

Остроумова О. Д.^{1,2}, Стародубова А. В.^{3,4}, Остроумова Т. М.¹, Черняева М. С.⁵

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, деменция, пожилой возраст, антигипертензивная терапия, амлодипин, индапамид ретард, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

Ссылка для цитирования: Остроумова О. Д., Стародубова А. В., Остроумова Т. М., Черняева М. С. Когнитивные нарушения и деменция у больных пожилого возраста с артериальной гипертонией. Кардиология. 2018;58(10):71–79.

РЕЗЮМЕ

В статье приведены определение деменции, ее диагностические критерии, классификация. Рассмотрены различия патогенеза и клинических проявлений разных типов деменции. Подробно освещены вопросы взаимосвязи артериальной гипертензии с риском развития когнитивных нарушений и деменции у лиц пожилого и старческого возраста. Представлены данные о влиянии антигипертензивных препаратов разных групп на риск развития деменции и состояние когнитивных функций. Обсуждается доказательная база дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина и тиазидоподобного диуретика индапамида ретарда в отношении профилактики деменции и когнитивных нарушений (снижение по сравнению с возрастной или индивидуальной нормой когнитивных функций), их положительного влияния на когнитивные функции у больных артериальной гипертензией.

Ostroumova O. D.^{1,2}, Starodubova A. V.^{3,4}, Ostroumova T. M.¹, Chernyaeva M. S.⁵

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³ Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵ Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia

COGNITIVE DISORDERS AND DEMENTIA IN OLD PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Keywords: arterial hypertension; cognitive disorders; dementia; old age; antihypertensive therapy; amlodipine; indapamide; fixed combinations of antihypertensive drugs.

For citation: Ostroumova O. D., Starodubova A. V., Ostroumova T. M., Chernyaeva M. S. Cognitive Disorders and Dementia in Old Patients With Arterial Hypertension. Kardiologiia. 2018;58(10):71–79.

SUMMARY

The article describes the definition of dementia, its diagnostic criteria, classification. Differences in the pathogenesis and clinical manifestations of different types of dementia are considered. The issues of interrelation of arterial hypertension and the risk of development of cognitive disorders and dementia in old and very old people are discussed in detail. Data on the effect of antihypertensive drugs of different groups on the risk of dementia and the state of cognitive functions are presented. The evidence base of dihydropyridine calcium antagonist amlodipine and thiazide-like diuretic indapamide-retard is discussed with respect to the prevention of dementia and cognitive decline and their beneficial effect on cognitive function in patients with arterial hypertension.

Под деменцией понимают приобретенные в результате заболевания или повреждения головного мозга полифункциональные когнитивные нарушения (КН), выраженные в значительной степени, которые определяются на фоне ясного сознания [1]. Под «полифункциональным» характером КН имеют в виду

одновременное наличие независимых друг от друга нарушений нескольких когнитивных функций (КФ), например, памяти и внимания или памяти и интеллекта и т. п. При этом нарушение каждой КФ в отдельности оказывает значительное негативное влияние на повседневную жизнь [1]. При деменции пациент частично или полностью утрачивает свою независимость и самостоятельность, отдельные больные нуждаются в постоянном уходе [1].

Согласно МКБ-10, критерии деменции включают следующие [2]:

- нарушения памяти (вербальной и невербальной) – неспособность к запоминанию нового материала, в более тяжелых случаях – в затруднении воспроизведения ранее усвоенной информации. Нарушения памяти обязательно должны быть объективизированы с помощью нейропсихологических тестов (!);
- нарушения других КФ – способности к выработке суждений, мышлению (планированию, организации своих действий) и переработке информации. Эти нарушения также должны быть объективизированы с помощью соответствующих психологических тестов. Необходимым условием является снижение КФ по сравнению с их исходным более высоким уровнем;
- нарушение КФ определяется на фоне сохраненного сознания;
- наличие по меньшей мере одного из следующих признаков: эмоциональной лабильности, раздражительности, апатии, асоциального поведения.

Для достоверного диагноза деменции перечисленные признаки должны наблюдаться в течение по меньшей мере 6 мес; при более коротком наблюдении диагноз может быть предположительным.

Согласно DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), деменцию диагностируют при нарушении памяти в сочетании, по меньшей мере, с двумя из следующих расстройств: афазия, апраксия, агнозия и нарушение регуляторных функций, приводящих к функциональному дефекту [3, 4]. В последние годы эти диагностические критерии нередко подвергаются критике из-за выделения нарушений памяти в качестве самостоятельного и облигатного диагностического критерия деменции: при некоторых формах деменции, например, при некоторых вариантах сосудистой деменции мнестические нарушения выражены незначительно или даже отсутствуют [1, 5]. Следует особо отметить, что важнейшим критерием диагностики деменции является дезадаптация в повседневной жизни [1, 5].

На основании степени дезадаптации в повседневной жизни выделяют легкую, умеренную и тяжелую деменцию [1]. При легкой деменции нарушены наиболее сложные виды деятельности, такие как работа, социальная актив-

ность, увлечения и хобби. В пределах своего собственного дома пациент остается вполне адаптированным, самообслуживание не страдает. Такие пациенты редко нуждаются в помощи, они могут быть предоставлены сами себе большую часть дня [1]. Умеренная деменция характеризуется появлением трудностей в пределах собственного дома. Нарушается пользование бытовой техникой, дверным замком и др. Самообслуживание обычно не нарушается, однако больные часто нуждаются в подсказках и напоминаниях, поэтому могут быть предоставлены сами себе лишь на непродолжительное время [1]. О тяжелой деменции свидетельствует формирование постоянной зависимости от посторонней помощи. Пациенты не могут обслужить себя, самостоятельно одеться, принимать пищу, выполнять гигиенические процедуры [1].

