

# ВЛИЯНИЕ МЕТОПРОЛОЛА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

С.А. Смакотина<sup>1</sup>, О.А. Трубникова<sup>2</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава

<sup>2</sup>Кемеровская областная клиническая больница

## Влияние метопролола на когнитивные функции у пациентов молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью

С.А. Смакотина<sup>1</sup>, О.А. Трубникова<sup>2</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава

<sup>2</sup>Кемеровская областная клиническая больница

**Цель.** Оценить влияние метопролола тартрата на артериальное давление (АД) и когнитивные функции у пациентов молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью (ГБ).

**Материал и методы.** Исследовали 40 мужчин с ГБ I и II стадии, не получавших регулярной гипотензивной терапии к моменту включения в исследование. Возраст больных составил  $49,0 \pm 1,9$  лет. Всем пациентам назначали монотерапию метопролола тартратом (Эгилок Ретард, Эгис) в начальной дозе 50-100 мг/сут. До начала лечения и через 1 и 6 мес терапии оценивали АД (по данным суточного мониторинга и клинических измерений), индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) (по результатам эхокардиографии [ЭХОКГ]) и параметры когнитивных функций (память, внимание, мышление и показатели нейродинамики).

**Результаты.** Хороший и удовлетворительный эффект монотерапии метопрололом в среднесуточной дозе  $186,6 \pm 13,4$  мг был достигнут у 30 из 40 (75%) пациентов. По результатам СМАД, через 6 мес лечения выявлено значимое снижение максимального систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) днем, максимального ДАД ночью, среднего САД днем и ДАД ночью, индекса времени и нагрузки давлением, вариабельности ДАД ночью, пульсового АД днем и ночью. Также наблюдали снижение ИММЛЖ ( $p < 0,0001$ ). Через 6 мес терапии метопрололом наблюдали достоверное улучшение памяти, внимания, мышления и нейродинамики.

**Заключение.** Благоприятное влияние на когнитивные функции позволяет расценить метопролол не только как эффективный гипотензивный препарат, но и как средство, обладающее церебропротективным действием. Применение метопролола может снизить риск деменции у пациентов молодого и среднего возраста с ГБ.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, когнитивные функции, бета-адреноблокаторы

**РФК 2008;1:56-61**

## Effect of metoprolol on cognitive function in hypertensive patients of young to middle age

S.A. Smakotina<sup>1</sup>, O.A. Trubnikova<sup>2</sup>, O.L. Barbarash<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical Academy of Roszdrav

<sup>2</sup>Kemerovo Region Clinical Hospital

**Aim.** To evaluate the effect of metoprolol tartrate on blood pressure (BP) and cognitive function in young to middle aged patients with essential hypertension (HT).

**Material and methods.** 40 men (age of  $49,0 \pm 1,9$  y.o.) with HT of I-II stage not taking antihypertensive medication regularly were enrolled into the study. All patients were given metoprolol tartrate (start dose 50-100 mg/d). Variables of 24-h BP monitoring and clinic BP, left ventricular mass index (measured by echocardiography) and characteristics of cognitive function (memory, attention, thinking and neurodynamic) were assessed at the start, after 1 and 6 months of therapy.

**Results.** Good and satisfactory antihypertensive effect was achieved in 75% of hypertensive patients with metoprolol ( $186,6 \pm 13,4$  mg/d) monotherapy. Metoprolol significantly decreased maximum day-time systolic and diastolic BP, maximum night-time diastolic BP, mean day-time systolic and night-time diastolic BP, time-index, load-index and variability-index for night-time diastolic BP, day-time and night-time pulse BP. Left ventricular mass index reduced significantly ( $p < 0,0001$ ). After 6 months of therapy significant improvement of memory, attention, thinking and neurodynamic was observed.

**Conclusion.** Metoprolol had beneficial effect on cognitive function in hypertensive patients, which demonstrate its cerebroprotective properties in addition to antihypertensive action. Metoprolol can reduce the risk of dementia in young to middle aged patients with HT.

