

Артериальная гипертония, когнитивные нарушения и деменция: взгляд кардиолога

О.Д. ОСТРОУМОВА^{1, 2*}, М.С. ЧЕРНЯЕВА³

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной влиянию артериальной гипертонии (АГ) на риск развития когнитивных нарушений. Рассмотрены данные крупных исследований, свидетельствующие о связи артериального давления и риска развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера у лиц пожилого и старческого возраста, а также роли антигипертензивной терапии. Представлены доказательства негативного влияния наличия АГ в среднем возрасте на состояние когнитивных функций в пожилом. Подчеркивается важность междисциплинарного подхода к лечению когнитивных нарушений кардиологами и/или терапевтами совместно с неврологами, а также комплексных схем лечения, включающих коррекцию факторов риска и нейропротективную терапию.

Ключевые слова: артериальная гипертония, когнитивные нарушения, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, антигипертензивная терапия.

Arterial hypertension, cognitive disorders and dementia: a view of a cardiologist

O.D. OSTROUMOVA, M.S. CHERNIAEVA

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

This article presents a review of Russian and foreign literature about the impact of arterial hypertension (AH) on the risk of cognitive impairment and dementia. Large studies have demonstrated the effect of blood pressure (BP) on the risk of vascular dementia and Alzheimer's disease (AD) in elderly and oldest old people as well as a role of antihypertensive therapy. There is evidence of a negative effect of hypertension in middle age on cognitive functions in late-life. Observational studies as a whole have shown the positive effect of antihypertensive therapy on the prevention of cognitive function and dementia. However, there are a number of limitations that dictate the need for further research on this issue. The importance of the interdisciplinary approach to treatment of cognitive impairment by cardiologists and/or therapists, together with neurologists, as well as complex treatment regimens, including correction of risk factors and neuroprotective therapy, is highlighted.

Keywords: arterial hypertension, cognitive impairment, dementia, Alzheimer disease, antihypertensive therapy.

Артериальная гипертония (АГ) является общемировой эпидемией, поражающей жителей как развитых, так и развивающихся стран. Частота АГ находится в диапазоне 30–45% общей популяции с резким возрастанием по мере старения [1]. Мониторинг эпидемиологической ситуации по АГ в РФ, проводимый в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» [2], показал, что за последние 10–15 лет проблема, связанная с АГ, существенно не изменилась: распространенность заболевания в нашей стране продолжает оставаться одной из самых высоких в Европе. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ, встречаемость АГ в РФ составляет 44%, причем она выше среди мужчин [3]. Согласно данным европейских рекомендаций по лечению АГ 2013 г. [1], заболевание диагностируется при уровне систолического артериального

давления (САД) выше 140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) выше 90 мм рт.ст. (по данным офисного измерения). У лиц молодого, среднего и пожилого возраста применяется одинаковая классификация АД [1]. Определение и классификация офисных показателей АД включают в себя следующее распределение:

- оптимальное САД <120 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст.;
- нормальное САД 120–129 мм рт.ст. и/или ДАД 80–84 мм рт.ст.;
- высокое нормальное САД 130–139 мм рт.ст. и/или ДАД 85–89 мм рт.ст.;
- АГ 1-й степени: САД 140–159 мм рт.ст. и/или ДАД 90–99 мм рт.ст.;
- АГ 2-й степени: САД 160–179 мм рт.ст. и/или ДАД 100–109 мм рт.ст.;

— АГ 3-й степени: САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.;

— изолированная систолическая АГ: САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст.

При этом степень АГ определяется по наивысшему значению САД или ДАД. Изолированной систолической АГ следует присваивать 1-ю, 2-ю или 3-ю степень в зависимости от того, в какой из указанных диапазонов попадают значения САД [1].

Повышенное АД является основным фактором высокого риска преждевременной смерти, мозгового инсульта, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений [1]. Их профилактике сегодня уделяется большое внимание, особенно ранней диагностике поражения органов-мишеней, т.е. органов, которые в первую очередь и в большей степени страдают при АГ. К ним относятся головной мозг, сердце, почки, сосуды и сетчатка глаза. Связанные с АГ изменения в нескольких органах указывают на более высокий риск развития осложнений, в том числе инсульта [1].

В настоящее время накоплено большое число доказательств [4–6] важной роли бессимптомного поражения органов-мишеней в определении сердечно-сосудистого риска у пациентов с повышенным АД, причем риск возрастает с увеличением числа пораженных органов. Наиболее уязвимым органом-мишенью при АГ считают головной мозг [7]. Помимо хорошо известного влияния АГ на головной мозг в виде развития клинически манифестного инсульта, АГ также сопровождается риском бессимптомного поражения головного мозга, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, которое выявляется только при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8–9]. Так, МРТ, выполненная больным с неосложненной АГ, показала, что поражение вещества головного мозга («немые» лакуны и/или лейкоареоз) встречается гораздо чаще (44%), чем субклиническое поражение сердца (21%) и почек (26%), и нередко выявляется в отсутствие признаков поражения других органов-мишеней [7].

Наиболее типичными проявлениями поражения мозга являются очаги повышенной интенсивности в белом веществе, которые в разной степени обнаруживаются почти у всех пожилых пациентов с АГ [8], а также лакунарные инфаркты, которые имеют небольшие размеры и располагаются в глубоких отделах мозга. Частота таких инфарктов варьирует от 10 до 30% [10]. Недавно были идентифицированы очаги другого типа, которые представляют собой микрокровоизлияния и обнаруживаются примерно у 5% больных [1]. Наличие гиперинтенсивных очагов в белом веществе и лакунарных инфарктов сопровождается повышением риска развития когнитивных нарушений, деменции и инсульта [8, 10–12].