Распространенность деменции в европейской популяции составляет в среднем 6,4% (по данным мета-анализа 11 европейских популяционных исследований) [5, 6]. Число пациентов с деменцией, начиная с возраста 65–69 лет, удваивается каждые 5 лет и достигает 28,5% в возрасте 90 лет и старше [6]. Заболеваемость деменцией, по данным мета-анализа 8 популяционных исследований в Европе, составляет 19,4 случая на 1000 населения в год, при этом она также варьирует в зависимости от возраста: 2,4 (в возрасте 65–69 лет) на 1000 населения, 70,2 на 1000 населения (в возрасте 90 лет и старше) [5, 6].

Деменция – это синдром, который может развиваться при различных заболеваниях головного мозга, всего таких заболеваний около 100 [1]. Безусловными лидерами среди причин деменции являются болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные заболевания (сосудистая деменция), смешанная деменция (болезнь Альцгеймера в сочетании с цереброваскулярными расстройствами) и деменция с тельцами Леви. Перечисленные заболевания являются основой 75–80% деменций у пожилых лиц [1, 3, 7–9].

Сосудистая деменция представляет собой комплексное нарушение КФ, выраженное в значительной степени и существенно влияющее на повседневную деятельность, которое развивается в результате острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности мозгового кровоснабжения головного мозга, формирующих синдром дисциркуляторной энцефалопатии [1].

По данным эпидемиологических исследований, сосудистая этиология «в чистом виде» лежит в основе 10–15% деменций в пожилом возрасте [1, 10]. По данным мета-анализа 11 европейских исследований, на долю сосудистой деменции приходится 15,8% случаев деменции [6]. Развитие сосудистой деменции может быть связано с различными этиологическими факторами, главными из которых являются наследственная предрасположенность, артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, заболевания сердца, коагулопатии и пр. [5]. Сосудистая

деменция представляет собой гетерогенную группу состояний, общим для которой является развитие деменции вследствие нарушения кровоснабжения головного мозга [5]. В основе сосудистой деменции могут лежать различные морфологические изменения: множественные, реже одиночные территориальные корковые инфаркты, вызванные окклюзией крупных мозговых артерий; мелкие инфаркты или микроинфаркты, поражающие субкортикальное белое вещество, базальные ганглии или таламус (лакунарный статус); либо диффузное поражение белого вещества, отражающее патологию мелких мозговых артерий, а также внутримозговые кровоизлияния [5].

Диагностические критерии сосудистой деменции по МКБ-10 включают следующие [1, 2]:

1. наличие синдрома деменции;
2. неравномерное поражение высших мозговых функций (более тяжелое поражение одних когнитивных сфер и относительная сохранность других);
3. признаки очагового поражения мозга (односторонний спастический парез конечностей, анизорефлексия, симптом Бабинского, псевдобульбарный паралич), по крайней мере, один из них;
4. признаки сосудистого поражения головного мозга (анамнестические, клинические и/или инструментальные).

В отличие от болезни Альцгеймера нарушения КФ сосудистого генеза характеризуются преобладанием в клинической картине нарушений лобных регуляторных функций: снижение активности, концентрации и устойчивости внимания, способности к планированию и организации деятельности, а также при переключении внимания с одной задачи на другую [1]. При этом память на события жизни долго остается относительно сохранной. При болезни Альцгеймера, напротив, прогрессирующее нарушение памяти на события жизни является наиболее ранним и выраженным симптомом нарушений КФ. Важную роль в дифференциальной диагностике имеют методы нейровизуализации. При болезни Альцгеймера выявляют признаки атрофии мозга, наиболее выраженные в височно-теменных отделах, в то время как при сосудистой деменции имеются лейкоареоз и/или множественные мелкоочаговые изменения [1].

АГ является одним из главных корригируемых факторов риска развития КН и сосудистой деменции [11]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ записано, что в популяционных исследованиях доказаны связь артериального давления (АД) с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции и тот факт, что антигипертензивная терапия (АГТ) может отсрочить ее появление [11].

При АГ пациенты предъявляют жалобы на снижение памяти, нарушение концентрации внимания, замедленность и затруднение мышления, что может быть проявлением КН [12]. Однако жалобы на снижение памяти

не имеют определяющего значения при диагностике когнитивных нарушений: у 1/3 пациентов, которые предъявляют жалобы на субъективное снижение памяти, КФ остаются нормальными [13]. Напротив, у пожилых пациентов, длительно страдающих АГ и не имеющих жалоб на снижение памяти и умственных способностей, при нейропсихологическом тестировании часто выявляют КН [12].

Чаще всего при АГ страдают память, управляющие функции и скорость обработки информации [14, 15]. Оценка состояния памяти проводится с помощью тестов на кратковременную, слухоречевую и оперативную память. Обычно для исследования кратковременной памяти используются тест повторения цифр в прямом порядке (часть теста Векслера) и тесты на непосредственное воспроизведение, в которых пациент должен перечислить набор слов сразу после того, как он их услышит (например, тест Рея на слухоречевое заучивание); отсроченное воспроизведение оценивается через 30 мин. Задания для оценки оперативной памяти также связаны с исследованием управляющих функций. Чаще всего применяется тест повторения цифр в обратном порядке (часть теста Векслера).

