

# Wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny na zdolności poznawcze

Piotr Alster, Andrzej Friedman

Klinika Neurologii Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) są ważną grupą leków w farmakoterapii hipotensyjnej. Kluczowymi lekami wchodzącymi w skład tej grupy są między innymi perindopril, kaptopril, lisinopril. Leki te mają nie tylko działanie hipotensyjne. Wykazano poprawę zdolności poznawczych u pacjentów stosujących ACEI z otępieniem nie tylko w przypadku otępienia pochodzenia naczyniowego. Poza hamowaniem enzymu odpowiedzialnego za wytwarzanie angiotensyny II ACEI hamują powstawanie stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego. W niniejszej pracy dokonano analizy potencjalnych możliwości zastosowania ACEI w farmakoterapii zaburzeń otępiennych.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (3): 157-161*

**Słowa kluczowe:** angiotensyna, konwertaza, neurodegeneracja, otępienie, perindopril

## Wprowadzenie

Punktem zwrotnym w historii inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) okazały się badania nad jadem węża o nazwie żararaka (*Bathrops jaraca*) rozpoczęte przez Mauricio Rocha e Silva na przełomie lat 40. i 50. XX wieku. Zaowocowały one zsyntezowaniem teprotydu, pierwszego przedstawiciela tej grupy. W wyniku dalszego dynamicznego rozwoju badań nad inhibitorami konwertazy angiotensyny pojawiły się: kaptopril w 1975 roku, enalapril i lisinopril w kolejnych

latach. W badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność tych leków w farmakoterapii (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* [CONSENSUS], *Survival and Ventricular Enlargement Study* [SAVE], *Studies of Left Ventricular Dysfunction* [SOLVD]) niewydolności lewokomorowej, chorób naczyniowych i cukrzycy (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators* [HOPE], *The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Peryndopryl in stable coronary Artery disease Investigators* [EUROPA]). Badania te przyczyniły się do rozpowszechnienia stosowania tej grupy leków. Obecnie wśród wskazań do stosowania ACEI wymienia się nadciśnienie tętnicze współistniejące u chorych z niewydolnością serca, cukrzycą, migotaniem przedsionków, nefropatią, miażdżycą tętnic szyjnych oraz obciążonych ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Nadciśnienie tętnicze oraz powikłania sercowo-naczyniowe (udar mózgu) jako istotne czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń poznawczych w dużym stopniu przyczyniły się do oceny wpływu ACEI na zdolności poznawcze oraz badań analizujących, na ile procesy zapalne oraz neurodegeneracyjne mogą być hamowane przez obniżanie stężenia angiotensyny II.

## Omówienie

Podstawowy mechanizm działania ACEI polega na hamowaniu enzymu odpowiedzialnego za przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II. Powstawanie angiotensyny I wynika z przekształcenia angiotensynogenu pod wpływem reniny, która zostaje aktywowana spadkiem stężenia sodu. Kaskada reakcji, której rezultatem jest powstawanie angiotensyny II, daje z pozoru prosty mechanizm potencjalnych dalszych mechanizmów, których wynikiem jest wzrost ciśnienia

### Adres do korespondencji:

lek. Piotr Alster

Klinika Neurologii, Wydział Nauki o Zdrowiu WUM  
ul. Kondratowicza 8, budynek G, 03-242 Warszawa  
tel. 22 326 58 15, faks 22 326 58 15

e-mail: Piotr.Alster@gmail.com

*Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (3): 157-161*

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2016 Via Medica

tętniczego. Hamowanie przekształcania angiotensyny I w angiotensynę II ogranicza się w przypadku tej grupy leków do inhibicji enzymu konwertazy, choć nie jest to jedyny czynnik umożliwiający przemianę angiotensyny I w angiotensynę II. Reakcja może zachodzić również przy udziale katepsyny G, chymazy czy toniny. Pokazuje to, że nie można interpretować stosowania ACEI jako metody całkowitej eliminacji działań niepożądanych angiotensyny II, związanych również z wpływem na zdolności poznawcze.