**Key words:** essential arterial hypertension, cognitive function, beta-adrenoblockers

**Rational Pharmacother. Card. 2008;1:56-61**

Поражение головного мозга как органа мишени при артериальной гипертонии (АГ) представляет серьезную проблему для здоровья, имеющую социальный и экономический аспект [1, 2]. Многие годы дискутировался вопрос о связи нарушений когнитивных функций (в частности деменции) различной этиологии, с уровнем артериального давления (АД) и возрастом пациентов [1, 3 – 5]. По данным ряда исследований, длительная АГ часто сопровождается нарушениями высших психических функций в пожилом возрасте [2, 6, 7]. Вместе с тем, состояние высших психических функций у пациен-

тов более молодого возраста практически не изучалась.

Улучшение функционального состояния «органов-мишеней» является одним из критериев эффективности антигипертензивных препаратов. В ряде исследований было продемонстрировано улучшение когнитивных функций на фоне применения фозиноприла, периндоприла, амлодипина, нифедипина, индапамида, бисопролола, метопролола сукцината, моксонидина, кандесартана и ателолола [2, 5, 8-12].

На протяжении многих лет бета-адреноблокаторы занимают одно из ведущих мест в терапии сердечно-

сосудистых заболеваний, являясь одной из основных групп антигипертензивных препаратов [4, 13], которые снижают риск развития церебрального инсульта на 30-50% [3, 14, 15]. Наряду с этим, влияние бета-адреноблокаторов на развитие изменений, предшествующих мозговому инсульту остается неясным [1, 15].

Среди бета-адреноблокаторов широкое применение в лечении АГ получил метопролол. Выбор для настоящего исследования метопролола тартрата во многом определяется такими особенностями препарата, как одноразовый прием и хороший гипотензивный эффект. Липофильные свойства метопролола позволяют ему проникать через гематоэнцефалический барьер, что имеет большое значение для лечения пациентов с когнитивными расстройствами на фоне АГ [16].

Цель исследования состояла в оценке влияния метопролола тартрата на когнитивные функции у пациентов гипертонической болезнью (ГБ) молодого и среднего возраста.

## Материал и методы

Обследовано 40 пациентов мужского пола в возрасте от 26 до 59 лет (средний возраст -  $49,0 \pm 1,9$  лет). Диагноз гипертонической болезни (ГБ) устанавливали на основании рекомендаций ВНОК [17]. ГБ I стадии имели 16 (40%) пациентов. Ко II стадии отнесли 24 (60%) пациентов, у которых наряду с повышенным АД имелись признаки поражения хотя бы одного из органов-мишеней - пациента. На момент включения больные либо не принимали гипотензивных средств, либо использовали их нерегулярно (4 пациента принимали каптоприл в дозе 25 мг и 3 – нифедипин в дозе 10 мг). Длительность ГБ составила  $4,12 \pm 0,12$  лет. Всем пациентам назначалась монотерапия метопролола тартратом (эгилок-ретард, "Egis", Венгрия) в начальной дозе 50-100 мг в сутки. «Отмывочный» период перед назначением метопролола составлял 2 нед. Для оценки эффективности медикаментозного лечения в первый месяц визиты проводились 1 раз в 2 нед, затем 1 раз в мес в течение 6 мес. Оценку динамики показателей АД и когнитивных функций на фоне терапии метопрололом в течение 6 мес проводили трижды (исходно, через 1 и 6 мес терапии).

Помимо опроса и физикального осмотра, записи ЭКГ, оценки офисного АД на каждом визите, всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) монитором BPLab («Петр Телегин»). Параметры СМАД анализировали сутки и отдельно за периоды дневной активности и ночного сна, которые разграничивали в соответствии со стандартным дневником пациента. С помощью Эхо-КГ оценивали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ("Acuson" Германия).

Для оценки когнитивных функций использовали программное обеспечение психофизиологического ком-

плекса «Status PF», разработанного Кемеровским государственным университетом [18]. Параметрами когнитивных функций служили память, внимание, мышление и показатели нейродинамики. Исследование памяти включало оценку объема механической памяти (в баллах), объема смысловой памяти (в баллах), оценку концентрации, переключения, объема внимания путем отыскивания чисел в таблице и в тесте "красно-черная таблица".

