеличивающего шансы развития данных нарушений, играет артериальная гипертензия АГ [4,5], которой страдает свыше 1 млрд человек (40% мирового населения). АГ вносит наиболее весомый вклад в формирование глобального бремени болезней и в общее снижение уровня здоровья [5]. Повышенное артериальное давление (АД) представляет собой важный и

широко распространенный фактор, способствующий дезорганизации церебральной микроциркуляции в любом возрасте и, как следствие, снижению перфузии [5]. Согласно эпидемиологическим данным, повышенное АД на четвертой и пятой декаде жизни в отсутствие антигипертензивной терапии (АГТ) доказано увеличивает риск развития КН в течение следующих 20-30 лет [6].

Таким образом, не вызывает сомнений клинико-социальная значимость КН в современном здравоохранении и необходимость поиска оптимальных стратегий профилактики возникновения и коррекции уже имеющихся расстройств. Если принять во внимание главенствующую роль повышенного АД среди всех сосудистых факторов риска данных нарушений, то востребованными явились бы сведения о влиянии различных схем АГТ на выраженность КН. В связи с этим необходимо указать, что в 2018 г. были приняты новые Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ [7], в которых подчеркивается необходимость назначения комбинированной АГТ большинству пациентов уже на старте лечения – всем больным АГ 2-3 степени вне зависимости от риска, и больным с АГ 1 степени при наличии высокого/очень высокого риска и/или признаков поражения органов мишеней (ПОМ), опосредованного АГ [7]. В обновленных рекомендациях [7] доминирующей стратегией комбинированной АГТ является назначение фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов

(АГП) в связи с целым рядом существенных преимуществ. В отсутствии особых клинических ситуаций одной из предпочтительных схем АГТ служит сочетание блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и дигидропиридинового антагониста кальция (АК) или диуретика [7].

Изучение эффектов комбинированной АГТ на КН проводилось в крайне ограниченном количестве исследований, а влияние ФК АГП на когнитивные функции оценивалось лишь в единичных работах [8,9], причем, у пациентов старших возрастных групп с выраженными изменениями в органах-мишенях, опосредованными как АГ, так и, как правило, коморбидной патологией. Поэтому необходимость изучения влияния ФК на когнитивные функции пациентов среднего возраста с АГ не вызывает сомнений.

С учетом представленных выше факторов нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение влияния ФК амлодипин/валсартан (ФК А/В) (Вамлосет®, ООО «КРКА-РУС») на уровень АД в течение суток и состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2-й степени, не получавших ранее медикаментозной АГТ.

Материал и методы

Этические аспекты

Протокол исследования был утвержден Межвузовским комитетом по этике Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова МЗ РФ протокол №04-18 от 19.04.2018 г. Все исследования были проведены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Пациенты

Ретроспективно были проанализированы данные историй болезни пациентов, проходивших обследование на кафедре факультетской терапии и профболезней МГМСУ им А.И. Евдокимова за период с 01 января 2017 г. по 31 декабря 2017 г. С учетом ретроспективных данных была сформирована группа больных АГ (n=38), у которых на фоне медикаментозной АГТ ФК А/В (Вамлосет®, ООО «КРКА-РУС») был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (менее 140/90 мм рт.ст.), и у которых исходно и через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ (общеклинические данные, результаты рутинного суточного мониторирования АД [СМАД]), и был проанализирован уровень когнитивных функций.

Также по данным историй болезни была сформирована контрольная группа здоровых людей с нор-

мальным уровнем АД (n=20), у которых также были доступны аналогичные клинико-инструментальные данные.

Критерии включения в группу пациентов с эссенциальной АГ: эссенциальная АГ II стадии; возраст 40-65 лет; офисное систолическое АД (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или офисное диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст. на момент первого визита; отсутствие регулярной медикаментозной АГТ. Критерии включения в контрольную группу: практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 40 до 65 лет.

Основные критерии невключения в исследование: ожирение III степени; беременность, лактация; клинически значимое заболевание сердца (в том числе – стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда любых сроков давности, хроническая сердечная недостаточность), печени, почек (в том числе хроническая болезнь почек 4-5 стадии), органов дыхания; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе – острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности, стеноз одной или обеих сонных артерий 50% и более); нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения; недостигнутое целевое АД по данным рутинного измерения и/или отсутствие результатов наблюдения (через 12 нед после достижения целевого АД), данных СМАД, результатов тестирования когнитивных функций.

Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

Всем пациентам ранее было проведено триплексное ультразвуковое сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Гемодинамически значимого стеноза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий не обнаружено ни в одном случае.

Методы исследования

Всем включенным в исследование лицам был проведен клинический осмотр и СМАД (монитор БиПи-Лаб Н ВР2005-01.04.00.2540, производитель Петр Телегин, Россия) согласно Европейским рекомендациям по проведению СМАД [10]. Когнитивные функции оценивались исходно и в конце периода наблюдения с помощью набора специальных когнитивных тестов: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa) [11, 12], теста «10 слов» (непосредственное и отсроченное воспроизведение) [13], теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации) [14], теста связи цифр (Trail making test, part A – ТМТ, часть А) [15], теста связи цифр и букв (ТМТ, часть В) [25], теста Струпа [16]. Тест Струпа

Table 1. Characteristics of study participants

Таблица 1. Характеристика обследованных лиц

Параметр	Пациенты с АГ (n=38)	Контрольная группа (n=20)
Пол: муж/жен, n (%)	19/19 (50/50)	4 (20)/16(80)**
Курильщики, n (%)	10 (26,3)	3 (15)
Средний возраст, лет	49,7±7,0	45,4±5,1
Образование:		
Законченное среднее, n (%)	–	1 (5)
Среднее специальное, n (%)	11(28,9)	–
Неоконченное высшее, n (%)	–	–
Оконченное высшее, n (%)	27 (71,1)	19 (95)
Длительность АГ, лет	5,2±4,6	–
Впервые выявленная АГ, n (%)	10 (26,4)	–
Степень 1 АГ, n (%)	29 (76,3)	–
Степень 2 АГ, n (%)	9 (23,7)	–
Офисное САД, мм рт.ст.	150,7±11,7	119,3±9,2***
Офисное ДАД, мм рт.ст.	86,1±9,5	76,4±5,8***
Частота сердечных сокращений, уд/мин	69,3±9,8	72,7±6,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,1	5,5±0,97
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,6	5,2±0,5
Креатинин, мкмоль/л	88,7±14,3	82,3±13,9
СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м2	76,3±14,5	80,6±11,9
Количество пациентов с СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м2, n (%)	6 (15,8)	0 (0)
Количественные показатели представлены в виде M±SD		
p<0,01; *p<0,001 по сравнению с основной группой		
АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration		

включал в себя три стимульные карты, анализировали количество сек, затраченных на выполнение каждой части теста, а также показатель ригидности/гибкости контроля (коэффициент интерференции [КИ]) в виде разницы во времени выполнения третьей и второй части теста. Оценивали следующие когнитивные домены – управляющие функции, переключаемость внимания и скорость обработки информации, беглость речи, семантическую память (кратковременную, долгосрочную), когнитивный контроль (гибкость когнитивных процессов). Также проводился анализ выраженности депрессии и тревоги с помощью соответствующих шкал Гамильтона [17,18].

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica 100 и SPSS 17.0. Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Шапиро-Уилка. Для непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводили при помощи теста Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки гипотез о качественных данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ между переменными представлен коэффициентом корреляции Пирсона. Линейный регрессионный анализ использовался для выявления линейной зависимости между непрерывными показателями. Различия считали статистически значимыми при уровне p<0,05.

Результаты

По данным рутинного измерения согласно протоколу исследования все 38 пациентов достигли целевых значений АД (менее 140/90 мм рт.ст.): 16 человек (42,1%) получали ФК А/В в дозе 5/80 мг, 15 человек (39,5%) – в дозе 5/160 мг, 7 человек (18,4%) – в дозе 10/160 мг. По данным СМАД в результате приема ФК А/В отмечено статистически значимое снижение систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД в периоды бодрствования и сна, а также в целом за 24 ч (табл. 2, рис. 1).