Выделяют раннюю стадию когнитивной недостаточности (так называемые «субъективные когнитивные нарушения»), умеренные когнитивные нарушения (УКН), не достигающие степени деменции, и выраженные когнитивные расстройства (деменция) [13]. В пожилом возрасте в списке причин деменции лидируют болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), смешанная деменция (БА в сочетании с ЦВЗ) и деменция с тельцами Леви. Эти заболевания лежат в основе 75–80% деменций у пожилых [14]. Поэтому для ранней диагностики поражения головного мозга как органа-мишени АГ в ходе клинического обследования больного АГ, особенно пожилого и

старческого возраста, рекомендуется проводить оценку когнитивных функций [1].

Известно, что АГ является фактором риска для развития сосудистой деменции и БА [13, 15, 16]. Тем не менее связь между уровнем АД и состоянием когнитивных функций, а также влияние на них антигипертензивной терапии изучены недостаточно. В настоящей статье представлен обзор литературы, освещающий результаты исследований, посвященных влиянию АГ на когнитивные функции, а также методов профилактики прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с АГ.

АГ и когнитивные функции

В 2016 г. Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association) опубликовала специальный доклад о влиянии АГ на когнитивные функции [17]. Актуализируя проблему в начале данного согласительного документа, авторы обращают внимание на тот факт, что в последнее время возрастает количество литературы, посвященной изучению состояния когнитивной сферы пациентов с АГ по конкретным доменам, например таким как память, исполнительные функции, скорость обработки информации и т.д. Большинство же ранних исследований основывались на оценке когнитивных функций в целом, например по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE) [17].

В большинстве исследований [18–26] изучали связь уровня АД с состоянием когнитивных функций пациентов пожилого и старческого возраста.

Результаты поперечных (одномоментные, кросс-секционные) исследований

Данные ряда исследований [18–22], включавших пациентов в возрасте от 65 до 84 лет, показали, что наличие АГ связано с ухудшением когнитивных функций. Например, к таким исследованиям относятся ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) и NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [18, 22]. Результаты исследования ARIC [18] выявили, что пациенты с диагнозом АГ (САД ≥ 160 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст.) имели более низкие показатели при оценке специфических когнитивных доменов (тесты на скорость обработки информации и беглость речи) по сравнению с пациентами без АГ. Результаты исследования NHANES [22] также продемонстрировали, что имелась связь между наличием АГ (САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст.) у пациентов в возрасте 70 лет и старше и низкими баллами по результатам когнитивных тестов. В двух других поперечных исследованиях [23, 24] были выявлены более сложные связи между уровнем АД и состоянием когнитивных функций пациентов в возрасте от 65 до 84 лет. В исследовании Honolulu-Asia Aging Study [23] у пациентов, имевших САД ≥ 160 мм рт.ст., интегральный показатель когнитивных функций был на 51% выше, чем у пациентов, имевших САД < 100 мм рт.ст. В исследовании Baltimore Longitudinal Study on Aging [25] сообщалось об U-образной зависимости состояния когнитивных функций от уровня АД. Так, у пациентов с низким уровнем образования и высокие, и низкие показатели ДАД были ассоциированы с худшими результатами тестов, оценивающих исполнительные функции и речь. В то же время в исследовании Framingham Heart Study [26] не было обнаружено никакой связи между уровнем АД и состоянием когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста.

Связь уровня АД и состояния когнитивных функций у пациентов старческого возраста и долгожителей освещается лишь в единичных исследованиях [27–30]. Так, R. Richmond и соавт. [27], обследовав долгожителей Австралии (возраст 90 лет и старше), показали, что более высокий уровень САД коррелировал с более высокими значениями интегрального показателя когнитивных функций, а более низкий уровень САД был связан с более низкими баллами по шкале MMSE [27]. Результаты исследования S. Peltz и соавт. [28], которое включало пациентов в возрасте 90 лет и старше, находящихся в домах престарелых в Южной Калифорнии, показали, что распространенность АГ не отличается у лиц с нормальным когнитивным статусом и больными с УКН. Наибольшая распространенность АГ отмечалась у пациентов с УКН без нарушения памяти. Этот факт может свидетельствовать о том, что у пациентов в возрасте 90 лет и старше когнитивные нарушения при АГ затрагивают функции, отличные от памяти.

В связи с этим представляют интерес данные 2 исследований [29, 30].

D. Kritz-Silverstein и соавт. [29] изучали возможные связи уровней САД, ДАД, пульсового давления и АГ с когнитивными функциями (использовали 12 различных тестов) у 693 мужчин и 1022 женщин в возрасте 50–97 лет, живущих в домах престарелых в США (Сан-Диего, штат Калифорния). Средний возраст мужчин составлял $73,8 \pm 9,9$ года, женщин — $73,2 \pm 9,3$ года; у 62,6% мужчин и 63,4% женщин была выявлена АГ: САД ≥ 140 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 мм рт.ст.; больные, у которых на момент измерения АД было в норме, принимали антигипертензивные препараты. Увеличение САД, ДАД или пульсового давления, а также наличие АГ было ассоциировано с более низкими баллами в тестах на беглость речи у мужчин и исполнительные функции у женщин. Причем более сильная связь когнитивных нарушений была выявлена с наличием АГ — отношение шансов (ОШ) 1,97, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–3,85 у мужчин и ОШ=1,51, ДИ 1,01–2,26 у женщин. После поправки на возраст указанные закономерности оставались статистически значимыми у пациентов младше 80 лет, но не у пациентов 80 лет и старше. Отсутствие влияния уровня АД на состояние когнитивных функций у лиц в возрасте 80 лет и старше, по мнению авторов, может свидетельствовать в пользу гипотезы, предполагающей, что для поддержания перфузии головного мозга с возрастом необходим повышенный кровоток.