Управляющие функции включают в себя множество процессов, происходящих в головном мозге, поэтому их оценка наиболее сложна, а методики оценки варьируют от исследования к исследованию. Следует отметить, что широко используемая краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Exam – MMSE) не содержит тесты для оценки управляющих функций, которые имеют практическое значение для повседневной жизни (они играют основную роль в принятии решений, решении актуальных задач по самоконтролю хронических заболеваний). К используемым для оценки управляющих функций относятся тест вербальных ассоциаций (литеральные ассоциации), тест категориальных ассоциаций (например, называние животных) и тест связи цифр и букв (ТМТ, часть В).

Многие тесты для оценки скорости обработки информации включают исследование концентрации внимания и могут быть отнесены к заданиям на оценку внимания. Двумя самыми часто применяемыми тестами на скорость обработки информации/концентрацию внимания являются тест символьно-числового кодирования и ТМТ, часть А (тест связи цифр).

Наибольшее значение имеет изучение эмоционального статуса пациента, позволяющее выявить эмоциональные расстройства, которые часто встречаются при АГ и могут быть причиной перечисленных жалоб [12]. Важную роль в установлении причины КН при АГ играют рентгеновская компьютерная томография (КТ) и особенно магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, которые позволяют выявить сосудистые и атрофические изменения и исключить другие заболе-

вания головного мозга, например опухоль. Необходимо также исключить соматические заболевания, которые могут приводить к нарушению КФ (например, гипотиреоз, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, В₁₂-дефицитная анемия и др.) [12].

Когнитивные функции у больных пожилого возраста с АГ

Взаимосвязь АД и КФ у больных с АГ пожилого и старческого возраста изучена в ряде исследований [16–20]. Результаты большинства из них свидетельствуют, что в данной возрастной группе наличие АГ ассоциировано с когнитивной дисфункцией [16–20]. В частности, в ARIC study у пациентов с АГ (систолическое АД – САД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД – ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) выявлены более низкие скорость когнитивных процессов и беглость речи по сравнению с таковыми у пациентов с нормальным АД [16]. Результаты исследования NHANES также указывают на то, что пациенты с АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) в возрасте 70 лет и старше имели более низкий интегральный показатель когнитивных функций [17]. Однако в литературе имеются сообщения и о наличии так называемой U-образной кривой – снижение КФ у пожилых больных ассоциировано как с повышенным, так и с низким уровнем АД [21]. Подобная закономерность выявлена, например, в исследовании Baltimore Longitudinal Study on Aging, в котором оценивали связь ДАД с низкими балльными оценками нейропсихологических тестов, характеризующих среди прочих и управляющие функции [21].

Связь между АД и КФ у больных в возрасте 85 лет и старше оценивалась в единичных исследованиях [22, 23]. В австралийском исследовании долгожителей выявили наличие данной взаимосвязи: более высокий уровень САД коррелировал с более высоким интегральным показателем КФ [22]. Результаты другого исследования, в котором участвовали пенсионеры в возрасте 90 лет и старше из Южной Калифорнии, показали, что распространенность АГ не различалась между пациентами с нормальными КФ и больными с умеренными когнитивными расстройствами [23]. Однако распространенность АГ была наибольшей среди больных с так называемыми неамнестическими умеренными КН (нарушения одной или нескольких КФ при сохранной памяти), по сравнению с пациентами с другими типами когнитивных расстройств. По мнению авторов, это указывает на то, что связанная с АГ когнитивная дисфункция характеризуется, прежде всего, снижением других КФ, отличных от памяти [23].

Результаты проведенного в нашей стране исследования КФ у больных пожилого и среднего возраста (средний возраст $58,4 \pm 7,8$ года), длительно страдающих АГ, свидетельствуют о снижении у них слухоречевой памяти, кон-

центрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации [12, 13]. Особенно значимым у пациентов с АГ было снижение КФ по шкалам, характеризующим функции лобных долей головного мозга (усвоение и закрепление программы действий, способность к обобщению и анализу, концептуализация, количество персевераций и хаотичных ответов). КН затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов) [12, 13].

В нескольких исследованиях изучали связь между уровнем АД в пожилом и старческом возрасте и КФ, оцениваемыми через несколько лет [16, 24–27]. Результаты этих исследований противоречивы, однако большинство авторов выявили линейную зависимость [16, 24, 25]. Так, в исследовании ELSA [24] более высокие уровни САД и ДАД были связаны с более низкими значениями интегрального показателя КФ и соответствующих тестов, оценивающих память, в конце периода наблюдения. Авторы установили, что по сравнению с пациентами с исходным уровнем САД < 140 мм рт. ст. больные с исходным САД ≥ 160 мм рт. ст. через 8 лет имели более низкие балльные оценки когнитивных тестов, характеризующих общую выраженность КН и память [24]. В цитируемом ранее ARIC study показано, что у больных с АГ, имевших исходно САД/ДАД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или принимавших антигипертензивные препараты (АГП), через 6 лет наблюдения отмечалась более низкая скорость когнитивных процессов, чем у пациентов с исходно нормальным АД [16]. По данным S. Yasar и соавт. [25], у тех пациенток – участниц the Women's Health and Aging Study II, которые не имели деменции на момент включения в исследование, но у которых исходный уровень САД составил ≥ 160 мм рт. ст., через 9 лет наблюдения чаще выявлялись нарушения управляющих функций. В то же время имеются данные и о наличии так называемой U-образной зависимости между исходным уровнем САД у пожилых больных и наличием КН в конце 3-летнего наблюдения [26].