Исследование скорости простой психомоторной реакции (ПЗМР) заключалось в оценке реакции на каждый из 30-ти раздражителей и сложной психомоторной реакции (СЗМР) в условиях выбора двух из трех предъявляемых цветовых сигналов (проводится в режиме определения реакций правой и левой рук на определенный раздражитель). Исследование реакции на движущийся объект (РДО) позволяло оценить точность реагирования и судить о соотношении возбуждительно-го и тормозного процессов в коре головного мозга. Работоспособность головного мозга (РГМ) в режиме «обратная связь» отражала возможность ЦНС выдерживать длительное концентрированное возбуждение. Уровень функциональной подвижности (УФП) оценивали путем автоматического изменения длительности экспозиции тестирующего сигнала в зависимости от ответных реакций испытуемого (после правильного ответа экспозиция следующего сигнала укорачивалась на 20 мс, а после неправильного – удлинялась на ту же величину). Исследование процессов мышления включало тесты, направленные на выделение существенных признаков, формирование суждений, оценку комбинаторных способностей, «языкового мышления» (индукции и абстракции). Все тесты оценивались в баллах.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Использовались непараметрические статистические методы статистики. Динамика параметров во времени оценивались при помощи критерия Вилкоксона. Для выявления связи между изучаемыми величинами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми считались различия и корреляции при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Целевой уровень АД для обследуемых пациентов был определен как  $\leq 139/89$  мм рт. ст., согласно рекомендациям ВНОК. В течение первых 2-х нед приема метопролола у 30 (75%) пациентов отмечалось недостаточное снижение АД, в связи с чем доза препарата была увеличена до 100-200 мг (средняя доза  $186,6 \pm 13,4$  мг). Несмотря на это, 7 пациентам не удалось достичь целевого уровня АД, и через 1 мес терапии им был назначен второй антигипертензивный препарат (индапамид в дозе 1,5 мг в сутки), и эти пациен-

Таблица 1. Динамика показателей офисного АД у больных ГБ на фоне терапии метопрололом

АД, мм рт.ст	Исходно (n=40)	Через 1 мес (n=40)	Δ%	Через 6 мес (n=30)	Δ%
САД	160 ±5,0	145,0±5,0*	10,0	130±5,0**	19,0
ДАД	100,0±5,0	80,0±10,0	20,0	75,0±5,0**	25,0

\* – p = 0,03; \*\* – p<0,001 (по сравнению с исходными данными)

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне терапии метопрололом

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 6 мес	p*
Макс. САДд	174,9±3,9	174,0±7,3	162,8±3,4	0,04
Макс. ДАДд	114,1±4,7	106,9±0,4	104,0±0,6	<0,04
Макс. ДАДн	95,1±1,1	89,7±4,3	87,4±1,2	<0,001
Среднее САДд	142,3±1,0	140,7±0,9	135,3±1,3	<0,001
Среднее ДАДд	73,1±2,2	71,7±2,1	63,4±2,7	0,04
ИВ САДд	54,3±4,6	63,3±3,2	39,45±3,3	0,001
ИВ САДн	62,2±6,0	52,6±6,8	42,51±3,3	<0,001
ИВ ДАДд	56,8±1,2	40,7±6,2	25,1±6,1	<0,001
ИВ ДАДн	52,8±1,9	36,3±7,0	36,9±7,7	0,04
ИП САДд	154,8±35,1	137,4±26,4	49,0±12,2	0,03
ИП САДн	110,8±9,0	69,8±6,4	57,5±8,6	<0,001
ИП ДАДд	85,9±26,7	58,9±10,9	24,3±8,4	0,03
ИП ДАДн	71,5±16,73	33,5±8,6	31,2±11,5	0,04
Вариабельность ДАДн	12,4±1,1	10,6±2,1	9,2±0,7	0,02
Вариабельность ПАДд	10,3±0,63	10,4±0,9	8,9±0,46	0,04
Вариабельность ПАДн	8,0±0,6	6,13±1,2	5,7±0,5	<0,0001

н – ночные показатели; д – дневные показатели; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ПАД – пульсовое АД; ИВ – индекс времени; ИП – индекс площади; \*Различия между исходными данными и показателями через 6 мес терапии

ты были исключены из исследования.