S. Shang и соавт. [30] также исследовали связь между уровнем АД и наличием когнитивных нарушений в зависимости от возраста пациентов. В исследовании приняли участие 1799 пациентов в возрасте от 40 до 85 лет, проживающих в Китае. Авторы показали связь повышенного АД и когнитивных нарушений, диагностированных по интегральному показателю когнитивных функций, у лиц среднего возраста, связь ослабевала с увеличением возраста. Специальный многофакторный анализ продемонстрировал, что связь между САД и когнитивными нарушениями была статистически значимой для пациентов в возрасте 40–49 лет (ОШ=1,349, 95% ДИ 1,039–1,753 на каждые 10 мм рт.ст., $p=0,025$) и 50–59 лет (ОШ=1,185, 95% ДИ 1,028–1,366 на каждые 10 мм рт.ст., $p=0,019$), но не для больных в возрасте 60–69 лет (ОШ=0,788, 95% ДИ 0,729–1,058 на каждые 10 мм рт.ст., $p=0,171$) и 70 лет и старше (ОШ=0,927, 95% ДИ 0,772–1,133 на каждые 10 мм рт.ст., $p=0,416$). Аналогичные результаты были получены для ДАД и среднего

АД. Далее авторами были преобразованы непрерывные переменные САД, ДАД и среднего АД в категориальные (САД < 140 мм рт.ст., 140 мм рт.ст. \leq САД < 160 мм рт.ст. и САД ≥ 160 мм рт.ст.; ДАД < 90 мм рт.ст., 90 мм рт.ст. \leq ДАД < 100 мм рт.ст. и ДАД ≥ 100 мм рт.ст.; среднее АД < 100 мм рт.ст., 100 мм рт.ст. \leq среднее АД < 110 мм рт.ст. и среднее АД ≥ 110 мм рт.ст.) и проведен повторный анализ. Результаты этого анализа также выявили возрастные различия при связи между уровнем АД и состоянием когнитивных функций. Особенно наглядны они были в подгруппах пациентов с САД ≥ 160 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и средним АД ≥ 110 мм рт.ст. Исходя из вышеизложенного, авторы сделали вывод, что конкретные стратегии управления АД для различных возрастных групп могут иметь решающее значение для поддержания когнитивных функций [30].

Результаты продольных (проспективные, лонгитюдные) исследований

Некоторые крупномасштабные продольные исследования не выявили связи между уровнем АД у пациентов в возрасте от 65 до 84 лет и развитием когнитивных нарушений через несколько лет [17]. Среди них такие исследования, как Chicago Health and Aging Project [31], при котором наблюдали 4284 больных АГ в течение 6 лет; Longitudinal Study on Aging [32] (2963 пациента с АГ в течение 5 лет), Sacramento Area Latino Study on Aging [33] (1624 больных в течение 3 лет) и Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) [34] (7149 женщин в течение 4,5 года).

Однако, согласно результатам ряда других продольных исследований, отмечено наличие либо U-образной [24, 35], либо линейной связи между АГ и когнитивными нарушениями [36–38]. Например, в исследовании Duke Population Studies, включающем в 2260 афроамериканцев и 1876 больных европеоидной расы в возрасте от 65 до 105 лет, была обнаружена U-образная зависимость между уровнем САД и снижением когнитивных функций через 3 года наблюдений, хотя эта связь выявлялась только у пациентов европеоидной расы [35]. Результаты исследования ELSA (English Longitudinal Study on Aging) [37], в котором приняли участие 8780 пациентов в возрасте 50 лет и старше, свидетельствуют о наличии линейной связи между более высокими уровнями САД и ДАД и более низкими баллами интегрального показателя когнитивных функций и тестов на память через 8 лет. В частности, в группе больных с САД ≥ 160 мм рт.ст. через 8 лет средний балл интегрального показателя когнитивных функций и средние баллы по тестам на память были более низкими по сравнению с пациентами, у которых исходно САД было менее 140 мм рт.ст. [37]. Анализ результатов исследования ARIC [36] показал, что наличие АГ было ассоциировано с более низкой скоростью обработки информации в конце 6-летнего периода наблюдения [36]. Результаты исследования Women's Health and Aging Study II [38], в котором принимали участие 337 женщин в возрасте старше 70 лет, находящихся в домах престарелых, выявили, что наличие САД ≥ 160 мм рт.ст. ассоциировалось с большей частотой нарушений исполнительных функций через 9 лет наблюдения [38].

В литературе [39–43] имеются также данные ряда продольных исследований, изучающих связь АД и когнитивных функций у пациентов старческого возраста. Выводы из исследования Leiden 85-Plus, включающего в себя наблюдение 599 пациентов в возрасте 85 лет в течение 5 лет [39], были несколько противоречивы: с одной стороны, не

было обнаружено зависимости между уровнем АД и изменением интегрального показателя когнитивных функций через 3 года [39], с другой — отмечено, что увеличение САД на каждые 10 мм рт.ст. было связано с более высокими значениями интегрального показателя когнитивных функций и некоторых отдельных тестов, характеризующих определенные когнитивные домены [40]. Эти результаты были косвенно подтверждены в более позднем исследовании В. Sabayan и соавт. [41], в котором участвовали 572 пациента в возрасте 85 лет: у пациентов с более высокими исходными цифрами САД были отмечены более медленные темпы снижения среднего балла по шкале MMSE в течение 3 лет наблюдения [41]. Кроме того, результаты исследования Newcastle 85+ [42], включающего 845 пациентов старше 85 лет, показали, что наличие высокого АД, определяемого как САД/ДАД $\geq 130/85$ мм рт.ст., ассоциировано с более высокими значениями интегрального показателя когнитивных функций в конце 5-летнего периода наблюдения [42].