До публикации результатов исследования HUYET [27] не существовало окончательной точки зрения о необходимости снижения АД у больных АГ старше 80 лет. В то же время высокий риск развития инсульта и деменции, обусловленный повышенным АД в этой возрастной группе, был очевиден. В 2003–2007 гг. эксперты осторожно относились к началу АГТ у лиц старческого возраста, говорили об индивидуальном подходе, но начатую ранее эффективную АГТ рекомендовали продолжать. Целью исследования HUYET, в котором приняли участие 3 729 больных АГ, являлась оценка эффекта АГТ индапамидом SR 1,5 мг/сут (с возможным добавлением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла 2–4 мг/сут) или пла-

НОВИНКА

АРИФАМ®

Арифон ретард*

Амлодипин

Первая и единственная фиксированная комбинация



1 таблетка в день

Обоснованный выбор комбинации в одной таблетке не содержащей блокаторов у пациентов с АГ старше 65 лет

МОЩНОСТЬ И НАДЕЖНОСТЬ

Краткая инструкция по применению препарата АРИФАМ®

СОСТАВ.** Арифам 5 мг/1,5 мг: амлодипин 5,000 мг и индапамид 1,500 мг. Арифам 10 мг/1,5 мг: амлодипин 10,000 мг и индапамид 1,500 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**.** Артериальная гипертензия у пациентов, которым требуется терапия амлодипином и индапамидом. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**.** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром. Таблетку необходимо проглатывать, не разжевывая и запивая водой. **Дети и подростки.** Нет данных по безопасности и эффективности. **Пожилые пациенты.** Может назначаться с учетом функции почек. **Нарушения функции печени.** При тяжелом поражении печени терапия противопоказана. Для пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени дозу подобрать с осторожностью, начиная с наименьшей дозы. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**.** Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфонидам, производным дигидропиридина или любому из вспомогательных веществ. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин). Тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия. Гипокалиемия. Период кормления грудью. Выраженная гипотензия. Шок (включая кардиогенный шок). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз высокой степени). Сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда с нестабильной гемодинамикой. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. препарат содержит лактозу). Детский возраст до 18 лет. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**.** **Печеночная энцефалопатия.** Применение лекарственного препарата следует прекратить. **Фоточувствительность.** Прекратить лечение. **Гипертонический криз.** Безопасность и эффективность не установлены. **Водно-электролитный баланс.** Содержание ионов натрия в плазме крови: необходимо определить до начала лечения. Содержание ионов калия в плазме крови. Пациенты с высоким риском развития гипокалиемии: пожилого возраста, ослабленные и/или получающие сочетанную медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, лица с удлинением интервала QT. Первое измерение уровня калия в плазме крови следует провести в течение первой недели от начала лечения. Необходимо чаще измерять концентрацию калия в плазме крови. Содержание калия в плазме крови: до исследования функции паращитовидной железы лечение следует прекратить. Содержание глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии. **Сердечная недостаточность. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** **Функция почек.** В начале лечения у пациентов может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Мочевая кислота. Может увеличиться риск развития приступов подагры. **Функция печени.** Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени. Терапию необходимо начать с наиболее низких доз. Пациенты пожилого возраста. С учетом функции почек. Вспомогательные вещества. Не следует применять у пациентов с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**.** Комбинации лекарственных препаратов, применение которых не рекомендуется: препараты лития, дантролен, грейпфрутовый сок. Комбинации, при применении которых требуется соблюдение мер предосторожности: препараты, вызывающие тахикардию типа «пируэт», нестероидные противовоспалительные препараты (системное применение), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, высокие дозы салициловой кислоты (>3 г/сутки), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), другие препараты, вызывающие гипокалиемию, сердечные гликозиды, баклофен, аллопуринол, ингибиторы цитохрома CYP3A4, индукторы цитохрома CYP3A4, симвастатин. Комбинации препаратов, требующие внимания: калийсберегающие диуретики, метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, нейролептики, соли калия, циклоспорин, такролимус, кортикостероиды, тетракозактид (системное применение), другие препараты, обладающие антигипертензивным действием. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**.** Не рекомендуется применять во время беременности. Противопоказан во время кормления грудью. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ**.** Могут возникать различные реакции, связанные со снижением артериального давления. Если у пациентов наблюдается головокружение, головная боль, утомляемость или тошнота, способность к реагированию может быть нарушена. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**.** Часто: гипокалиемия, сонливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, приливы крови к коже лица, боль в животе, тошнота, макулопупулезная сыпь, отек голеней, отек, повышенная утомляемость. Нечасто: бессонница, изменения настроения (включая тревогу), депрессия, тремор, изменения вкуса, обморок, снижение чувствительности, парестезии, нарушение зрения (включая диплопию), шум в ушах, артериальная гипотензия, одышка, ринит, рвота, диспепсия, изменение функции кишечника (в том числе диарея и запор), сухость во рту, запор, пурпура, алоpecia, изменение цвета кожи, гипергидроз, зуд, кожная сыпь, экзантема, артралгия, миалгия, спазмы мышц, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, учащение мочеиспускания, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, астения, недомогание, увеличение массы тела, снижение массы тела. Редко: спутанность сознания, вертиго. Очень редко: лейкоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, аллергические реакции, гипергликемия, гиперкальциемия, гипертонус, периферическая нейропатия, инфаркт миокарда, аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), васкулит, кашель, панкреатит, гастрит, гиперлипидемия, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени, ангионевротический отек, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, фоточувствительность, почечная недостаточность. Частота неизвестна: гипонатриемия с гиповолемией, миопия, нечеткое зрение, снижение остроты зрения, тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом), возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся острой системной красной волчанки, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), повышение уровня мочевой кислоты и уровня глюкозы в крови во время лечения. **ПЕРЕДОЗИРОВКА**.** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**.** Индапамид – это производное сульфонида с индольным кольцом, относящееся к фармакологической группе тиазидоподобных диуретиков, которое действует путем уменьшения реабсорбции натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели липидного обмена. Амлодипин является ингибитором притока ионов кальция, производное дигидропиридина (блокатор медленных кальцевых каналов, или антагонист ионов кальция), который ингибирует трансмембранный приток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА**.** Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,5 мг, 10 мг + 1,5 мг. По 14 или 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 2 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **ПРОИЗВЕДНО:** «Лаборатории Сервье Индастри», Франция. 905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция.