Table 2. The changes in blood pressure (according to the ambulatory blood pressure monitoring) during the study (n=38)
Таблица 2. Динамика АД по данным СМАД за время исследования (n=38)

Параметр	Исходно	В конце периода наблюдения
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	143,6±12,4	123,0±8,0***
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	91,8±8,9	76,8±6,5***
Среднесуточное ПАД, мм рт.ст.	50,8±11,5	46,4±7,4**
САД (период бодрствования), мм рт.ст.	147,5±12,5	126,7±8,2***
ДАД (период бодрствования), мм рт.ст.	95,2±9,2	79,2±6,9***
ПАД (период бодрствования), мм рт.ст.	52,2±10,1	47,5±7,8**
САД (период сна), мм рт.ст.	132,9±16,1	115,6±11,4***
ДАД (период сна), мм рт.ст.	82,8±11,3	71,2±7,8***
ПАД (период сна), мм рт.ст.	50,0±11,0	44,3±8,7**

Количественные показатели представлены в виде M±SD
p<0,01, *p<0,001 по сравнению с исходным значением
ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление

В конце периода наблюдения в результате лечения ФК А/В целевых цифр среднесуточного САД (<135 мм рт.ст.) достигли 30 больных (78,9%), среднесуточного ДАД (<85 мм рт.ст.) – 29 пациентов (76,3%). Целевые значения средненочного САД (<120 мм рт.ст.) зафиксированы в 65,8% случаев (25 больных), средненочного ДАД – в 47,4% случаев (18 больных).

Среди обследованных здоровых лиц в контрольной группе тревожного расстройства не было выявлено ни у одного человека, легкое депрессивное расстройство выявлено у 1 человека. В группе пациентов с АГ у одного больного было выявлено тревожное расстройство средней степени тяжести, у 2-х пациентов – легкое депрессивное расстройство.

Средний балл по шкале тревоги Гамильтона составил 4,7±1,9 у лиц контрольной группы и 4,6±2,8 в группе пациентов с АГ (различия между группами статистически незначимы), средний балл по шкале депрессии Гамильтона в группах здоровых лиц и больных

АГ также статистически значимо не различался (3,3±1,3 и 3,4±1,6 баллов, соответственно).

На фоне терапии ФК А/В отмечена положительная динамика когнитивного функционирования (табл. 3): значимо уменьшились время выполнения части В ТМТ, разница во времени между временем выполнения части В и части А ТМТ, время выполнения 3 части теста Струпа и КИ. Также в конце периода наблюдения пациенты стали называть большее количество слов в тесте «10 слов» как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении, в тестах литеральных и категориальных ассоциаций (все различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем). За время исследования ФК А/В статистически значимо увеличился средний балл в тесте МоСА.

Среди здоровых лиц, вошедших в контрольную группу, когнитивные функции в динамике были оценены у 20 человек (табл. 3). В конце периода наблюдения здоровые лица называли статистически значимо