АГ и деменция

В исследованиях, изучающих связь АД с деменцией, получены неоднозначные результаты. Так, в исследовании Hisayama Study [44], канадском исследовании здоровья и старения (Canadian Health and Aging Study) [45], а также в исследовании выборки из 1259 участников Medicare [46] была выявлена корреляция между высоким уровнем АД и повышенным риском развития деменции, сосудистой деменции, но не с риском БА. По данным исследования The Women's Health Initiative [34] была обнаружена ассоциация более высокого уровня АД с риском развития УКН и деменции, которая, однако, не подтвердилась после поправки на наличие других факторов риска. В исследовании С. Qiu и соавт. [47], проводивших в течение 6 лет наблюдение за больными АГ, не выявили зависимости между уровнем АД и риском развития БА и сосудистой деменции, кроме тех случаев, когда исходный уровень САД превышал 180 мм рт.ст., а ДАД было менее 65 мм рт.ст. [47]. Результаты ряда других исследований свидетельствуют даже о некотором «защитном эффекте» мягкой АГ от развития БА у пожилых [48—52]. Наконец, в исследовании Chicago Health and Aging Project [31] была получена U-образная ассоциация с наименьшим риском развития деменции альцгеймеровского типа пациентов с ДАД в диапазоне от 70 до 90 мм рт.ст. В отличие от результатов обследования пожилых в ряде исследований наблюдается связь между более высокими уровнями АД в среднем возрасте и повышенным риском развития деменции в пожилом возрасте [53—56]. Однако в этих исследованиях отдельно не изучались риски развития БА и сосудистой деменции.

Антигипертензивная терапия

АГ является наиболее важным и в то же время варибельным фактором сердечно-сосудистого риска. Доказательства снижения риска основных клинических сердечно-сосудистых исходов (фатального и нефатального инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых причин смерти) у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии были получены в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных в период с 1965 по 1995 г., большинство из которых были плацебо-контролируемыми.

Можно предположить, что рациональная антигипертензивная терапия потенциально должна замедлять про-

грессирование когнитивных нарушений. Однако оптимальные уровни АД для поддержания идеальной умственной деятельности в разных возрастных группах окончательно не установлены.

В 2013 г. ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Cardiology Society, Европейское общество гипертонии/Европейское кардиологическое общество) [1] издали рекомендации лечить больных с АГ 1-й степени независимо от возраста [57—59]. В то же время все исследования [60, 61], показавшие преимущества антигипертензивной терапии у пожилых больных, проводились у пациентов с исходным САД >160 мм рт.ст. (т.е. со 2-й и 3-й степенью АГ). В большом числе РКИ антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста (включая одно исследование у больных АГ в возрасте 80 лет и старше [62]) при снижении АД отмечалось улучшение сердечно-сосудистых исходов, но средние значения САД при этом никогда не находилось ниже 140 мм рт.ст. [61]. И наоборот — в 2 японских исследованиях [63, 64], где проводили сравнение более интенсивной и менее интенсивной антигипертензивной терапии, не удалось доказать преимущества снижения среднего САД до 136 и 137 мм рт.ст. в сравнении со 145 и 142 мм рт.ст. Тем не менее анализ подгруппы больных старческого возраста в исследовании FEVER (Felodipine Event Reduction) [65] выявил уменьшение числа сердечно-сосудистых событий при снижении САД чуть ниже 140 мм рт.ст. по сравнению с их частотой при САД, равном 145 мм рт.ст.

Существуют надежные доказательства пользы от снижения АД с помощью антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста, но только в тех случаях, когда исходное САД (до терапии) превышало 160 мм рт.ст. и затем было снижено до уровня не менее 140 мм рт.ст. Следовательно, рекомендация по снижению САД до 150 мм рт.ст. больных пожилого и старческого возраста с уровнем САД >160 мм рт.ст. имеет высокий уровень доказательности. Однако антигипертензивная терапия может быть целесообразной и при значениях САД >140 мм рт.ст. и целевом уровне менее 140 мм рт.ст. Это относится, по крайней мере, к больным пожилого возраста моложе 80 лет, если они находятся в удовлетворительном общем состоянии и хорошо переносят терапию. В 2008 г. были опубликованы результаты исследования HUYET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [62], в котором сравнивали активную терапию (диуретик индапамид, при необходимости — с добавлением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприла) с плацебо у больных АГ старше 80 лет с исходным САД >160 мм рт.ст. Было получено статистически значимое снижение основных сердечно-сосудистых событий и общей смертности при целевых значениях САД <150 мм рт.ст. (в реальности среднее достигнутое САД составило 144 мм рт.ст.). Необходимо отметить, что в HUYET специально набирали больных с хорошим физическим и психическим здоровьем, исключая из него пациентов с синдромом старческой астении. Кроме того, из него исключались больные с клинически значимой ортостатической гипотонией. Продолжительность наблюдения была довольно короткой (средняя — 1,5 года), так как исследование было прервано досрочно комитетом по мониторингу безопасности.

В РКИ, продемонстрировавших положительное влияние антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста, применялись препараты разных классов, поэтому имеются доказательства пользы диуретиков

[62, 66–69], β-блокаторов [67, 70], антагонистов кальция [71–73], ингибиторов АПФ [73] и блокаторов рецепторов ангиотензина II [74]. В трех исследованиях изолированной систолической АГ применялся диуретик [66] или антагонист кальция [71, 72]. В метаанализе проспективных исследований [75] сравнивали эффекты разных антигипертензивных режимов у пациентов моложе и старше 65 лет. В нем не было найдено доказательств того, что разные классы препаратов имеют разную эффективность у молодых и пожилых больных.

Несмотря на то что значение АГ как предиктора сосудистой деменции подтверждено многими исследованиями, данные о том, как на развитие деменции влияет снижение АД, очень немногочисленны и противоречивы. Раздел исследования HUYET, посвященный когнитивным функциям у больных АГ старше 80 лет, пролил мало света на эту проблему, так как длительность динамического исследования была недостаточной, и метаанализ, в который вошло это исследование, констатировал очень небольшое улучшение [76].