По данным многоцентровых исследований, метопролол хорошо переносится больными АГ. Частота возникновения побочных эффектов на фоне монотерапии метопрололом не превышает 4-10% [20]. В настоящем исследовании у 2-х пациентов в течение первой нед терапии возникли побочные эффекты в виде удушья, у одного пациента – отек Квинке. Препарат был отменен, а пациенты исключены из исследования.

Таким образом, хороший и удовлетворительный эффект на фоне монотерапии метопрололом в средне-суточной дозе 186,6±13,4 мг был достигнут у 30 из 40 пациентов (75%).

Исходно средние показатели офисного АД в обследуемой группе составляли 160,0 ±5,0/100,0±5,0 мм рт.ст. Через 1 мес терапии метопрололом отмечалось снижение как САД, так и ДАД. Через 6 мес терапии метопрололом наблюдалось дальнейшее снижение АД (табл. 1).

### Влияние терапии метопрололом на показатели СМАД

По результатам СМАД, на фоне лечения метопрололом в течение 6 мес наблюдалось статистически значимое снижение максимальных значений САД днем

(САДд), ДАД ночью (ДАДн) и днем (ДАДд), среднего САДд и ДАДн, а также индекса площади АД. Наибольшая динамика на фоне лечения была выявлена для среднего ДАДн.

Повышенная вариабельность АД является независимым фактором риска поражения органов-мишеней и неблагоприятного прогноза у больных с АГ [21, 22]. Через 6 мес терапии метопрололом наблюдалось статистически значимое снижение вариабельности ДАДн (на 25,9%, p=0,02), пульсового давления днем (на 13%, p=0,04) и пульсового давления ночью (на 29%, p<0,0001) (табл. 2). Снижение АД в ночное время, а также вариабельности АД можно рассматривать как проявление органопротективного эффекта метопролола.

### Влияние терапии метопрололом на маркеры гипертрофии левого желудочка

До лечения ИММЛЖ составил 128,0±2,0 г/м<sup>2</sup>, через 6 мес терапии показатель достоверно снизился до 116,5±3,6 г/м<sup>2</sup> (p<0,0001). Полученные результаты подтверждаются данными ряда исследований, где была продемонстрирована способность метопролола, помимо непосредственного гипотензивного эффекта, вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных АГ [20, 23].

Таблица 3. Динамика показателей внимания у пациентов с ГБ на фоне приема метопролола (n=30)

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 6 мес
Объем внимания (баллы)	5,96±0,4	6,0±0,4	7,0±0,5*
Тест «отыскивание чисел» (с)	36,7±2,7	28,1±2,6	27,4±1,9**
Тест «красно-черная таблица» (с)	214,7±9,8	210,6±14,9	194,9±9,9

\*p=0,04 (различия между показателями через 1 и 6 мес); \*\*p=0,029 (различия между исходными данными и через 6 мес терапии)

Таблица 4. Динамика показателей мышления у пациентов с ГБ на фоне приема метопролола (n=30)

Показатель (баллы)	Исходно	Через 1 мес	Через 6 мес	p*
Простые аналогии	22,4±1,4	25,0±1,53	27,7±0,7	0,01
Сложные аналогии	9,7±0,6	10,6±0,1	11,6±0,73	0,015
Выделение существенных признаков	9,2±0,8	11,5±1,6	13,2±0,9	0,003
Формирование суждений	10,4±0,3	11,6±0,8	11,6±0,3	0,026
Комбинаторные способности	9,0±0,7	11,2±1,2	12,6±0,8	0,003
Индукция	10,5±0,52	11,7±1,2	12,1±0,6	>0,05
Абстракция	5,5±0,7	7,9±1,8	9,5±1,2	0,008

Статистическая значимость различий между исходными данными и через 6 мес терапии

Таблица 5. Динамика реакции на движущийся объект у пациентов с ГБ на фоне 6 мес терапии метопрололом