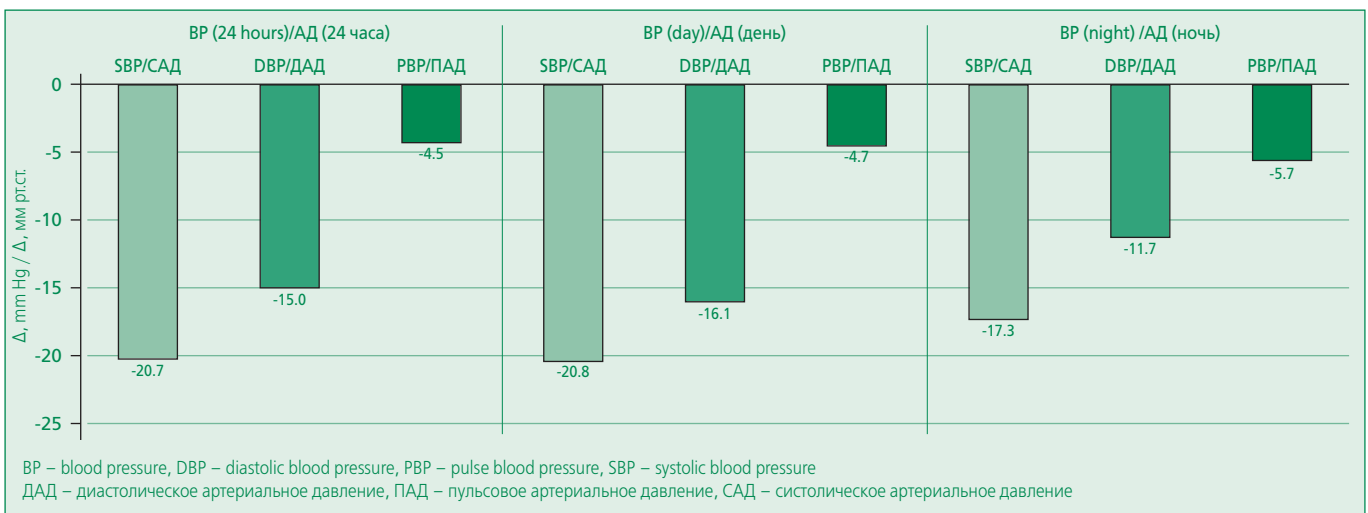


Figure 1. The changes in blood pressure (according to the ambulatory blood pressure monitoring) during the study
Рисунок 1. Динамика АД по данным СМАД за время исследования

Table 3. Changes in the parameters of the assessment of cognitive functions during the study
Таблица 3. Динамика параметров оценки когнитивных функций за время исследования

Показатель	Пациенты с АГ (n=38)			Контрольная группа (n=20)		
	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ
ТМТ часть А, с	39,5±17,6	38,6±15,7	-0,1±12,4	41,2±13,2	35,0±12,4	-6,2±20,2
ТМТ часть В, с	114,7±37,0	96,3±26,5***	-18,3±32,3	101,2±25,8	89,5±22,0	-11,7±29,2
ТМТ часть В – часть А, с	75,2±32,8	57,7±20,1**	-17,5±31,8	60,0±20,9	54,5±18,98	-5,5±23,7
МоСА, баллы	28,4±1,3	29,4±1,2***	0,9±1,7	28,9±1,6	29,6±0,8	0,7±1,9
Литеральные ассоциации, количество слов	11,7±3,4	13,2±3,2*	1,5±3,8	13,5±2,7	15,3±3,9	1,7±3,6
Категориальные ассоциации, количество слов	7,3±2,5	9,5±2,9***	2,2±2,9	7,7±1,8	9,2±3,2	1,5±2,9
Тест Струпа 1 часть, с	52,0±9,9	49,3±9,8	-2,7±10,9	47,7±6,9	49,3±9,6	1,6±10,2
Тест Струпа 2 часть, с	66,1±13,1	66,8±13,4	0,7±12,4	62,4±11,6	60,2±9,9	-2,2±8,1
Тест Струпа 3 часть, с	117,0±28,1	108,0±28,4*	-9,0±21,3	113,0±31,3	103,5±25,7	-9,5±19,4
Коэффициент интерференции	50,9±19,2	43,1±22,0*	-8,9±20,4	50,5±24,4	43,3±20,7	-7,2±20,9
Непосредственное воспроизведение, количество слов	5,7±1,3	6,5±1,2***	0,7±1,2	5,8±0,9	6,6±1,1*	0,8±1,8
Отсроченное воспроизведение, количество слов	6,3±2,1	6,9±1,7**	0,7±1,6	5,9±1,8	8,2±1,4***	2,3±1,9

Данные представлены в виде M±SD
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе
ТМТ – тест связи цифр/букв (Trail making test, МоСА – монреальская шкала оценки когнитивных функций)

большее количество слов при непосредственном ($p<0,05$) и отсроченном ($p<0,001$) воспроизведении по сравнению с исходным уровнем. Других статистически значимых изменений параметров оценки когнитивных функций в группе здоровых лиц не выявлено.

При проведении корреляционного анализа и линейного регрессионного анализа у обследованных пациентов с АГ не выявлено статистически значимых взаимосвязей между степенью снижения АД (как по данным рутинного измерения, так и по данным СМАД) и степенью улучшения параметров когнитивных тестов.

Обсуждение

Несмотря на то, что в ряде рандомизированных клинических исследований установлено, что АГТ способна снижать риск развития деменции, пусть даже и в отдельных подгруппах пациентов с АГ [19], влияние АГТ на когнитивные функции изучено очень мало, а влияние ФК на когнитивные функции оценивалось, как уже было сказано выше, лишь в единичных исследованиях [8,9,20]. Авторы метаанализа [21], на который ссылаются новые Европейские рекомендации по АГ, обнаружили в литературе всего 17 (!) рандомизированных исследований, посвященных данному вопросу. Согласно его результатам, разные АГТ, даже относящиеся к одной фармакологической группе, разнонаправленно влияют на когнитивные функции (ухудшают, улучшают или являются нейтральными) [21]. Сходные данные получены и в крупном кросс-сек-

ционном исследовании [22], в котором оценивалось влияние терапии различными АГТ на когнитивные функции.