Результаты раздела исследования PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [77] и проспективного обсервационного исследования O. Godin и соавт. [78] позволяют предполагать, что предотвратить развитие гипертензивных очагов в белом веществе головного мозга и снизить темпы прогрессирования когнитивных нарушений путем снижения АД в принципе возможно, но это положение требует дополнительной верификации в крупном специально спланированном РКИ [1].

В то же время результаты нескольких хорошо спланированных исследований показали благоприятное влияние антигипертензивной терапии на предотвращение когнитивных нарушений или на замедление темпов их прогрессирования [79]. Систематический обзор наблюдательных исследований, РКИ и метаанализов с обсуждением потенциальных механизмов влияния антигипертензивных препаратов на профилактику когнитивных нарушений и деменции объединил данные 38 публикаций (18 продольных исследований, 11 РКИ и 9 метаанализов) [80], в общей сложности 1 346 176 пациентов, средний возраст которых составил 74 года. В 7 продольных исследованиях, оценивающих влияние антигипертензивных препаратов на когнитивные функции, выявлен положительный эффект антигипертензивных лекарственных средств. Из 11 продольных исследований, которые оценивали влияние антигипертензивных препаратов на риск развития деменции, только в 3 не было обнаружено положительного влияния терапии. В целом по результатам метаанализа показано, что антигипертензивные препараты могут снизить риск не только сосудистой деменции, но и БА. Потенциально превентивный эффект антигипертензивных препаратов на развитие деменции или УКН показали 4 РКИ: SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe Study) I и II [81] выявило снижение риска развития деменции на 55% (3,3 случая против 7,4 случая на 1000 пациенто-лет, $p < 0,001$); HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [82] — снижение риска развития постинсультных когнитивных нарушений на 41% (95% ДИ 6–63,); PROGRESS [83] — снижение риска развития постинсультных когнитивных нарушений на 19% (95% ДИ 4–32, $p = 0,01$). Анализ результатов исследования показал, что антигипертензивные препараты, особенно антагонисты кальция и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, могут быть полезны в пре-

дотвращении снижения когнитивных функций и деменции [80].

Подобные результаты получены и в другом систематическом обзоре, изучающем связь между антигипертензивной терапией и снижением когнитивных функций или деменцией [84]. В нем были учтены результаты 39 публикаций, включая 20 продольных исследований, 10 РКИ и 9 метаанализов в базе данных Pubmed и Cochrane library с 1990 г. Большинство исследований подтвердило потенциальный профилактический эффект антигипертензивной терапии на предотвращение развития когнитивных нарушений и деменции, особенно антагонистов кальция и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [84].

Восьмой совместный национальный комитет JNC-8 (Eighth Joint National Committee) рекомендовал снижение САД у пожилых до уровня ниже 150 мм рт.ст. Результаты исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) показывают, что достигнутый уровень САД ниже 120 мм рт.ст. снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у пожилых людей. В исследовании I. Najjar и соавт. [85] были оценены долгосрочные результаты влияния различных рекомендуемых уровней САД на состояние когнитивных функций. В этом исследовании было показано, что целевые значения САД ≤ 120 мм рт.ст., согласно рекомендациям SPRINT, не были связаны со снижением когнитивных функций у пациентов в возрасте 70 лет и старше. Кроме того, более низкие уровни САД, достигнутые на фоне антигипертензивной терапии, могут даже привести к улучшению когнитивных функций, в большей степени у пациентов негроидной расы [85].

Возникшие в результате АГ нарушения когнитивных функций могут снижать приверженность к лечению, что обеспечивает формирование порочного круга. Поэтому становится очевидным использование междисциплинарного подхода для терапии пожилых пациентов с АГ, т.е. взаимодействия кардиолога или терапевта с неврологом. Он подразумевает коррекцию когнитивных нарушений врачами-неврологами курсами нейропротективной терапии [86] для более эффективного лечения пожилых пациентов с АГ. Последнее время в российской практике для лечения пациентов с ЦВЗ, в том числе и когнитивными нарушениями, широко используется референтный (оригинальный) отечественный препарат этилметилгидросипиридина сукцинат (мексидол). Благодаря широкому спектру фармакологических эффектов (церебропротективному, противогипоксическому, транквилизирующему, антистрессорному, ноотропному; улучшению и стабилизации мозгового метаболизма и кровоснабжения головного мозга; коррекции расстройств в регуляторной и микроциркулярной системах; улучшению реологических свойств крови, подавлению агрегации тромбоцитов; активации иммунной системы) он оказывает влияние на основные звенья патогенеза разных заболеваний, связанных с процессами свободнорадикального окисления и препятствует формированию когнитивных нарушений [87]. Положительное влияние мексидола на когнитивные функции представлено в обзоре И.В. Дамулина [88]: терапия пациентов с УКН преимущественно сосудистого генеза сопровождалась уменьшением выраженности когнитивных и мнестических нарушений, отвлекаемости, нарушений внимания, а также зрительно-моторных расстройств [88]. По данным И.Н. Смирновой и соавт. [89], мексидол является эффективным препаратом для ревитализации пациентов пожилого возраста, страда-

ющих УКН. Препарат оказывал положительное действие на гипомнезию, повышенную отвлекаемость и трудности сосредоточения внимания, улучшал способность к концентрации внимания и счету, улучшал кратковременную и долговременную память [89]. В исследовании Е.С. Телешовой и соавт. [90] у больных с УКН на фоне органического поражения ЦНС травматического или сосудистого генеза терапия мексидолом в течение 2—3 нед приводила к достоверному улучшению концентрации внимания (объем и устойчивость) и счета, показателей кратковременной памяти, простой зрительно-моторной реакции и интегрального показателя успешности операторской деятельности, снижению процента ошибок в реакции выбора. В среднем выраженное улучшение при терапии УКН мексидолом было зафиксировано в 17% наблюдений, умеренное — в 43%, незначительное — в 30% [91]. При этом изменения когнитивных функций соответствовали данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Отчетливая положительная динамика на ЭЭГ выражалась в уменьшении медленноволновой и пароксизмальной активности, количества патологических δ - и θ -форм, увеличении индекса α -ритма, восстановлении его пространственного распределения, адекватности реакций на функциональные нагрузки. Индекс основных ритмов на ЭЭГ повышался с 35% до лечения до 65% после его окончания [91].

Лучший клинический эффект был продемонстрирован при длительной непрерывной терапии Мексидолом — в начале лечения внутривенные или внутримышечные инъекции с последующим переходом на таблетированную форму. Соблюдение такой схемы назначения позволяет полностью раскрыть терапевтический потенциал препарата и значительно повысить эффективность терапии. Так эффективность и безопасность применения мексидола и его влияние на динамику когнитивных нарушений оценивались в открытом сравнительном исследовании Е.И. Чукановой и соавт. [92]. У 45 пациентов с хронической ишемией головного мозга, получавших мексидол 500 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14 сут с последующим пероральным приемом по 500 мг (2 таблетки 2 раза в сутки) в течение 60 сут, оценивали состояние когнитивных функций по шкале MMSE. К окончанию ис-

следования (на 74-е сутки) у пациентов отмечалось достоверное улучшение средних показателей скрининг-оценки когнитивных функций [92].

Таким образом, за последнее время выполнено много исследований, которые помогли достигнуть значительного прогресса в улучшении понимания влияния АГ на когнитивные функции и риск развития деменции, тем не менее многие аспекты требуют дополнительного изучения. Несмотря на наличие существенных доказательств того, что АГ приводит к когнитивным нарушениям, основные клеточные и молекулярные механизмы этого процесса остаются не полностью изученными. Кроме того, вопрос о том, что антигипертензивная терапия способна предотвратить нарушение когнитивных функций или развитие деменции, также нуждается в дальнейшем изучении, поскольку наличие недостатков надлежащих и единообразных результатов в ранее проведенных исследованиях по изучению когнитивного статуса при АГ. Имеется и ряд методологических проблем, в том числе в организации проспективных наблюдательных исследований с большим сроком наблюдения, рандомизации пациентов в зависимости от возраста, пола, наличия других факторов риска и др.

Несмотря на многочисленные нерешенные вопросы, индивидуализация лечения АГ остается наиболее важным подходом к профилактике когнитивных нарушений и деменции. Абсолютное большинство антигипертензивных препаратов как минимум безопасны в отношении нарушения когнитивных функций, однако требуется выработка дифференцированной тактики их назначения в зависимости от возраста пациента и наличия сопутствующих заболеваний. Также требует разработки вопрос: могут ли конкретные классы антигипертензивных лекарственных средств иметь преимущества в плане улучшения когнитивных функций при одинаковом снижении АД. В свете вышеизложенного, возрастает значение междисциплинарного подхода к диагностике и лечению когнитивных нарушений, а также комплексных схем лечения, включающих коррекцию факторов риска и нейропротективную терапию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(1):7-94. [The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(1):7-94. (In Russ.)].
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002—2012 гг. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;2:4-11. [Chazova IE, Oschepkova EV. Results of the Federal (National) Project for prevention and treatment essential hypertension patients in Russia from 2002—2012 years. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2013;2:4-11. (In Russ.)].
3. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Карпов Р.С., Кавешников В., Серебрякова В.Н., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Бабенко Н.И., Фурменко Г.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкас Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25—64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYU, Zhermakova YuV, Konradi AO, Libis RA, Minakov AV, Nedogoda SV, Oshchepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Trubacheva IA, Chazova IE, Shlyakhto EV, Karpov RS, Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, Kapustina AV, Konstantinov VV, Oganov RG, Mamedov MN, Nazarova OA, Shutemova EA, Babenko NI, Furmenko GI, Bondartsov LV, Ledyeva AA, Chumachek EV, Isaeva EN, Basyrova IR, Lopina EA, Safonova DV, Skripchenko AE, Indukaeva EV, Cherkass NV, Maksimov SA, Danilchenko YaV, MuleroVA TA, ShalaeV SV, Medvedeva IV, Shava VP, Storozhok MA, Tolparov GV, Astakhova ZT, Toguzova ZA. Arterial hypertension among individuals of 25—64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
4. Sehested T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers

- of subclinical organ damage to SCORE. *European Heart Journal*. 2010; 31(7):883-891. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp546>
5. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Olsen MH. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *Journal of Hypertension*. 2012;30(10):1928-1936. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328356c579>
 6. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, del Prato S, Gentile S, Mannarino E, Novo S, Prisco D, Mancia G. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *Journal of Hypertension*. 2012;30(6):1056-1064. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283525715>
 7. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecomte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009;40(4):1229-1236. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.532853>
 8. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27(8):1274-1282.
 9. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Wittman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002;125(4):765-772.
 10. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet. Neurology*. 2007;6(7):611-619. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70170-9)
 11. Wong TY, Klein R, Sharret AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA*. 2002;288(1):67-74.
 12. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetiere P, Alperovitch A, Bousser MG, Kurth T, Tzourio C. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke*. 2009;40(7):2327-2331. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.548222>
 13. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2016;1:22-30. [Zakharov VV. Cognitive Impairment no Dementia: Classification, Major Causes, and Treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psichiatriya*. 2016;1:22-30. (In Russ.)].
 14. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменция: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2011. [Yahno NN, Zaharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mhityaryan EA. *Dementia: guidelines for doctors*. M.: MED press-inform; 2011. (In Russ.)].
 15. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Selkoe FW, Seshadri S. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
 16. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011;58(1):22-28. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163055>
 17. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Sacczynski JS, Seshadri S, Zeki Al Hazzouri A. Impact of Hypertension on Cognitive Function A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(6):67-94. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000053>
 18. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, Shahar E, Knopman DS, McGovern PG, Hays MA, Crum LD, Heiss G. Correlates of cognitive function in middle-aged adults: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Gerontology*. 1998;44(2):95-105. <https://doi.org/10.1159/000021991>
 19. Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive function in healthy old people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1993;41(7):753-756.
 20. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31(3):780-786.
 21. Kuo HK, Sorond F, Iloputaife I, Gagnon M, Milberg W, Lipsitz LA. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2004;59(11):1191-1194.
 22. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, Alamgir L, Bond V, Maxwell C, Gillum RF. 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. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(3):501-509. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x>
 23. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274(23):1846-1851.
 24. Guo Z, Fratiglioni L, Winblad B, Viitanen M. Blood pressure and performance on the Mini-Mental State Examination in the very old: cross-sectional and longitudinal data from the Kungsholmen Project. *American Journal of Epidemiology*. 1997;145(12):1106-1113.
 25. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2005;45(3):374-379. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000156744.44218.74>
 26. Farmer ME, White LR, Abbott RD, Kittner SJ, Kaplan E, Wolz MM, Brody JA, Wolf PA. Blood pressure and cognitive performance: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1987;126:1103-1114.
 27. Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *American Journal of Hypertension*. 2011;24(3):299-303. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.236>
 28. Peltz CB, Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. Cognitive impairment in nondemented oldest-old: prevalence and relationship to cardiovascular risk factors. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2012;8(2):87-94. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.02.008>
 29. Kritiz-Silverstein D, Laughlin GA, McEvoy LK, Barrett-Connor E. Sex and Age Differences in the Association of Blood Pressure and Hypertension with Cognitive Function in the Elderly: The Rancho Bernardo Study. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2017;4(3):165-173. <https://doi.org/10.14283/jpad.2017.6>
 30. Shang S, Li P, Deng M, Jiang Y, Chen C, Qu Q. The Age-Dependent Relationship between Blood Pressure and Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study in a Rural Area of Xi'an, China. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159485>
 31. Hebert LE, Scherr PA, Bennett DA, Bienias JL, Wilson RS, Morris MC, Evans DA. Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. *Neurology*. 2004;62(11):2021-2024.
 32. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Grigoletto F, Maggi S, Del Parigi A, Reiman EM, Caselli RJ, Scafato E, Farchi G, Capurso A. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004;63(10):1882-1891.
 33. Yaffe K, Haan M, Blackwell T, Cherkasova E, Whitmer RA, West N. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(5):758-762. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01139.x>
 34. Johnson KC, Margolis KL, Espeland MA, Colenda CC, Fillit H, Manson JE, Masaki KH, Mouton CP, Prineas R, Robinson JG, Wassertheil-Smolter S. A prospective study of the effect of hypertension and baseline blood pressure on cognitive decline and dementia in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(8):1449-1458. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01806.x>
 35. Bohannon AD, Fillenbaum GG, Pieper CF, Hanlon JT, Blazer DG. Relationship of race/ethnicity and blood pressure to change in cognitive function. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(3):424-429.
 36. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56(1):42-48.
 37. Dregan A, Stewart R, Gulliford MC. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing*. 2013;42(3):338-345. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs166>
 38. Yasar S, Ko JY, Nothelle S, Mielke MM, Carlson MC. 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(12):e27976. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027976>
 39. van Vliet P, Westendorp RG, van Heemst D, de Craen AJ, Oleksik AM. Cognitive decline precedes late-life longitudinal changes in vascular risk factors. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2010;81(9):1028-1032. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.182519>

40. Euser SM, van Bommel T, Schram MT, Gussekloo J, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(7):1232-1237. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02264.x>
41. Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, van Buchem MA, Poortvliet RK, de Ruijter W, Gussekloo J, de Craen AJ, Westendorp RG. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(11):2014-2019. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04203.x>
42. Harrison SL, Stephan BC, Siervo M, Granic A, Davies K, Wesnes KA, Kirkwood TB, Robinson L, Jagger C. Is there an association between metabolic syndrome and cognitive function in very old adults? The Newcastle 85+ Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(4):667-675. <https://doi.org/10.1111/jgs.13358>
43. Lacruz ME, Tiller D, Kluttig A, Greiser KH, Nuding S, Werdan K, Haerting J. Lacruz Association of late-life changes in blood pressure and cognitive status. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2016;13(1):37-43. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.018>
44. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Fujishima M. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*. 1995;45(6):1161-1168.
45. Oveisgharan S, Hachinski V. Hypertension, executive dysfunction, and progression to dementia: the Canadian Study of Health and Aging. *Archives of Neurology*. 2010;67(2):187-192. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.312>
46. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*. 2002;58(8):1175-1181.
47. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Archives of Neurology*. 2003;60(2):223-228.
48. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Odén A, Svanborg A. 15-Year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347(9009):1141-1145.
49. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, Aevarsson O, Wittman JC, Lernfelt B, van Harskamp F, Hofman A, Breteler MM. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2001;12(1):33-39. <https://doi.org/10.1159/000051233>
50. Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. Decline in blood pressure over time and risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Stroke*. 2004;35(8):1810-1815. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000133128.42462.ef>
51. Kokmen E, Beard CM, Chandra V, Offord KP, Schoenberg BS, Ballard DJ. Clinical risk factors for Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Neurology*. 1991;41(9):1393-1397.
52. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003;61(12):1667-1672.
53. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology*. 2001;56(12):1683-1689. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.12.1683>
54. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7300):1447-1451. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7300.1447>
55. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64(2):277-281. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2>
56. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiology of Aging*. 2000;21(1):49-55.
57. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2003;21(6):1011-1053. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000059051.65882.32>
58. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2007;25(6):1105-1187. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3281fc975a>
59. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Ann Forciea M, Frishman WH, Jaigobin C, Kostis JB, Mancia G, Oparil S, Ortiz E, Reisin E, Rich MW, Schocken DD, Weber MA, Wesley DJ. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists and European Society of Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(20):2037-2114. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.008>
60. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahm KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension*. 2009;27(11):2121-2158. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328333146d>
61. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *Journal of Hypertension*. 2009;27(5):923-934. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832aa6b5>
62. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(18):1887-1898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>
63. JATOS Study Group. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertension Research*. 2008;31(12):2115-2127. <https://doi.org/10.1291/hyres.31.2115>
64. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, Imai Y, Kikuchi K, Ito S, Eto T, Kimura G, Imaizumi T, Takishita S, Ueshima H. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension*. 2010;56(2):196-202. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146035>
65. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *European Heart Journal*. 2011;32(12):1500-1508. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr039>
66. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265(24):3255-3264.
67. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Scherren B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338(8778):1281-1285.
68. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepestryder A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*. 1985;1(8442):1349-1354.
69. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*. 1992;304(6824):405-412.
70. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ*. 1986;293(6555):1145-1151.
71. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-764.
72. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hyperten-