АО «Сервье» 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01. www.servier.ru

АО «Сервье» является собственным торговым наименованием, о составе препарата Арифам см. ИМПП

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Материал предназначен для специалистов

цебо на развитие инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ старше 80 лет. Активная терапия индапамидом SR у этих пациентов привела к достоверному снижению числа смертельных и несмертельных инсультов на 30%, смертельных инсультов – на 39%, общей смертности – на 21% [27]. В связи с наличием явных преимуществ активной терапии, основанной на индапамиде SR, исследование было прекращено досрочно. В рамках исследования HYVET проведено уникальное сопутствующее исследование HYVET-COG [28], в котором изучали влияние АГТ на когнитивные функции и развитие деменции у больных данной группы. Исходно и в процессе наблюдения оценивали КФ пациентов с помощью шкалы MMSE. В случаях, если оценка при тестировании снижалась в динамике более чем на 3 балла от исходного уровня или становилась менее 24 баллов, больных дополнительно обследовали для диагностики деменции. С этой целью им проводили томографию головного мозга, использовали критерии DSM-IV и шкалу Хачински. Все диагнозы деменции утверждались экспертным советом, члены которого не знали о проводимом лечении. Напомним, что исследование HYVET было прекращено досрочно, несмотря на это в группе активного лечения наметилась тенденция к снижению заболеваемости деменцией на 14% (относительный риск – ОР – 0,86 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,67 до 1,09; $p=0,21$) [28]. В 2013 г. был опубликован дополнительный анализ результатов исследования HYVET-COG [29], касающийся взаимосвязи риска развития деменции у лиц старческого возраста с уровнем САД, ДАД и пульсового АД. В группе плацебо (т.е. у тех пациентов, которые не получали АГТ) уровень САД и ДАД не был взаимосвязан с риском развития деменции ($p=0,13$ и $p=0,43$ соответственно). В то же время более высокий уровень пульсового АД был достоверно ($p=0,032$) связан с повышенным риском развития деменции. В группе активного лечения, как и у нелечившихся пациентов (группа плацебо), уровень САД не был достоверно взаимосвязан с риском развития деменции, а более высокое пульсовое АД обуславливало достоверно ($p=0,0046$) более высокий риск развития деменции. При этом для ДАД была обнаружена U-образная зависимость [29].

Хотя существует большое количество доказательств того, что АГ ассоциируется с КН и деменцией, результаты ряда наблюдательных исследований однозначно свидетельствуют, что снижение АД приносит потенциальную пользу для уменьшения риска КН и развития деменции, результаты малочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ) противоречивы. Среди крупных РКИ по оценке АГТ положительный результат с точки зрения предотвращения деменции получен в исследовании SYSTEUR [30], а профилактики ухудшения КФ – в исследованиях PROGRESS и HOPE [31, 32]. В других исследованиях

выявлена лишь сходная тенденция [28, 33–36]. Однако следует отметить, что указанные исследования были крайне неоднородными по характеристикам включенных пациентов (в том числе возраст, исходное состояние когнитивных функций), исходному уровню АД и степени его снижения в процессе лечения, длительности наблюдения (некоторые из них, например исследование HYVET, были прерваны досрочно), методика изучения когнитивных функций основывалась на шкале MMSE, которая не чувствительна к выявлению специфичных для АГ нарушений КФ. Все эти исследования не были специально спланированы для изучения влияния АГТ на деменцию и/или КФ, эта цель была лишь среди вторичных. Наконец, эти исследования крайне малочисленны, очевидно, что данная проблема нуждается в дальнейшем изучении.

Поэтому в настоящее время до появления результатов новых РКИ особое внимание привлекают мета-анализы. В 2013 г. опубликован важный мета-анализ исследований по оценке влияния АГТ на КФ и риск развития деменции [37]. В данный мета-анализ в общей сложности включено 19 РКИ и несколько наблюдательных исследований, в которых в общей сложности приняли участие 18 515 больных, средний возраст 64 ± 3 лет. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 мес (медиана 6 мес). По данным мета-анализа, на фоне АГТ отмечены снижение риска развития деменции (любой тип, без детализации) и улучшение КФ [37]. При этом АГТ (все 5 основных классов АГП) по сравнению с плацебо обуславливала достоверное улучшение всех анализируемых КФ: исполнительные функции, оперативную и эпизодическую память, скорость когнитивных процессов, внимание, речь. Представляет интерес, что связи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением КФ не выявлено, а между основной и контрольной группой не наблюдалось достоверных различий по снижению как САД ($-20,3 \pm 6,5$ и $-14,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно; $p=0,22$), так и ДАД ($-7,3 \pm 10$ и $-3,2 \pm 11$ мм рт. ст. соответственно; $p=0,52$). Данный факт позволил авторам мета-анализа предположить, что у АГП существуют дополнительные механизмы, помимо снижения АД, которые обуславливают улучшение КФ [37].

В 2014 г. опубликованы результаты исследования, в котором обобщены данные 140 140 пациентов старше 50 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,0$ года, 68,6% страдали АГ), период наблюдения составлял 1 438 836,8 пациенто-лет [38]. Целью исследования было сравнение влияния АГП пяти основных классов на риск развития деменции (длительность приема препаратов не менее 180 дней). За период наблюдения деменция диагностирована у 11 075 пациентов, т.е. ее частота в целом в группе наблюдения составила 7,9% – 77,0 случая на 10^4 пациенто-лет. Достоверное снижение риска развития деменции отме-

чено в трех группах – антагонистов кальция, диуретиков и блокаторов рецепторов к ангиотензину II. Так, на фоне терапии антагонистами кальция и диуретиками риск развития деменции составлял 0,81 (при 95% ДИ от 0,77 до 0,84) и 0,87 (при 95% ДИ от 0,83 до 0,91) соответственно. Эти различия между классами АГП сохранялись после поправки на пол, возраст, место жительства (город или сельская местность), наличие АГ, инсульта в анамнезе, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, депрессии [38].

Известно, что АГП внутри групп могут значительно различаться между собой по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам [11]. Не стало исключением и влияние разных АГП на когнитивные функции. Так, L. Feldman и соавт. [39] оценивали риск развития деменции во время лечения АГ с помощью различных антагонистов кальция. Это было ретроспективное когортное исследование, основанное на электронной базе данных крупной организации общественного здравоохранения. В исследование включали пациентов в возрасте 40–75 лет, имеющих диагноз АГ, но без диагноза деменции. Больные получали лечение отдельным конкретным представителем класса антагонистов кальция (основная группа) или любым другим АГП не из группы антагонистов кальция (контрольная группа) в течение как минимум 30 мес в период наблюдения, который достигал 11 лет. Всего были включены данные 15 664 пациентов, которые удовлетворяли указанным критериям: 3 884 получали лечение амлодипином, 2 062 – нифедипином, 609 – лерканидипином и 9 109 больных никогда не получали антагонистов кальция. За период наблюдения деменция развивалась у 765 (4,9%) пациентов. Скорректированный ОР развития деменции у пациентов, получавших амлодипин, нифедипин и лерканидипин, по сравнению с другими АГП составлял 0,60 ($p < 0,001$), 0,89 (недостаточно) и 0,90 (недостаточно) соответственно. Снижение скорректированного ОР развития деменции на фоне лечения амлодипином было отмечено также при отдельном анализе данных пациентов в возрасте 60 лет и старше (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,49 до 0,77; $p < 0,001$). Это исследование показывает, что терапия амлодипином, в отличие от других дигидропиридиновых антагонистов кальция, обуславливает снижение риска развития деменции у больных АГ старше 60 лет, по сравнению с пациентами, получавшими лечение другими классами АГП [39].

О положительном влиянии амлодипина на когнитивные функции сообщали И. Б. Зуева и соавт. [40]. В открытое РКИ ими были включены 78 больных АГ с ожирением, из них 26 получали монотерапию амлодипином. Всем больным исходно и в конце периода наблюдения (12 мес) выполняли суточное мониторирование АД, нейропсихологическое тестирование и исследование когнитивных

вызванных потенциалов. На фоне лечения амлодипином авторы отметили более выраженное улучшение КФ по результатам как нейропсихологического тестирования, так и когнитивных вызванных потенциалов.

Нами также проводилось сравнительное исследование влияния монотерапии представителями различных классов АГП на КФ у больных пожилого возраста (60–74 года) с нелеченной или неэффективно леченной эссенциальной АГ 1–2-й степени и КН (но без деменции) [41]. Среди пациентов значительно преобладали женщины и больные с изолированной систолической гипертензией. У 83,3% больных имелась АГ 1-й степени. У абсолютного большинства больных стабильное повышение АД впервые было отмечено в среднем возрасте (40–59 лет). Это было открытое рандомизированное исследование в параллельных группах в режиме монотерапии. Пациенты одной из групп получали амлодипин в дозе 5–10 мг/сут, другой – индапамид ретард в дозе 1,5 мг один раз в сутки. Период наблюдения составил 24 нед. Комплексное обследование, включавшее клиническое исследование, суточное мониторирование АД и нейропсихологическое обследование по схеме А. Р. Лурии, проводили исходно и через 24 нед лечения. На фоне лечения как амлодипином, так и индапамидом ретардом нами выявлено улучшение когнитивных функций у пожилых больных АГ. В частности, в конце периода наблюдения достоверно улучшился один из параметров мышления – уровень обобщения в наглядно-образной сфере. Так, число обследованных лиц, допускавших ошибки в задании на уровень обобщения в наглядно-образной сфере, достоверно уменьшилось в группе амлодипина с 68 до 44%, а в группе индапамида ретарда – с 38 до 19% [41].