В настоящем исследовании у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени, ранее не получавших регулярной медикаментозной АГТ, на фоне лечения ФК А/В в конце периода наблюдения (12 нед после достижения целевых уровней АД по рутинному измерению) обнаружено статистически значимое улучшение результатов когнитивных тестов. Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии ФК А/В на ряд когнитивных доменов: управляющие функции, переключаемость внимания и скорость обработки информации, беглость речи, семантическую память, когнитивный контроль (гибкость когнитивных процессов), кратковременную и долгосрочную память. Необходимо обратить особое внимание на факт, что обследованные здоровые лица называли статистически значимо большее количество слов при непосредственном ($p<0,05$) и отсроченном ($p<0,001$) воспроизведении в конце периода наблюдения по сравнению с исходным уровнем, но других статистически значимых изменений когнитивных тестов в группе здоровых лиц не отмечено. Поэтому обнаруженный нами факт улучшения результатов когнитивных тестов на фоне лечения ФК А/В является следствием АГТ, его нельзя объяснить эффектом тренировки. Учитывая отличие статистически значимых различий между двумя группами по возрасту, количеству курильщиков, уровню образования, исходному количеству баллов по шкалам тревоги

и депрессии, можно с большой долей уверенности предполагать центральную роль повышения АД (наличия АГ) как основного патогенетического механизма снижения когнитивных функций в выбранной нами когорте пациентов среднего возраста с небольшой длительностью заболевания. Необходимо упомянуть, что сформированные группы обследованных лиц статистически значимо различались по полу, однако в литературе отсутствуют данные о влиянии пола на состояние когнитивных функций.

Исследований, посвященных влиянию ФК А/В на когнитивные функции, в доступной литературе не обнаружено. Имеются лишь единичные исследования о влиянии компонентов данной ФК – валсартана и амлодипина – на когнитивные функции у пациентов с эссенциальной АГ.

Данные литературы о влиянии амлодипина на когнитивные функции противоречивы [23-26]. В некоторых исследованиях выявлено их улучшение на фоне лечения амлодипином. Так, И.Б. Зуева и соавт. [23] сообщили, что на фоне терапии амлодипином имеет место статистически более значимое улучшение когнитивных функций по сравнению с другими АГП. Авторы изучали влияние монотерапии амлодипином, периндоприлом и эпросартаном на когнитивные функции у пациентов молодого и среднего возраста с АГ и ожирением, период наблюдения составлял 12 мес. Н.Н. Илов и соавт. [24] выявили уменьшение когнитивного дефицита на фоне лечения амлодипином у пациентов среднего возраста с АГ, хотя и с большей средней длительностью заболевания ($7,7 \pm 0,9$ лет) и более высокими исходными уровнями АД (среднее АД $170,3 \pm 16,2 / 96,6 \pm 7,2$ мм рт.ст.), а также с наличием сопутствующих заболеваний (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), которые влияют на состояние когнитивных функций. Однако в других исследованиях не было выявлено улучшения когнитивных функций на фоне лечения амлодипином [25, 26], возможно, из-за малого объема выборки.

В литературе имеются данные об улучшении когнитивных функций на фоне лечения валсартаном пожилых больных АГ [25, 27]. Так, результаты 18-недельного исследования (2-х недельный «отмывочный» период + 16-недельный период лечения), включившего 144 пожилых пациента с эссенциальной АГ 1-2 степени (ДАД ≥ 95 мм рт.ст. и ≤ 110 мм рт.ст.) свидетельствуют о том, что лечение валсартаном в дозе 160 мг 1 р/сут обуславливало статистически значимое увеличение количества как запоминаемых, так и вспоминаемых слов по сравнению с их исходным количеством и по сравнению с группой больных, получавших терапию эналаприлом в дозе 20 мг/сут [27]. Эти результаты свидетельствуют о способности валсартана