- sion. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Journal of Hypertension*. 1998;16(12 Pt 1):1823-1829.
73. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999; 354(9192):1751-1756.
 74. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized doubleblind intervention trial. *Journal of Hypertension*. 2003;21(5):875-886. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89>
 75. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, Bulpitt C, Chalmers J, Fagard R, Gleason A, Heritier S, Li N, Perkovic V, Woodward M, MacMahon S. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: metaanalysis of randomized trials. *BMJ*. 2008;336(7653):1121-1123. <https://doi.org/10.1136/bmj.39548.738368.BE>
 76. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVETCOG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet. Neurology*. 2008;7(8):683-689. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70143-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70143-1)
 77. Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, McMahon S, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C. Severe cerebral white matter hypersensitivities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke*. 2009;40(6):2219-2221. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540633>
 78. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C) — Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation*. 2011;123(3):266-273. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961052>
 79. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16(1):208. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0386-0>
 80. Rouch L, Cestac P, Hanon O, Cool C, Helmer C, Bouhanick B, Chamon-tin B, Dartigues JF, Vellas B, Andrieu S. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs*. 2015;29(2):113-130. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0230-6>
 81. Gasowski J, Staessen JA, Celis H, Fagard RH, Thijs L, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Arabidze GG, de Leeuw P, Dollery CT, Duggan J, Kawecka-Jaszcz K, Leonetti G, Nachev C, Safar M, Rodico JL, Rosenfeld J, Seux ML, Tuomilehto J, Webster J, Yodfat Y. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial phase 2: objectives, protocol, and initial progress. Systolic Hypertension in Europe Investigators. *Journal of Human Hypertension*. 1999;13(2):135-145.
 82. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2000;1(1):18-20. <https://doi.org/10.3317/jraas.2000.002>
 83. Arima H, Chalmers J. PROGRESS: Prevention of Recurrent Stroke. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2011;13(9):693-702. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00530.x>
 84. Hernandezorena I, Duron E, Vidal JS, Hanon O. Treatment options and considerations for hypertensive patients to prevent dementia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017;18(10):989-1000. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1333599>
 85. Hajjar J, Rosenberger KJ, Kulshreshtha A, Ayonayon HN, Yaffe K, Goldstein FC. Association of JNC-8 and SPRINT Systolic Blood Pressure Levels With Cognitive Function and Related Racial Disparity. *JAMA Neurology*. 2017;74(10):1199-1205. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1863>
 86. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(3):10-19. [Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Maksimova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 2. Chronic cerebrovascular diseases. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2015;9(3):10-19. (In Russ.)].
 87. Дроздова Т.В., Фитимова О.А., Фитимова А.А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2012;14:97-103. [Drozdova TV, Fitimova OA, Fitimova AA. Role of mexidol in the therapy of mild cognitive impairment in chronic cerebrovascular insufficiency. *Pharmateca*. 2012;14:97-103. (In Russ.)].
 88. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга: некоторые аспекты диагностики и терапии. *Фарматека*. 2011;19:30-35. [Damulin IV. Cognitive Impairment In Cerebrovascular Diseases: Some Aspects Of Diagnosis And Treatment. *Pharmateca*. 2011;19:30-35. (In Russ.)].
 89. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2006;1:33-36. [Smirnova IN, Fyodorova TN, Tanashyan MM, Suslina ZA. Clinical effect and antioxidant activity of Mexidol in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2006;1:33-36. (In Russ.)].
 90. Телешова Е.С., Давыдова И.А., Незнамов Г.Г. Применение мексидола у больных с органическими заболеваниями головного мозга. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2009;11(6):29-33. [Teleshova ES, Davydova IA, Neznamov GG. The use of mexidol in patients with organic diseases of the brain. *Psichiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2009;11(6):29-33. (In Russ.)].
 91. Косенко В.Г., Карагезян Е.А., Лунева Л.В., Смоленко Л.Ф. Применение мексидола в психиатрической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(6):38-41. [Kosenko VG, Karagezuan EA, Luneva LV, Smolenko L. The use of mexidol in psychiatric practice. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(6): 38-41. (In Russ.)].
 92. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2-1):71-74. [Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva KhI. The results of the study of the efficacy and safety of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2-1):71-74. (In Russ.)].