В цитируемом исследовании PROGRESS [31] также продемонстрировано, что у больных, перенесших инсульт, в группе, получавшей индапамид в составе комбинированной терапии с периндоприлом, по сравнению с группой плацебо зафиксировано меньшее число случаев деменции на 12%, и достоверное снижение частоты развития деменции в подгруппе пациентов, перенесших повторный инсульт, – на 34% ($p = 0,03$).

Каковы же возможные нейропротективные механизмы АГП и, в частности, дигидропиридиновых антагонистов кальция? В процессе старения мозг теряет способность регулировать внутриклеточный кальций, что вызывает ряд клеточных нарушений и в конце концов приводит к апоптозу клеток [42, 43]. Изменения в кальциевом гомеостазе являются причиной старения головного мозга и развития болезни Альцгеймера [44, 45]. У пациентов с дегенеративной деменцией бета-амилоид может стать причиной повышения концентрации интраневрально-

го свободного кальция и вследствие этого может сенсibilизировать мозг к действию нейротоксинов, таких как провоспалительные вещества или прооксиданты [46]. Предположение о возможности влияния антагонистов кальция на центральную нервную систему также подтверждается тем, что они проходят через гематоэнцефалический барьер и снижают распад нейромедиаторных моноаминов, нейротрансмиттеров, дефицит которых особенно выражен при дегенеративной деменции [42, 47, 48]. Дигидропиридиновые антагонисты кальция могут хорошо накапливаться в отделах головного мозга, наиболее подверженных изменениям при болезни Альцгеймера: кора, таламус и гиппокамп [49]. Значительную роль в реализации нейропротекторного эффекта антагонистов кальция играет ингибирование транспорта кальция в нейроны головного мозга, что способствует восстановлению кальциевого гомеостаза, нарушение которого является одним из механизмов старения мозга и патогенеза болезни Альцгеймера (нейротоксичность сенильных

бляшек частично связана с повышением концентрации ионов кальция) [50].

Недавно в РФ появилась новая фиксированная комбинация тиазидоподобного диуретика индапамида ретарда и дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина – арифам («Сервье», Франция) – первая фиксированная комбинация лекарственных средств этих двух групп. Доказанная эффективность в отношении снижения частоты развития цереброваскулярных осложнений, в том числе когнитивных нарушений, сердечно-сосудистых осложнений, а также смертности, высокая антигипертензивная эффективность в отношении снижения АД, особенно систолического, множество дополнительных органопротективных свойств обоих компонентов, длительный клинический опыт применения как индапамида ретарда, так и амлодипина, хороший профиль переносимости делают использование этой комбинации особенно перспективным для лечения больных АГ пожилого возраста.

Information about the author:

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Moscow, Russia

Ostroumova Olga D. – MD, professor.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. et al. Dementia. A guide for doctors. Moscow: MEDpress-inform 2010; 264 p. Russian (Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменция. Руководство для врачей. М: МЕДпресс-информ 2010; 264 с.).
2. ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 revision. Geneva: WHO (Moscow: Medicine in terms of MZ and MP RF), 1995, Vol. 1: pp. 315, 317, 320, 510–511. Russian (МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотр. Женева: ВОЗ (М.: Медицина по расп. МЗ и МП РФ), 1995, Том 1: С. 315, 317, 320, 510–511).
3. American Psychiatric Association (1994) "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (4th ed.) (DSM-IV). Washington, DC: APA.
4. American Psychiatric Association. "Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text Revision: DSM-IV-TR". Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000.
5. Levin O.S. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. M: MEDpress-inform 2010; 255 p. Russian (Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М: МЕДпресс-информ 2010; 255 с.).
6. Lobo A., Launer L., Fratiglioni L. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe. Neurology 2000;72:310–314.
7. Parfenov V.A., Zaharov V.V., Preobrazenskaya I.S. Cognitive impairment. M 2014;192 p. Russian (Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М 2014;192 с.).
8. Zaharov V.V., Yahno N.N. Cognitive disorders in the elderly and senile age. A methodical manual for doctors. M 2005;71 p. Russian (Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М 2005;71 с.).
9. Yahno N.N. Cognitive disorders in the neurological clinic. Nevrologicheskii zhurnal 2006;11 (suppl 1): 4–12. Russian (Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал 2006;11 (приложение 1):4–12).
10. Damulin I.V. Alzheimer's disease and vascular dementia. Edited by N.N. Yahno. M 2002; 85 c. Russian (Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М 2002; 85 с.).
11. Diagnosis and treatment of hypertension. Sistemnye gipertenzii 2010;3:5–26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2010;3:5–26).
12. Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Cognitive impairment in patients with hypertension and their treatment. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2011;3 (1):27–33. Russian (Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2011;3 (1):27–33).
13. Starchina Yu.A., Parfenov V.A., Chazova I.E. et al. Cognitive function and emotional status of stroke patients on the background of antihypertensive therapy. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. 2008;4:39–43. Russian (Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журнал неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 2008;4:39–43).
14. Zaharov V.V., Vahnina N.V. Cognitive disorders in arterial hypertension. Nervnye bolezni 2013;3:16–21. Russian (Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Нервные болезни 2013;3:16–21).
15. van Boxtel M.P.J., Henskens L.H. G., Kroon A.A. et al. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. Journal of Human Hypertension 2006;20 (1):5–13. doi: 10.4061/2011/478710

16. Knopman D., Boland L.L., Mosley T., et al; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56:42–48. PMID:11148234
17. Obisesan T.O., Obisesan O.A., Martins S. et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:501–509. doi: 10.1111/j. 1532–5415.2007.01592. x.
18. Kuo H.K., Sorond F., Iloputaife I. et al. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:1191–1194. PMID:15602074 PMCID: PMC4418553
19. Starr J.M., Whalley L.J., Inch S., Shering P.A. Blood pressure and cognitive function in healthy old people. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:753–756.
20. Kilander L., Nyman H., Boberg M. et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998;31:780–786.
21. Waldstein S.R., Giggey P.P., Thayer J.F., Zonderman A. B. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2005;45:374–379. doi: 10.1161/01. HYP. 0000156744.44218.74.
22. Richmond R., Law J., Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *Am J Hypertens* 2011;24:299–303. doi: 10.1038/ajh. 2010.236.
23. Peltz C.B., Corrada M.M., Berlau D.J., Kawas C.H. Cognitive impairment in nondemented oldest-old: prevalence and relationship to cardiovascular risk factors. *Alzheimers Dement* 2012;8:87–94. doi: 10.1016/j. jalz. 2011.02.008.
24. Dregan A., Stewart R., Gulliford M. C. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing* 2013;42:338–345. doi: 10.1093/ageing/afs166.
25. Yasar S., Ko J.Y., Nothelle S. et al. Evaluation of the effect of systolic blood pressure and pulse pressure on cognitive function: the Women's Health and Aging Study II. *PLoS One* 2011;6: e27976. doi: 10.1371/journal. pone. 0027976.
26. Bohannon A.D., Fillenbaum G.G., Pieper C.F. et al. Relationship of race/ethnicity and blood pressure to change in cognitive function. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:424–429.
27. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;1;358 (18):1887–1898.
28. Peters R., Beckett N., Forette F. et al.; HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial Cognitive Function Assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683–689. doi: 10.1016/S1474–4422 (08) 70143–1.
29. Peters R., Beckett N., Fagard R. et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Journal of Hypertension* 2013;31:1868–1875. DOI:10.1097/HJH. 0b013e3283622cc6
30. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347–1351.
31. Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al.; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069–1075. doi: 10.1001/archinte. 163.9.1069.
32. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:235–59. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)12323-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)12323-7)
33. Lever A.F., Brennan P.J. MRC trial of treatment in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993;15:941–942.
34. Prince M.J., Bird A.S., Blizard R.A., Mann A.H. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 month of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996;313 (7050):166–167.
35. Applegat W.B., Pressel S., Wittes J. et al. Impact of treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. results from the systolic hypertension in elderly program. *ACP J Club* 1995;122 (2):35.
36. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The study of cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *J Hypertension* 2003;21:875–886.
37. Marpillat N.L., 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):1073–1082. doi: 10.1097/HJH. 0b013e3283603f53.
38. Chiu W.-C., Ho W.-C., Lin M.-H. et al. Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *Journal of Hypertension* 2014;32:938–947. doi: 10.1097/HJH. 0000000000000086.
39. Feldman L., Vinker S., Efrati S. et al. Amlodipine treatment of hypertension associates with a decreased dementia risk. *Clin Exp Hypertens* 2016;38 (6):545–549. doi: 10.3109/10641963.2016.1174249.
40. Zueva I.B., Vanaeva K.I., Sanes E.L., Moroshkina N.V. Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in hypertensive patients with obesity. *Arterial'naya gipertenziya* 2012;18 (4):325–333. Russian (Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л., Морoshкина Н.В. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная гипертензия* 2012;18 (4):325–333).
41. Ostroumova O.D., Korsakova N.K., Bagramova Yu.A., Varako N.A. Arterial hypertension and vascular dementia: the effect of antihypertensive therapy on cognitive function in elderly patients (clinical and pharmacoeconomic aspects). *Consilium medicum* 2003;5 (5):261–264. Russian (Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А., Варако Н.А. Артериальная гипертензия и сосудистая деменция: влияние гипотензивной терапии на когнитивные функции у пожилых больных (клинические и фармакоэкономические аспекты). *Consilium medicum* 2003;5 (5):261–264).
42. Parneti L., Senin U., Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease: the way forward. *Drugs* 1997;53:752–768.
43. Mason R.P., Leeds P.R., Jacob P.F. et al. Inhibition of excessive neuronal apoptosis by the calcium antagonist amlodipine and antioxidants in cerebellar granule cells. *J Neurochem* 1999;72:1448–1456.
44. Zipfel G.J., Lee J.M., Choi D.W. Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N Engl J Med* 1999;341:1543–1544.
45. Thibault O., Porter N.M., Chen K.C. Calcium Dysregulation in neuronal aging and Alzheimer's disease: history and new directions. *Cell Calcium* 1998;25:417–433.
46. Poscale A., Etchoberrigaray R. Calcium alterations in Alzheimer's disease: pathophysiology, models and therapeutic opportunities. *Pharmacol Res* 1999;39:81–88.
47. Hong Y.L. The relationship between calcium antagonist-induced hypotension and central monoaminergic system in spontaneously hypertensive rats. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987;11:589–597.
48. Murzenok P.P., Huang B.S., Leenen F.H. H. Sympathoinhibition by central and peripheral infusion of nifedipine in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000;35:631–636.
49. Gould R.J., Murphy K.M.M., Snyder S.H. Autoradiographic localization of calcium channel antagonist receptors in rats brain with [3H] nitrendipine. *Brain Res* 1985;330:217–233.
50. Forette F., Seux M.-L., Staessen J.A. et al. for the Syst-Eur Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 2002;162 (18):2046–2052.

Поступила 18.05.18 (Received 18.05.18)