улучшать память пожилых больных с АГ. Здесь необходимо отметить, что между 2 исследуемыми АГП в этом исследовании отмечались статистически значимые различия в пользу валсартана в снижении уровня АД. Также улучшение памяти (запоминание и вспоминание слов) у больных АГ (возраст от 56 до 81 года, средний возраст 71,3 года, ДАД > 90 мм рт.ст. и < 105 мм рт.ст. САД > 140 мм рт.ст. и < 200 мм рт.ст.) на фоне лечения валсартаном в дозе 80 мг/сут выявлено в исследовании E. Katada и соавт. [25]. Различия оказались статистически значимы и по сравнению с исходными данными, и по сравнению с группой амлодипина 5 мг/сут, длительность периода наблюдения в этом исследовании составила 6 мес. При этом оба АГП статистически значимо снизили САД и ДАД, а различия между ними в снижении уровней АД оказались статистически незначимы.

Таким образом, полученные нами результаты в целом дополняют имеющиеся малочисленные литературные данные об улучшении когнитивных функций на фоне лечения составных компонентов ФК А/В – амлодипина и валсартана.

Положительное влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II 1 типа (БРА) на когнитивные функции связано как с их гипотензивным эффектом, так и с воздействием на АТ1-рецепторы в нейронах и эндотелии мозговых сосудов [28]. Кроме того, играет роль косвенное влияние на АТ2-рецепторы, активация которых способствует уменьшению процессов воспаления в сосудистой стенке и апоптоза нейронов ишемизированной ткани мозга. Кроме того, имеется гипотеза, в соответствии с которой улучшение когнитивных функций на фоне лечения БРА обусловлено стимуляцией АТ4 – рецепторов, расположенных в головном мозге, ангиотензином IV (пептид из семейства ангиотензинов). Патогенетический механизм заключается в том, что блокада АТ1-рецепторов приводит к увеличению уровня эндогенного ангиотензина II и его конвертации в ангиотензин III, а затем – в ангиотензин IV. Данная гипотеза подтверждается в экспериментальных работах, проведенных на лабораторных животных с использованием веществ-стимуляторов АТ4-рецепторов [28]. В экспериментальных исследованиях показано также, что БРА защищают сосуды мозга от повреждающего действия β -амилоида, с накоплением которого связывают прогрессирующее КН при болезни Альцгеймера [29]. Кроме того, было обнаружено, что положительное влияние БРА на когнитивные функции у лиц с нормальными когнитивными функциями или с умеренными КН может быть связано с более низкими уровнями общего и фосфорилированного тау-протеина [30] и более высокими уровнями пептида $A\beta_{1-42}$ в спинномозговой жидкости [30] по сравнению с другими АГП.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция также обладают рядом механизмов, посредством которых они обуславливают улучшение когнитивных функций. Так, известно, что нарушенный внутриклеточный гомеостаз ионов кальция может вносить существенный вклад в развитие и прогрессирование КН [31]. Возможность липофильных антагонистов кальция, например, амлодипина, проникать через гемато-энцефалический барьер приводит к ингибированию притока кальция, что может предотвращать развитие и прогрессирование КН [32]. Кроме того, важную роль в улучшении когнитивных функций играет способность АГП улучшать микроциркуляцию: имеются данные, что терапия амлодипином у больных АГ на фоне нормализации АД обеспечивает повышение эффективности микроциркуляции, измеряемой методом лазерной доплеровской флоуметрии [33]. Имеется также гипотеза о специфическом нейропротективном и антидегенеративном действии антагонистов кальция [34]: кальций принимает непосредственное участие во множестве процессов, происходящих в головном мозге, в частности, в процессах обучения и памяти [35]. Исследования на лабораторных животных позволили обнаружить связанное с возрастом увеличение активности вольтаж-зависимых (потенциал-зависимых) кальциевых каналов L-типа и транспорта кальция через мембрану нейронов коры и гиппокампа [36]. Это повышенное внутриклеточное содержание кальция может привести к повышенной уязвимости нейронов к нейродегенерации: устойчивый уровень внутриклеточного кальция может спровоцировать расщепление белка – предшественника β -амилоида β -секретазой [37] и выработку β -амилоида [38]. Также было показано, что ионы кальция способствует гиперфосфорилированию тау-протеина, что лежит в основе формирования нейрофибриллярных сплетений [39].

Поэтому, АК, блокирующие ток кальция внутрь клеток, могут обладать преимуществом в профилактике КН и деменции, в частности – деменции при болезни Альцгеймера [34].