Показатель РДО	Исходно	Через 1 мес	Через 6 мес
Количество опережений	11,0±1,7	19,7±1,25	8,88±1,1
Количество запаздываний	16,0±0,1	16,9±1,3	17,2±0,96
Количество точных	2,9±0,4	3,4±0,5	3,6±0,3
Сумма опережений (мс)	889,2±160,4	814,9±175,8	548,2±94,1
Сумма запаздываний (мс)	1030,0±99,5	1025,5±93,5	1161,0±116,1

Все различия статистически не значимы (p>0,05)

### Влияние терапии метопрололом на когнитивные функции

Известно, что максимальный гипотензивный эффект препаратов, проявляется через 3-4 нед терапии. По данным некоторых авторов, гипотензивная терапия вызывает снижение перфузии головного мозга и тем самым способствует снижению когнитивных функций [24]. На фоне терапии метопрололом не происходило снижения показателей, характеризующих когнитивные функции. Более того, через 1 мес терапии показатели когнитивных функций улучшились по сравнению с исходными значениями.

Анализ показателей памяти на фоне 6 мес терапии метопрололом показал наиболее значимую динамику по тесту «запоминание бессмысленных слогов». Количество баллов по данному тесту увеличилось на 17,5%. (рис. 1).

При анализе показателей внимания положительная динамика по всем показателям была зафиксирована уже через 1 мес после начала терапии, через 6 мес терапии метопрололом наблюдалось увеличение объема внимания на 15%, уменьшилось время отыскивания чисел на 25% (табл. 3).

Через 1 мес терапии метопрололом наблюдалось до-

стоверное увеличение показателей мышления, причем через 6 мес терапии происходило увеличение количества баллов по всем тестам мышления (табл. 4).

При оценке показателей нейродинамики (рис. 2) через 6 мес терапии метопрололом выявлены значимые различия по показателям ПЗМР в виде уменьшения времени средней экспозиции сигнала на 22%. Кроме того, на фоне лечения улучшились и показатели СЗМР – уменьшилось время минимальной экспозиции на 11,4% и средней экспозиции сигнала для правой руки на 7,5%.

Динамика уровня функциональной подвижности нервных процессов (УФП) на фоне терапии метопрололом (рис. 3) была положительной по всем показателям. Так, наблюдалось достоверное уменьшение времени минимальной экспозиции, минимальной экспозиции для правой руки, средней экспозиции для левой и правой руки.

При изучении показателей реакции головного мозга (РГМ) на фоне терапии метопрололом было отмечено достоверное уменьшение времени средней экспозиции сигнала как для правой, так и для левой руки (p=0,03).

Кроме того, через 6 мес терапии метопрололом наблюдалось снижение количества совершенных ошибок

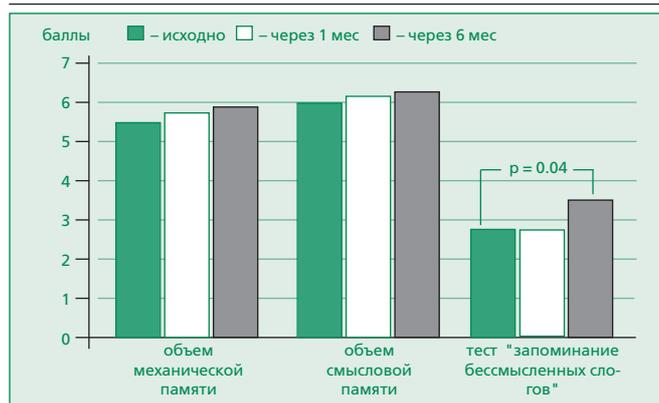


Рисунок 1. Динамика показателей памяти у пациентов с ГБ на фоне приема метопролола