Współcześnie w przybliżeniu co 3. osoba w Polsce choruje na nadciśnienie tętnicze (NATPOL 2011), a około 3 miliony pacjentów cierpią na cukrzycę. W przybliżeniu 10–20% przyczyn schorzeń otepiennych ma związek z czynnikami naczyniowymi [1]. Wzrost wspomnianych statystyk wskazuje na konieczność poszukiwania metod zwalczania przyczyn powikłania nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy. Można do nich zaliczyć spadek zdolności poznawczych związany między innymi z aktywacją komórek glejowych, której konsekwencją jest konstytutywne uwalnianie czynników zapalnych. W dalszym etapie narastający stan zapalny oraz współistniejący stres oksydacyjny doprowadzają do neurodegeneracji, której skutkiem jest spadek zdolności poznawczych. We współczesnych badaniach wskazuje się, że zależność między wzrostem ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego a powstawaniem otepienia nie ogranicza się do wspomnianego już mechanizmu i nie jest związana wyłącznie z obwodowym wpływem angiotensyny [2]. Powstawanie procesu zapalnego w obrębie jąder przykomorowych czy jądra pasma samotnego przyczynia się do zaburzeń ośrodkowej regulacji układu krążenia. Zaburzenia ciśnienia tętniczego współwystępują często z chorobą Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) i pogarszają jej rokowanie [2].

### Biochemiczne oddziaływania ACEI na zdolności poznawcze

W badaniach wykazano, że indukcja stanu zapalnego przez wstrzyknięcia lipopolisacharydu (LPS) do komórek mózgu wywołuje neurodegenerację, która jest następstwem stanu zapalnego, jednak jej nasilenie może zostać zahamowane przez podanie ACEI w dawkach innych niż hipotensyjne [2, 3]. Istotną informacją, która wynikała z przeprowadzonego doświadczenia na modelach zwierzęcych, był wzrost stężenia czynników powiązanych ze stanem zapalnym: cyklooksygenazy II, syntetazy tlenu azotu, czynnika martwicy nowo-

tworów alfa (TNF-alfa), a także kaspazy 3 powiązanej z procesem apoptozy. Obniżanie stężenia tych parametrów następowało po podaniu perindoprilu w dawce nie wpływającej na ciśnienie tętnicze. Świadczy to o negatywnym wpływie powikłań związanych z nadmiernym wzrostem stężenia angiotensyny II. Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą wpływać na stan zapalny i jego konsekwencje neurodegeneracyjne nie tylko za pomocą pośredniej regulacji ciśnienia tętniczego, ale również w wyniku bezpośredniego znoszenia negatywnego działania angiotensyny II.

Wspomniany wpływ cyklooksygenazy II jako powiązanej ze stanem zapalnym został wykorzystany w jednym z badań, w którym indukcja zmian neurodegeneracyjnych występowała w modelach zwierzęcych w wyniku wykorzystania LPS [3]. Zbadano zdolności lokomotoryczne oraz przeprowadzono test wyboru drogi przez mysz do nowego pomieszczenia (test *Y-maze*). W badaniach neuropsychologicznych oraz histopatologicznych wykazano, że zarówno celekoksyb (inhibitor cyklooksygenazy II), jak i perindopril przyczyniały się do poprawy zdolności poznawczych oraz ograniczenia zmian neurodegeneracyjnych. Najkorzystniejsze działanie wykazano w modelach, w których zastosowano łącznie celekoksyb i perindopril.

W dalszej części pracy omówiono poszczególne mechanizmy wpływu ACEI na funkcje niezwiązane z działaniem hipotensyjnym u osób z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, co potwierdza się w wynikach niektórych badań [4].

W 2012 roku opisano rolę ośrodkowego hamowania układu renina–angiotensyna (RAS, *renin-angiotensin system*) w poprawie zdolności poznawczych [5]. Autorzy wykazali wpływ ośrodkowej konwertazy angiotensyny na neurotransmisję cholinergiczną. Badanie przeprowadzono u zwierząt, którym podawano skopolaminę (antagonistę receptorów dla acetylocholin). Zdolności poznawcze myszy analizowano z wykorzystaniem *passive avoidance test* (PA) oraz *Morris water maze test* (MWM). Następnie wykonano badania przepływu krwi w mózgu z wykorzystaniem efektu Dopplera. Badania biochemiczne i histopatologiczne hipokampu wskazały na zahamowanie spadku stężenia acetylocholinę po zastosowaniu ACEI. Testy zdolności poznawczych wykazały z kolei między innymi poprawę umiejętności zapamiętywania oraz orientacji przestrzennej.

Również inne badania wskazują na istotny wpływ ACEI na układ cholinergiczny [6]. Przeprowadzono je na modelach zwierzęcych, w których indukowano AD podaniem D-galaktozy

(150 mg/kg mc./d.) i chlorku glinu (10 mg/kg mc./d.). Następczy wpływ perindoprilu był związany ze wzrostem stężenia acetylocholino w korze mózgu w wyniku hamowania pobudzenia esterazy acetylocholino. Badania histopatologiczne opisane w innej pracy wykazały, że angiotensyna II może się przyczyniać do hamowania uwalniania acetylocholino z kory śródwęchowej, a rolą ACEI jest ograniczenie powstawania substancji wywołującej ten niekorzystny proces [7]. Jakkolwiek interpretuje się wpływ ACEI na układ cholinergiczny, niska swoistość enzymu konwertazy angiotensyny przyczynia się do utrudnienia dokładnej oceny mechanizmu tej zależności.

Perindopril ogranicza stres oksydacyjny, którego neurodegeneracyjny wpływ był stymulowany przy ograniczaniu aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (SOD, *superoxide dismutase*) oraz peroksydazy glutationowej (GSH-Px, *glutathione peroxidase*) w hipokampie. Nakładanie się korzystnych zmian biochemicznych na poprawę wyników testów zdolności poznawczych (MWM) sugeruje nieprzypadkowość tej korelacji [5–7].

### Wpływ ACEI na krążenie krwi w mózgu

Zmiany biochemiczne i histologiczne w kontekście neurodegeneracji łączą się z modyfikacją lokalnego przepływu mózgowego (rCBF, *regional cerebral blood flow*). Wykazano, że wrażliwość poszczególnych obszarów mózgu na działanie hipotensyjne ACEI jest zróżnicowana. Wiąże się to ze wzrostem rCBF w okolicy czołowo-oczodołowej i spadkiem w obrębie wzgórza, okolicy zakrętu środkowego płata czołowego czy w płacie ciemniowym [8]. Właśnie ta druga zmiana jest wiązana z poprawą zdolności zapamiętywania. Wynika to z zależności między zdolnością zapamiętywania a ciśnieniem tętniczym. Warto jednak podkreślić, że skuteczność leczenia jest związana z poziomem funkcji poznawczych przed włączeniem leczenia hipotensyjnego. Wspomniane badanie było prowadzone w grupie chorych w wieku 35–65 lat z nadciśnieniem tętniczym w stopniu lekkim bądź umiarkowanym, z wykorzystaniem badań obrazowych (rezonansu magnetycznego, pozytonowej tomografii emisyjnej) oraz testów neuropsychologicznych badających między innymi funkcje werbalne i wzrokowo-przestrzenne. Testy neuropsychologiczne wykazały jednak inny, zaskakujący rezultat — brak powiązań ze średnim rCBF. O ile terapia hipotensyjna jest powiązana z poprawą zdolności poznawczych, o tyle nieuzasadnione wydaje się ściśle powiązanie rCBF ze wspomnianymi zmianami.

### Wpływ na układ renina–angiotensyna–aldosteron w kontekście zaburzeń otępiennych

Działanie hipotensyjne ACEI jest powiązane ze ściśle określonym mechanizmem — hamowaniem enzymu odpowiedzialnego za wytwarzanie angiotensyny II. Rola wspomnianego enzymu nie ogranicza się jednak do katalizy wspomnianej reakcji. W niektórych pracach przedstawiono znaczenie konwertazy angiotensyny w degradacji beta-amyloidu, który odgrywa istotną rolę w patogenezie DA 1-42 [9, 10]. W badaniu wykazano wyższe stężenie beta-amyloidu w modelach zwierzęcych, w których zastosowano ramipril, w porównaniu z tymi poddanymi farmakoterapii hydralazyną. W przypadku drugiego leku nie uwzględniono wpływu wtórnego, jaki wystąpił przy zwiększonym stężeniu konwertazy angiotensyny. Jest on związany z podwyższonym stężeniem angiotensyny II, czynnika przyczyniającego się do pogarszania zdolności poznawczych [11]. W związku z tym warto rozważyć stosowanie inhibitorów receptorów AT-1 (sartanów), których działanie jest związane z podwójnym wpływem na zdolności poznawcze — z jednej strony przez brak powiązania ze stężeniem konwertazy angiotensyny, z drugiej przez ograniczanie szkodliwego wpływu angiotensyny II. Tę teorię wydaje się potwierdzać badanie, w którym wykazano poprawę zdolności poznawczych jako konsekwencję leczenia hipotensyjnego [12]. Wskazuje się na zróżnicowanie skuteczności poszczególnych grup leków, która ma być niższa w przypadku beta-adrenolityków, diuretyków i ACEI, wyższa zaś w przypadku sartanów. Co ważne, średnia zmiana ciśnienia tętniczego podczas leczenia z wykorzystaniem różnych grup leków nie różniła się w znaczącym stopniu, co potwierdza istotny wpływ mechanizmu pozahipotensyjnego w działaniu wspomnianych leków na zdolności poznawcze. Wpływ na skuteczność ACEI w AD może być również uzależniony od obecności alleli apolipoproteiny 4 (ApoE4). W wypadku obecności ApoE4 ACEI może nieznacznie spowolnić lub przyspieszyć rozwój choroby. Korzystny efekt można zaobserwować w przypadku występowania apolipoproteiny E2 (ApoE2) lub E3 (ApoE3), kiedy wynikiem leczenia ACEI jest spowolnienie lub opóźnienie rozwoju AD [13, 14]. Skuteczność terapii z wykorzystaniem ACEI jest analizowana także pod kątem polimorfizmu genu angiotensyny oraz insercji — delecji enzymu konwertazy angiotensyny (ACEID, *angiotensin-converting enzyme insertion deletion*). W badaniach dowiedziono, że

**Tabela 1. Porównanie właściwości farmakokinetycznych inhibitorów konwertazy angiotensyny działających ośrodkowo (perindopril) i obwodowo (enalapril i imidapril)**

Nazwa leku	Biodostępność (%)	Wiązanie z białkami osocza — prolek (%)	Wiązanie z białkami osocza — metabolit (%)	T <sub>max</sub> — prolek [h]	T <sub>max</sub> — metabolit [h]	Okres półtrwania [h]
Perindopril	65–75	55–65	10–20	1	3–4	9–11
Enalapril	40	40–50	40–50	1	3–4	11
Imidapril	70	85	53	2	7	25

skuteczność leku może się ograniczać do grupy chorych ze zwiększoną aktywnością RAS. Jest ona zmniejszona w przypadku rasy kaukaskiej [15]. Wpływ ACEI na postęp zaburzeń otępiennych może być oceniany z uwzględnieniem różnic w mechanizmie działania poszczególnych przedstawicieli tej grupy leków. Zasadniczą różnicą jest zdolność działania ośrodkowego, którą wykazuje na przykład perindopril [16–19]. Pozbawione tej właściwości ACEI, takie jak enalapril i imidapril, mogą wykazywać znacząco różne działanie w kontekście wpływu na zdolności poznawcze (tab. 1). Związek RAS z patologią AD może w przyszłości pozwolić na skuteczniejsze wykorzystanie ACEI i antagonistów receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*) w leczeniu otępień [20].

### Wpływ leczenia hipotensyjnego na otępienie

Wyniki badań służących ocenie wpływu obniżania ciśnienia tętniczego na zdolności poznawcze są niejednoznaczne. W zależności od pracy różnicę wpływu poszczególnych grup leków przeciwnadciśnieniowych na zdolności poznawcze okazały się marginalne bądź wskazywały na najkorzystniejszy efekt stosowania diuretyków lub beta-adrenolityków [21–23]. Pozytywna zależność między farmakoterapią z wykorzystaniem beta-adrenolityków a wpływem na zdolności poznawcze ograniczała się do grupy mężczyzn w wieku powyżej 75 lat z rozpoznaną cukrzycą. Inne badanie nie wskazuje konkretnej grupy leków hipotensyjnych jako najkorzystniejszej w terapii otępień. Uzasadnieniem tego wyniku ma być złożoność procesów neurodegeneracyjnych [24]. Porównanie beta-adrenolityków i ACEI nie wskazało grupy wykazującej wyraźnie korzystniejsze działanie w kontekście poprawy zdolności poznawczych [25]. Przedstawiona rozbieżność wyników badań pokazuje wieloczynnikowość korelacji między leczeniem hipotensyjnym a poprawą zdolności poznawczych.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy wydaje się kluczowym aspektem farmakoterapii z wykorzystaniem ACEI. W jednej z prac wskazano korzystną rolę obniżenia ciśnienia w ograniczaniu ewolucji otępienia, jednak wyniki badania nie przełożyły się na wskazanie jednoznacznego sposobu hamowania układu renina–angiotensyna–aldosteron jako najbardziej skutecznego bądź przyczyniającego się do poprawy zdolności poznawczych [26]. W badaniu wzięły udział grupy około 8 tys. pacjentów przyjmujących odpowiednio ramipril i telmisartan. Wniosek ten pozostaje w sprzeczności z wynikami przedstawionymi we wcześniej wspomnianych publikacjach.

### Analiza mechanizmów oddziaływania ACEI na zdolności poznawcze

Przedstawione badania sugerują wieloaspektowość zależności między farmakoterapią z wykorzystaniem ACEI, wynikami testów zdolności poznawczych a szybkością rozwoju zaburzeń otępiennych. Badania wpływu na ciśnienie tętnicze przynoszą z jednej strony oczywisty wynik — skuteczna farmakoterapia nadciśnienia tętniczego opóźnia rozwój otępienia, z drugiej strony nie wskazują na istotną przewagę konkretnej grupy leków hipotensyjnych w opóźnianiu rozwoju otępienia. Wyróżniające znaczenie ACEI w leczeniu otępienia jest zatem istotnie związane z pobocznymi mechanizmami [12, 21–26]. Ograniczanie niekorzystnego procesu rozkładu acetylocholino, zwiększanie jej uwalniania, stosowane w praktyce w terapii AD łączy się z hamowaniem korzystnego rozkładu beta-amyloidu 1-42 [5, 9–12]. Przeciwdziałanie powstawaniu angiotensyny II oraz następcze ograniczenie występowania stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego wpływają na korzystne rokowanie nie tylko w AD, ale również w zespołach otępiennych o innym podłożu neuropatologicznym [2]. Hamowanie wynikających ze stanu zapalnego zmian neurodegeneracyjnych zapobiega indukcji ośrodkowych zaburzeń regula-

cji ciśnienia tętniczego. Wydaje się, że kluczową rolę we wpływie ACEI na zdolności poznawcze ma działanie ośrodkowe, a w mniejszym stopniu obwodowe, co można zaobserwować w wynikach farmakoterapii z użyciem perindoprilu i innych ACEI [16–20]. Nie można jednak jak dotąd jednoznacznie wskazać podstawowego mechanizmu, który uzasadniałby przełomowe znaczenie ACEI w terapii zaburzeń poznawczych.

## Podsumowanie

Rozwój grupy ACEI przyczynił się do wykazania licznych zależności między stymulowanymi przez nie mechanizmami biochemicznymi a nasileniem zaburzeń poznawczych. Nadciśnienie tętnicze, główne wskazanie do stosowania ACEI, już w XX wieku uznano za czynnik ryzyka otępień. Początkowe obserwacje dotyczące poprawy stanu chorych w trakcie farmakoterapii tą grupą leków nasunęły podejrzenie, że poprawa zdolności poznawczych była związana z obniżaniem ciśnienia tętniczego. Współczesne badania wskazują na liczne mechanizmy wpływu na spowalnianie rozwoju otępień, na przykład hamowanie rozkładu acetylocholiny czy stymulację jej uwalniania. Niezależnie od wyników poszczególnych badań można stwierdzić, że liczne polimorfizmy genetyczne, między innymi w RAS, utrudniają zoptymalizowanie wskazań do stosowania ACEI w terapii otępień. Kwestią otwartą pozostaje ocena, który mechanizm ACEI odgrywa dominującą rolę w hamowaniu rozwoju otępień.

## PIŚMIENNICTWO

- Zavoreo I., Madzar Z., Demarin V., Kes V.B. Vascular cognitive impairment in diabetes mellitus: are prevention and treatment effective? *Acta Cin. Croat.* 2014; 53: 326–333.
- Goel R., Bhat S.A., Rajasekar N. i wsp. Hypertension exacerbates predisposition to neurodegeneration and memory impairment in the presence of a neuroinflammatory stimulus: Protection by angiotensin converting enzyme inhibition. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015; 133: 132–145.
- El Sayed N.S., Kassem L., Heikal O. Promising therapy for Alzheimer's disease targeting angiotensin converting enzyme and the cyclooxygenase-2 isoform. *Drug Discov. Ther.* 2009; 6: 307–315.
- Soto M.E., van Kan G.A., Nourhashemi F. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Alzheimer's disease progression in older adults: results from the Reseau sur la Maladie d'Alzheimer Francais Cohort. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013; 61: 1482–1488.
- Tota S., Nath C., Najmi A.K., Shukla R., Hanif K. Inhibition of central angiotensin converting enzyme ameliorates scopolamine induced memory impairment in mice: role of cholinergic neurotransmission, cerebral blood flow and brain energy metabolism. *Behav. Brain Res.* 2012; 232: 66–76.
- Yan W.-N., Han H., Hu X.-D., Feng G.-F., Qian Y.-H. The effects of peryndopril on cognitive impairment induced by D-galactose and aluminum trichloride via inhibition of acetylcholinesterase activity and oxidative stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013; 114–115: 31–36.
- Domeney A. Angiotensin converting enzyme inhibitors as potential cognitive enhancing agents. *J. Psych. Neurosci.* 1993; 19: 46–50.
- Jennings J.R., Christie, I.C., Muldoon M.F. i wsp. Brain function, cognition, and the blood pressure response to pharmacological treatment. *Psychosom. Med.* 2010; 72: 702–711.
- Bernstein K., Koronyo Y., Salumbides B.C. i wsp. Angiotensin-converting enzyme overexpression in myelomonocytes prevents Alzheimer's-like cognitive decline. *J. Clin. Invest.* 2014; 124: 1000–1012.
- Yang Y.H., Liu C.K. Angiotensin-converting enzyme in Alzheimer's disease, Tohoku J. Exp. Med. 2008; 215: 295–298.
- Hajjar I., Hart M., Chen Y.-L. i wsp. Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in early executive cognitive impairment: a double-blind randomized clinical trial. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 442–444.
- Marpillat N.L., Macquin-Mavier I., Tropeano A.-I., Bachoudevi A.-C., Maisson P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1073–1082.
- Qiao Qiu W., Mwamburi M., Besser L.M. i wsp. Angiotensin converting enzyme inhibitors and the reduced risk of Alzheimer's disease in the absence of apolipoprotein E4 allele. *J. Alzheimers Dis.* 2013; 37: 421–428.
- Qiao Qiu W., Lai A., Lai A. i wsp. Angiotensin converting enzyme inhibitors and Alzheimer disease in the presence of the apolipoprotein E4 allele. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2014; 22: 177–185.
- Hajjar I., Kritchevsky S., Newman A.B. i wsp. Renin angiotensin system gene polymorphisms modify angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors' effect on cognitive function: The Health, Aging and Body Composition Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010; 58: 1035–1042.
- Dong Y.-F., Kataoka K., Tokutomi Y. i wsp. Perindopril, a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevents cognitive impairment in mouse models of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2011; 25: 2911–2920.
- Hebert P.L., McBean A.M., O'Connor H. i wsp. Time until incident dementia among medicare beneficiaries using centrally acting or non-centrally acting ACE inhibitors. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013; 22: 641–648.
- Yamada K., Uchida S., Takahashi S. Effect of a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, on cognitive performance in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2010; 1352: 176–186.
- Opie L.H. Inhibition of the cerebral renin-angiotensin system to limit cognitive decline in elderly hypertensive persons. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; 25: 277–279.
- Kehoe P.G., Miners S., Love S. Angiotensins in Alzheimer's disease — friend or foe? *Trends Neurosci.* 2009; 32: 619–628.
- Powell J., Pickering A., Wyke M., Goggin T. The effects of anti-hypertensive medication on learning and memory. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 35: 105–113.
- Yasar S., Xia J., Yao W. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease. *Neurol.* 2013; 81: 896–903.
- Gelber R.P., Ross G.W., Petrovitch H. i wsp. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. *Neurol.* 2013; 81: 888–895.
- Vicario A., Martinez C.D., Baretto D., Casale A.D., Nicolosi L. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J. Clin. Hypertens.* 2005; 10: 598–604.
- Deary I.J., Capewell S., Hajducka C., Muir A.L. The effects of captopril vs atenolol on memory, information processing and mood: a double-blind crossover study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 32: 347–353.
- Anderson C., Teo K., Gao P. i wsp. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 43–53.