Закключение

Таким образом, исходя из результатов настоящей работы, можно сделать вывод о том, что ФК А/В (препарат Вамлосет® , ООО «КРКА-РУС») наряду со значимым антигипертензивным эффектом имеет и церебропротективные свойства. Последние проявляются в улучшении когнитивных функций у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ 1-2 степени.

Ограничения исследования. При изучении результатов данного исследования необходимо учитывать ряд факторов, способных повлиять на их интерпретацию. Среди ограничений исследования необходимо отметить, во-первых, особенности дизайна (ретроспективное нерандомизированное неконтролируемое), а также характеристики выборок пациентов с АГ и здоровых лиц, включенных в исследование (небольшой объем, различие по численности и половому составу).

Конфликт интересов. Исследование было выполнено по инициативе исследователей, без поддержки ООО «КРКА-РУС». Публикация статьи поддержана ООО «КРКА-РУС», что не повлияло на мнение авторов и результаты исследования.

Disclosures. The study performed with the initiative of researchers, without the support of KRKA-RUS LLC. The publication of the article is supported by KRKA-RUS LLC, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

- Gasecki D., Kwarciany M., Nyka W., Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):547-58. doi:10.1007/s11906-013-0398-4.
- Towards a dementia plan: a WHO guide. Geneva: World Health Organization; 2018. [cited by Feb 02, 2019]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/272642>.
- Fitri F.I., Rambe A.S. Correlation between hypertension and cognitive function in elderly. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.* 2018;125(1):012177. doi:10.1088/1755-1315/125/1/012177.
- Parfenov V.A. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia, the results of the study "DIAMOND". *Meditsinskii Sovet.* 2018; 9: 8-12 (In Russ.) [Парфенов В.А. Диагноз и лечение хронической ишемией головного мозга, результаты исследования «ДИАМАНТ». *Медицинский Совет.* 2018;9:8-12].
- Iadecola C., Yaffe K., Biller J. et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(6):e67-e94. doi:10.1161/HYP.0000000000000053.
- Walker K.A., Power M.C., Gottesman R.F. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(3):24. doi:10.1007/s11906-017-0724-3.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Zheleznykh, E.A., Danilogorskaya, Yu.A., Privalova, E.V. et al. Effect of combined antihypertensive therapy with indapamide and perindopril on the morphofunctional parameters of the heart, small and medium caliber vessels and cognitive function in patients with hypertensive disease. *Kardiologia.* 2016;(3):19-24 (In Russ.) [Железных Е.А., Данилогорская Ю.А., Привалова Е.В., и др. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и периндоприлом на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология.* 2016;(3):19-24].
- Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2006;20(3):177-85. doi:10.1038/sj.jhh.1001964.
- O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731-68. doi:10.1097/HJH.0b013e328363e964.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Nasreddine Z. MoCA Russian version, 2010. [cited by Feb 02, 2019]. Available from: http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-Russian_2010.pdf
- Morris J.C., Heyman A., Mohs R.C. et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1989;39:1159-65.