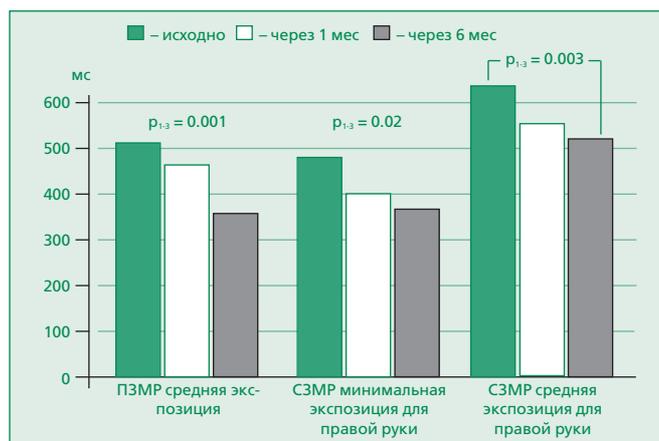


Рисунок 2. Динамика показателей нейродинамики (ПЗМР и СЗМР) на фоне 6 мес терапии метопрололом

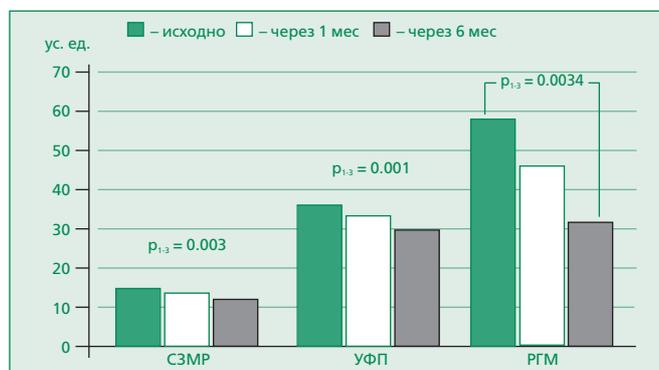


Рисунок 3. Динамика количества ошибок по показателям нейродинамики у пациентов с ГБ на фоне 6 мес терапии метопрололом

при проведении нейродинамических тестов. Наиболее значимое снижение количества ошибок наблюдалось при выполнении тестов, оценивающих УФП и РГМ (на 16,7% и 44,3%, соответственно).

При изучении динамики реакции на движущийся объект (РДО) на фоне 6 мес терапии метопрололом (табл. 5) достоверных различий не выявлено, но наблюдалось уменьшение количества опережений и увеличение количества точных попаданий.

Приведенные в настоящем исследовании данные

подтверждают результаты многоцентровых рандомизированных исследований, доказавших положительное влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. В исследовании PROGRESS было доказано, что терапия периндоприлом в сочетании с индапамидом уменьшает риск когнитивных расстройств и предупреждает развитие повторного инсульта у больных, ранее перенесших нарушения мозгового кровообращения [2]. Наиболее убедительные результаты в отношении церебропротективного действия антигипертензивной терапии (антагонистом рецепторов к ангиотензину II эпросартаном) у больных АГ были получены в исследовании MOSES. Основным результатом исследования стали 20%-ное снижение комбинированного риска смерти от всех причин и развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а также оптимизация когнитивных функций [25].

Вместе с тем, результаты исследований, направленных на оценку влияния бета-адреноблокаторов на когнитивные функции пациентов с АГ, противоречивы. Так, некоторые исследователи утверждают, что терапия бета-адреноблокаторами негативно влияет на высшие интегративные функции мозга (интеллект, память, эмоции), что снижает качество жизни больных и эффективность их профессиональной деятельности [26]. Однако, по данным других авторов, терапия бисопрололом у больных АГ в возрасте 40-59 лет в достаточно короткие сроки (4 мес) приводит практически к полному восстановлению внимания, слухоречевой памяти и мышления [27]. В литературе имеются единичные сообщения о церебропротективной активности метопролола у пациентов АГ молодого и среднего возраста. На фоне терапии метопрололом отмечалось достоверное улучшение показателей когнитивных функций, что сопровождалась улучшением мозгового кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии мозга [8].

Таким образом, АГ – потенциально корригируемый фактор риска когнитивных нарушений [28]. Нормализация АД с помощью антигипертензивных препаратов представляет одно из эффективных направлений предупреждения не только инсульта, но и когнитивных расстройств.

## Заключение

Продемонстрированные в настоящем исследовании благоприятные эффекты метопролола тартрата на когнитивные функции у пациентов ГБ молодого и среднего возраста позволяют расценить метопролол не только как эффективный гипотензивный препарат, но и как средство, обладающее церебропротективным эффектом, которое в конечном итоге позволит снизить риск развития деменции у этих больных.

## Литература

1. Бритов, А.Н., Быстрова М.М., Орлова А.А. Профилактика инсульта - реальная задача в практике кардиологов и терапевтов. Кардиоваск тер профилактикт. 2002;(1):53-60.
2. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М., 2006.
3. Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз. РМЖ. 2002;10(1):7-10.
4. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А. Больной с артериальной гипертензией, перенесший инсульт. 2006.
5. Malmqvist K., Kahan T., Isaksson H., Ostergren J. Regression of left ventricular mass with captopril and metoprolol, and the effects on glucose and lipid metabolism. Blood Press. 2001;10(2):101-10
6. Bowen J., Teri L., Kukull W., McCormick W., et al. Progression to dementia in patients with isolated memori loss. Lancet 1997;349:763-5.
7. Cacciatore F., Abete P., Ferrara N. et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. J Hypertens. 1997;15(2):135-42.
8. Афанасьева Н.Л. Мордовин В.Ф., Ефимова Н.Ю., и др. Гипотензивная эффективность и церебропротективное влияние бета-блокатора метопролола. Росс кардиол журн. 2005;(1):60-4.
9. Гапон Л.И., Веселина Г.Н., Колесникова С.Н., Прилепова А.А. Оценка влияния ателолола и нифедипина ретард на функциональное состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией в зависимости от факторов риска. Артериальная гипертензия. 2003;9(5):173-4.
10. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356:366-72.
11. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
12. Grau-Olivares M., Bartres-Faz D., Arboix A., et al. Mild cognitive impairment after lacunar infarction: voxel-based morphometry and neuropsychological assessment. Cerebrovasc Dis. 2007;23(5-6):353-31.
13. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The task force on beta-blockers of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2004;25:1341-62.
14. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Распространенность артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. Кардиология. 2004;(11):50-3.
15. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е., Шатунова И.М. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов. Consilium medicum. 2000;2(3):99-127.
16. Hulette C.M. Brain banking in the United States. J Neuropathol Exp Neurol 2003;62(7):715-22.
17. Jennings J.R. Autoregulation of blood pressure and thought: preliminary results of an application of brain imaging to psychosomatic medicine. Psychosom Med. 2003;65(3):384-95.
18. Иванов В.И., Литвинова Н.А., Березина М.Г. Автоматизированный комплекс для индивидуальной оценки индивидуально-типологических свойств и функционального состояния организма человека «СТАТУС ПФ». Валеология. 2004;(4):70-3.
19. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства. РМЖ 2005;13(12):789-93.
20. Keary T.A., Gunstad J., Poppas A., Robert P. et al. Blood pressure variability and dementia rating scale performance in older adults with cardiovascular diseases. Cogn Behav Neurol. 2007;20(1):73-7.
21. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. М.: Реафарм, 2004.
22. Зелвеян П. А., Ощепкова Е.В., Буниatian М. С., и др. Суточный ритм артериального давления и состояние органов-мишеней у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни. Тер арх. 2001;73(2):33-8.
23. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и следствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2003;9(3):81-7.
24. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные  $\beta$  – адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. Сердце. 2004;3(3):130-36.
25. Цфасман А.З., Атькова Е.О., Гутникова О.В. Влияние эпросартана на психофизиологические функции водителей с артериальной гипертензией. Кардиология. 2006;(10):18-20.
26. Петров В.И., Соломин М.Ю. Новые подходы к коррекции поведенческих и мнестических расстройств при фармакотерапии артериальной гипертензии пропранололом Южно-Российский медицинский журнал. 1998;(2):43-6.
27. Мычка В.Б., Сергиенко В.Б., Горностаев В.В., и др. Влияние терапии бисопрололом на перфузию головного мозга у больных с метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2003;9(5):160-4.
28. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы, патогенез, диагностика и выбор лечения. Consilium medicum.2004;6(5):324-30.