14. Parfenov V.A., Zaharov V.V., Preobrazenskaya I.S. Cognitive impairment. Moscow: Remedium; 2014. (In Russ.) [Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум; 2014].
15. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271-6.
16. MacLeod C.M. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull*. 1991;109(2):163-203.
17. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.
18. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
19. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. 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. doi:10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89.
20. Ostroumova T.M., Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Borisova E.V. Effect of indapamide/perindopril fixed-dose combination on 24-hour blood pressure and cognitive functions in treatment-naïve middle-aged patients with essential arterial hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):19-28. (In Russ.) [Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д., Борисова Е.В. Влияние фиксированной комбинации индапамид/периндоприл на уровень артериального давления в течение суток и когнитивные функции у нелеченных пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2018;10(3):19-28]. doi:10.14412/2074-2711-2018-3-19-28.
21. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2013;31(6):1073-82. doi:10.1097/HJH.0b013e3283283603f53.
22. Nevado-Holgado A.J., Kim C.H., Winchester L. et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open*. 2016;6:e012177. doi:10.1136/bmjopen-2016-012177.
23. Zueva I.B., Vanayeva K.I., Sanets E.L., Moroshkina N.V. The effect of antihypertensive therapy on cognitive disorders in patients with arterial hypertension and obesity. *Arterial Hypertension*. 2012;8(4):326-33 (In Russ.) [Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л., Морощкина Н.В. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная Гипертензия*. 2012;8(4):326-33].
24. Ilov N.N., Shvarts R.N., Panova T.N. Cognitive-mnemonic functions in able-bodied aged patients with essential arterial hypertension in amlodipine treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(3):313-8. (In Russ.) [Илов Н.Н., Шварц Р.Н., Панова Т.Н. Когнитивно-мнестические функции у больных гипертонической болезнью трудоспособного возраста при лечении амлодипином. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(3):313-8].
25. Katada E., Uematsu N., Takuma Y., Matsukawa N. Comparison of effects of valsartan and amlodipine on cognitive functions and auditory p300 event-related potentials in elderly hypertensive patients. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(5):129-32. doi:10.1097/WNF.0000000000000042.
26. Hanyu H., Hira K., Shimizu S. et al. Favourable effects of nilvadipine on cognitive function and regional cerebral blood flow on SPECT in hypertensive patients with mild cognitive impairment. *Nucl Med Commun*. 2007;28(4):281-7. doi:10.1097/MNM.0b013e32804c58aa.
27. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;59(12):863-8. doi:10.1007/s00228-003-0717-9.
28. Braszko J. The contribution of AT1 and AT2 angiotensin receptors to its cognitive effects. *Acta Neurobiol Exp*. 1996;56:49-54.
29. Wright J.W., Harding J.W. The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimers disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2008;9:226-37. doi:10.1177/1470320308099084.
30. Nation D.A., Ho J., Yew B. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Older Adults Taking AT1-Receptor Blockers Exhibit Reduced Cerebral Amyloid Retention. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(3):779-89. doi:10.3233/JAD-150487.
31. Gorelick P.B., Nyenhuis D. American Society of Hypertension Writing Group. Blood pressure and treatment of persons with hypertension as it relates to cognitive outcomes including executive function. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(5):309-15. doi:10.1016/j.jash.2012.08.004.
32. Trompet S., Westendorp R.G., Kamper A.M. de Craen A.J. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging*. 2008;29(2):306-8. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.006.
33. Tsareva V.M., Hozjainova N.J., Bezal'tynnyh M.S. et al. Amlodipine advantages in arterial hypertension therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;5:53-6. (In Russ.) [Царева В.М., Хозяинова Н.Ю., Безальтанных М.С., и др. Возможности амлодипина в терапии артериальной гипертонии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2008;4(5):53-6]. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-5-53-56.
34. Rouch L., Cestac P., Hanon O. et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs*. 2015;29(2):113-30. doi:10.1007/s40263-015-0230-6.
35. Berridge M.J. Calcium signalling and Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2011;36(7):1149-56. doi:10.1007/s11064-010-0371-4.
36. Thibault O., Gant J.C., Landfield P.W. Expansion of the calcium hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: minding the store. *Aging Cell*. 2007;6(3):307-17. doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00295.x.
37. Pierrot N., Ghisla P., Caumont A-S, Octave J-N. Intraneuronal amyloid-beta1-42 production triggered by sustained increase of cytosolic calcium concentration induces neuronal death. *J Neurochem*. 2004;88(5):1140-50. doi:10.1046/j.1471-4159.2003.02227.x.
38. Querfurth H.W., Selkoe D.J. Calcium ionophore increases amyloid beta peptide production by cultured cells. *Biochemistry (Mosc)*. 1994;33(15):4550-61.
39. Mattson M.P. Antigenic changes similar to those seen in neurofibrillary tangles are elicited by glutamate and Ca2+ influx in cultured hippocampal neurons. *Neuron*. 1990;4(1):105-17. doi:10.1016/0896-6273(90)90447-N

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University; Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University
Ekaterina V. Borisova – MD, Cardiologist, Cardiology Department №1, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital; External PhD Student, Chair of Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University
Tatiana M. Ostroumova – MD, Post-Graduate Student, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University
Olga V. Bondarec – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Борисова Екатерина Викторовна – врач-кардиолог, кардиологическое отделение №1, ГКБ им. Е.О. Мухина; соискатель ученой степени к.м.н., кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., н.с., лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Остроумова Татьяна Максимовна – аспирант, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, лечебный факультет, Сеченовский Университет
Бондарец Ольга Валентиновна – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова