

Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции

РАБОЧАЯ ГРУППА: О.Д. Остроумова, В.А. Парфенов, Т.М. Остроумова

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Председатели: акад. РАН, д-р мед. наук, проф. И.Е. Чазова, акад. РАН, д-р мед. наук, проф. Н.Н. Яхно

Состав совета экспертов: д-р мед. наук, проф. А.Н. Боголепова, д-р мед. наук, проф. А.С. Галывич, д-р мед. наук Л.Г. Гераскина, д-р мед. наук, проф. А.Ю. Емелин, д-р мед. наук, проф. В.В. Захаров, д-р мед. наук, проф. О.А. Кисляк, доц. А.А. Кулеш, д-р мед. наук, проф. О.С. Левин, д-р мед. наук, проф. В.И. Подзолков, д-р мед. наук, проф. Е.В. Привалова, д-р мед. наук, проф. Е.В. Ших

О.Д. Остроумова^{✉1}, В.А. Парфенов², Т.М. Остроумова², Н.Н. Яхно², И.Е. Чазова³, А.Н. Боголепова^{4,5}, А.С. Галывич⁶, Л.А. Гераскина⁷, А.Ю. Емелин⁸, В.В. Захаров², О.А. Кисляк⁴, А.А. Кулеш⁹, О.С. Левин¹, В.И. Подзолков², Е.В. Привалова², Е.В. Ших²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

⁵ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁷ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

⁸ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) является основным модифицируемым фактором риска развития когнитивных нарушений (КН), включая деменцию, при цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при болезни Альцгеймера. К 2050 г. число лиц, страдающих деменцией, возрастет примерно в 3 раза в связи со старением населения и ограниченными возможностями лекарственной профилактики и лечения выраженных КН. В связи с изложенным представляется необходимым создание консенсуса экспертов, в котором были бы суммированы доступные на сегодняшний день данные доказательной медицины о влиянии антигипертензивной терапии (АГТ) на когнитивные функции (КФ). В консенсусе экспертов суммированы и проанализированы результаты проспективных рандомизированных клинических исследований, наблюдательных и популяционных исследований, метаанализов по влиянию АГТ на риск деменции и прогрессирование КН, в том числе

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN-код: 3910-6585

Парфенов Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Vladimirparfenov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1992-7960

Остроумова Татьяна Максимовна – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: t.ostroumova3@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1499-247X

Яхно Николай Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: yahno@1msmu.ru; ORCID: 0000-0002-8255-5645

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Боголепова Анна Николаевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», рук. отд. когнитивных нарушений ФГБУ ФЦМН. E-mail: annabogolepova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6327-3546

Галывич Альберт Сарварович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4510-6197

[✉]Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN code: 3910-6585

Vladimir A. Parfenov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: Vladimirparfenov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1992-7960

Tatiana M. Ostroumova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: t.ostroumova3@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1499-247X

Nikolay N. Yakhno – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: yahno@1msmu.ru; ORCID: 0000-0002-8255-5645

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Anna N. Bogolepova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Federal Center for Brain and Neurotechnologies. E-mail: annabogolepova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6327-3546

Albert S. Galyavich – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4510-6197

отдельные КФ. Рассмотрены вопросы влияния антигипертензивных препаратов (АГП) на различные когнитивные домены. Литературные данные свидетельствуют о том, что АГТ снижает риск развития деменции, в том числе и сосудистой, уменьшает риск развития деменции при болезни Альцгеймера, а также снижает риск и может предотвратить прогрессирование недементных КН. Влияние АГТ на состояние разных КФ изучено мало. Большинство метаанализов не выявило преимуществ какого-либо класса АГП, однако в одной работе было продемонстрировано преимущество блокаторов рецепторов ангиотензина, в то время как в другой – диуретиков. В консенсусе подчеркивается, что, учитывая высокую заболеваемость АГ в общей популяции, АГТ может являться одним из самых эффективных способов предотвращения развития и замедления прогрессирования КН. Крайне важным является своевременное назначение АГТ, особенно в молодом и среднем возрасте, что имеет большую вероятность влияния на риск развития и прогрессирования КН в пожилом возрасте. Влияние разных классов АГП на КФ требует дальнейшего изучения. Необходимо проведение большего числа правильно спланированных рандомизированных клинических исследований, в которых бы оценивалось состояние управляющих функций у пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные функции, когнитивное нарушение, деменция, антигипертензивная терапия, антигипертензивные препараты
Для цитирования: Остроумова О.Д., Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Яхно Н.Н., Чазова И.Е., Боголепова А.Н., Галявич А.С., Гераскина Л.А., Емелин А.Ю., Захаров В.В., Кисляк О.А., Кулеш А.А., Левин О.С., Подзолков В.И., Привалова Е.В., Ших Е.В. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. Системные гипертензии. 2021; 18 (1): 5–12. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200575

EXPERT OPINION

Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions

Olga D. Ostroumova¹, Vladimir A. Parfenov², Tatiana M. Ostroumova², Nikolay N. Yakhno², Irina E. Chazova³, Anna N. Bogolepova^{4,5}, Albert S. Galyavich⁶, Liudmila A. Geraskina⁷, Andrey Iu. Emelin⁸, Vladimir V. Zakharov², Oxana A. Kislyak⁴, Aleksei A. Kulesh⁹, Oleg S. Levin¹, Valery I. Podzolkov², Elena V. Privalova², Evgenia V. Shikh²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

⁶Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁷Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;

⁸Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁹Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

For citation: Ostroumova OD, Parfenov VA, Ostroumova TM, Yakhno NN, Chazova IE, Bogolepova AN, Galyavich AS, Geraskina LA, Emelin Iu, Zakharov VV, Kislyak OA, Kulesh AA, Levin OS, Podzolkov VI, Privalova EV, Shikh EV. Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions. Systemic Hypertension. 2021; 18 (1): 5–12. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200575

Abstract

Arterial hypertension (AH) is the major modifiable risk factor for cognitive impairment (CI), including dementia, CI in cerebrovascular and neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. By 2050, the number of people with dementia will approximately 3 times increase due to the aging population and limited opportunities for drug prevention and treatment of severe CI. In connection with the above, it seems necessary to create an expert consensus, which would summarize the evidence-based medicine data available to date on the effect of antihypertensive therapy (AHT) on cognitive function (CF). In the expert consensus, the data of prospective randomized clinical trials, observational and population studies, meta-analyses on the effect of AHT on the risk of dementia and CI progression, including certain CF, were summarized and analyzed. The consensus considers the effect of antihypertensive drugs (AHD) on various cognitive domains. Literature data give evidence that AHT reduces the risk for dementia, including vascular dementia, reduces the risk of for dementia in Alzheimer's disease, as well as reduces the risk and can prevent the progression of non-dementia CI. The effect of AHT on various CF has been little studied. Most meta-analyses did not reveal the benefits of any class of AHD; however, one study demonstrated the advantage of angiotensin receptor blockers, while another study – diuretics. The consensus emphasizes that, given the high incidence of AH in the general population, AHT may be one of the most effective ways to prevent CI or delay CI progression. The effect of different classes of AHD on CF requires further study. It is necessary to conduct a larger number of well-designed randomized clinical trials that would assess the state of executive functions in patients with AH.

Keywords: arterial hypertension, cognitive functions, cognitive impairment, dementia, antihypertensive therapy, antihypertensive drugs

Гераскина Людмила Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. E-mail: neurocor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1253-1082

Емелин Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: emelin1966andrey@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4723-802X

Захаров Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: zakharovenator@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8447-3264

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kisliakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748

Кулеш Алексей Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Liudmila A. Geraskina – D. Sci. (Med.), Scientific Center of Neurology. E-mail: neurocor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1253-1082

Andrey Iu. Emelin – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: emelin1966andrey@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4723-802X

Vladimir V. Zakharov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: zakharovenator@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8447-3264

Oxana A. Kislyak – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kisliakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748

Aleksei A. Kulesh – D. Sci. (Med.), Prof., Wagner Perm State Medical University. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире [1]. По данным анализа 135 популяционных исследований, в которые были включены 968 419 участников из 90 стран, в 2010 г. 1,38 млрд человек в мире страдали АГ. При этом из них только 36,9% получали антигипертензивную терапию (АГТ), а целевых уровней артериального давления (АД) достигли лишь 13,8% [2]. АГ является основным модифицируемым фактором риска развития когнитивных нарушений (КН), включая деменцию, при цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при болезни Альцгеймера (БА) [1, 3]. К 2050 г. число лиц, страдающих деменцией, возрастет примерно в 3 раза в связи со старением населения и ограниченными возможностями лекарственной профилактики и лечения выраженных КН [4]. В связи с этим актуальным представляется анализ разных классов антигипертензивных препаратов (АГП) как средств профилактики развития и прогрессирования КН и оценка их влияния на когнитивные функции (КФ) у пациентов с АГ.

Классификация КФ и КН

Согласно последнему пересмотру Рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases – DSM-5) к КФ относят гнозис (способность распознавать информацию от органов чувств), праксис (способность выполнять сложные двигательные акты при отсутствии парезов и параличей), речь (способность построить собственную речь, понимание обращенной речи, чтение, письмо), социальный интеллект (понимание мотивов поведения и эмоций других людей), внимание (способность концентрироваться и сохранять в течение необходимого времени умственную работоспособность), память (способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию) и управляющие функции (целеполагание, переключаемость, интеллектуальная гибкость и контроль) [5, 6].

Однако важно не только определить, какая именно КФ пострадала, но и оценить степень выраженности КН. КН разделяются по тяжести – выделяют деменцию, умеренные когнитивные расстройства, легкое и субъективное когнитивное снижение. Под деменцией (синоним – выраженное нейрокогнитивное расстройство, согласно классификации DSM-5) понимают значительное снижение одной или нескольких КФ по сравнению с исходным уровнем, приводящее к профессиональной, социальной и/или профессиональной и бытовой дезадаптации пациента (как минимум в сложных видах деятельности, например, при самостоятельном походе в магазин). При умеренных КН (УКН) снижение КФ не приводит к выраженным трудностям в быту и профессиональной деятельности, однако может препятствовать наиболее сложным видам интеллектуальной активности [5–7]. Под легким когнитивным сниже-

нием понимают снижение КФ, которое находит отражение в жалобах пациента и проявляется клинически только при выполнении развернутого нейропсихологического тестирования. Подобные КН не выявляются при использовании скрининговых шкал и значимо не затрудняют повседневную активность пациента [7, 8]. Выделяется также субъективное когнитивное снижение (англ. subjective cognitive decline). Подобные нарушения диагностируются при наличии у пациента жалоб на ухудшение КФ и отсутствии объективных признаков КН (при развернутом нейропсихологическом обследовании все показатели остаются в пределах возрастной нормы) [8, 9]. Состояние КФ у пациентов с АГ в большинстве исследований оценивалось в целом с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС). Следует отметить, что КШОПС не позволяет выявить нарушения управляющих функций и наиболее чувствительна у пациентов с БА. Тем не менее в последние годы выявлено, что чаще всего у пациентов с АГ страдают управляющие функции и внимание [10]. Для выявления нарушения управляющих функций применяется часть В теста построения маршрута (Trail Making Test – ТМТ) или разница между выполнением части А и В [11], в том числе и у пациентов среднего возраста, страдающих АГ [12]. Для выявления сосудистых УКН и сосудистой деменции предпочтительно использование Монреальской шкалы оценки КФ (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [13].

Субъективное когнитивное снижение в настоящее время рассматривается как стадия, предшествующая развитию УКАМ [8, 9], однако имеются данные, что у пациентов с АГ также повышен риск его развития [8, 14].

В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что АГТ и достижение целевых уровней АД могут уменьшать распространенность и прогрессирование сосудистых изменений в головном мозге, снижая таким образом риск инсульта, недементных КН и деменции [1–3].

Проспективные рандомизированные клинические исследования

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых оценивались улучшение КФ, предотвращение всех типов деменции, сосудистой деменции и деменции при БА на фоне АГТ, достаточно противоречивы (табл. 1).

В исследовании Syst-Eur [16] в группе активной АГТ частота новых случаев деменции была ниже на 50% (различия статистически значимы по сравнению с группой плацебо). В субанализах исследований HOPE [17] и PROGRESS [18] было выявлено снижение риска развития постинсультных КН. Кроме того, в исследовании PROGRESS [18] АГТ также уменьшала риск развития постинсультной деменции. В исследованиях SHEP [15], HYVET-COG [23], SCOPE [20], PRoFESS [24], TRANSCEND и ONTARGET [25] частота КН и деменций не различались между группами, однако в

Левин Олег Семенович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: neurolev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3872-5923

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., дир. клиники факультетской терапии, зав. каф. факультетской терапии №2 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: podzolkov@list.ru; ORCID: 0000-0002-0758-5609

Привалова Елена Витальевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ev_privalova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6675-7557

Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Oleg S. Levin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: neurolev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3872-5923

Valery I. Podzolkov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: podzolkov@list.ru; ORCID: 0000-0002-0758-5609

Elena V. Privalova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ev_privalova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6675-7557

Evgenia V. Shikh – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Таблица 1. Проспективные РКИ влияния АГТ на КФ (из [3] с изменениями и дополнениями)
Table 1. Prospective randomized clinical trials of the effect of antihypertensive therapy (AHT) on cognitive functions (CF)
(from [3] with changes and additions)

Исследование	Выборка и период наблюдения	Препараты	Результаты влияния на КФ
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), 1994 [15]	n=4736, >60 лет, с изолированной систолической гипертензией, период наблюдения 2,2 года	Хлорталидон + ателолол	Частота развития деменции не различалась между группами лечения
Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur), 1998 [16]	n=2418, ≥60 лет, без деменции на базовом визите, медиана периода наблюдения 2 года	Нитрендипин ± эналаприл, ГХТ или оба	В группе активной АГТ по сравнению с плацебо частота новых случаев деменции была меньше на 50% (с 7,7 до 3,8 случая на 1 тыс. человек в год)
Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE), 2002 [17]	n=9297, ≥55 лет, период наблюдения 4,5 года	Рамиприл или плацебо	Уменьшение риска КН (ОР) 0,59, 95% ДИ 0,37–0,94
Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS), 2003 [18]	n=6105, средний возраст 64 года, инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, период наблюдения 3,9 года	Периндоприл + индапамид или плацебо ± другие АГП	Снижение риска прогрессирования постинсультных КН на 45% (95% ДИ 21–61) и постинсультной деменции на 34% (95% ДИ 3–55)
R. Fogari и соавт., 2004 [19]	n=144, 61–80 лет, период наблюдения 16 нед	Валсартан или эналаприл	Улучшение эпизодической памяти у пациентов, получавших валсартан
Study Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE), 2005 [20]	n=4937, 70–89 лет, АГ и средний балл по КШОПС ≥24, период наблюдения 3,7 года	Кандесартан или плацебо ± другие АГП	Частота развития КН и новых случаев деменции не различалась между группами лечения. Меньшее снижение среднего балла по КШОПС у пациентов, получавших кандесартан, с исходным средним баллом 24–28 (95% ДИ 0,02–0,97)
Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES), 2005 [21]	n=1352, <85 лет, инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, средний период наблюдения 2,5 года	Эпросартан или нитрендипин ± другие АГП	Не выявлено различий между группами лечения по среднему баллу КШОПС
R. Fogari и соавт., 2006 [22]	n=160, средний возраст 67,6±4,5 года, период наблюдения 24 нед	ГХТ + телмисартан или лизиноприл	Улучшение эпизодической памяти и зрительно-пространственных навыков на фоне терапии телмисартан/ГХТ
Hypertension in Very Elderly Trial-Cognition (HYVET-COG), 2008 [23]	n=1687, ≥80 лет, без деменции на базовом визите, период наблюдения 2,2 года	Индапамид ± периндоприл	Частота развития новых случаев деменции не различалась между группами лечения
Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS), 2008 [24]	n=20 332, средний возраст 66,1±8,6 года, ишемический инсульт в анамнезе, получали ацетилсалициловую кислоту + дипиридамол МВ или клопидогрел, период наблюдения 2,4 года	Телмисартан или плацебо	Не выявлено различий между группами лечения
Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND), 2011 [25]	n=5926, ≥55 лет, период наблюдения 4,7 года	Телмисартан или плацебо	Не выявлено различий между группами лечения
The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET), 2011 [25]	n=25 620, ≥55 лет, период наблюдения 4,7 года	Рамиприл или телмисартан или их комбинация	Не выявлено различий между группами лечения
Antihypertensives and Vascular, Endothelial and Cognitive Function Trial (AVEC), 2012 [26]	n=53, ≥60 лет, с деменцией на базовом визите, период наблюдения 1 год	Лизиноприл, или кандесартан, или ГХТ	Улучшение управляющих функций у пациентов, получавших кандесартан (n=20)
Antihypertensives and Vascular, Endothelial and Cognitive Function Trial (AVEC), 2013 [27]	n=53, ≥60 лет, с нарушением управляющих функций, период наблюдения 1 год	Лизиноприл, или кандесартан, или ГХТ	Улучшение среднего времени выполнения части В теста ТМТ максимально в группе кандесартана (на 17,1 с), в группе ГХТ – на 4,2 с. Ухудшение среднего времени выполнения В теста ТМТ в группе лизиноприла (на 14,4 с), p=0,008
The 90+ study, 2017 [28]	n=559, начало АГ в возрасте >90 лет, без деменции, период наблюдения 2,8 года	Разные АГП	Снижение риска деменции (HR) 0,37, 95% ДИ 0,19–0,73
Leiden 85-plus, 2018 [29]	n=204, >85 лет, получали как минимум один АГП, период наблюдения 5 лет	Разные АГП	Снижение на 0,35 балла по КШОПС в год/снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. (95% ДИ -0,60–0,11)
Systolic Blood Pressure Intervention Trial-MIND (SPRINT-MIND), 2019 [30]	n=9361, >50 лет, без инсульта или деменции, снижение САД до <120 мм рт. ст. или <140 мм рт. ст., период наблюдения 5,1 года	Разные АГП	Снижение риска УКН (HR 0,81; 95% ДИ 0,69–0,95) и заболеваемости УКН или деменцией (HR 0,85; 95% ДИ 0,74–0,97) в группе снижения САД до <120 мм рт. ст.

Примечание. Нозологическая форма недементных КН и/или деменции не определялась. ГХТ – гидрохлоротиазид, ОР – относительный риск.
Note. The nosological form of non-dementia cognitive deficits and/or dementia was not determined.

Таблица 2. Наблюдательные и популяционные исследования влияния АГТ на КФ**Table 2. Observational and population studies of the effect of AHT on CF**

Исследование	Выборка и период наблюдения	Препараты	Результаты влияния на КФ
Epidemiology of Vascular Aging (EVA), 1999 [31]	n=2418, возраст ≥60 лет	Разные АГП	Уменьшение частоты развития деменции
Rotterdam study, 2001 [32]	n=7046, ≥55 лет, без деменции на базовом визите, медиана периода наблюдения 2,2 года	Разные АГП	Уменьшение частоты развития сосудистой деменции (ОР 0,30; 95% ДИ 0,11–0,99)
Cardiovascular Health Study Cognition Substudy, 2009 [33]	n=1054, средний возраст 75 лет, период наблюдения 6 лет	ИАПФ/другие АГП	Уменьшение ежегодного снижения среднего балла по КШОПС
Honolulu-Asia Aging Study (HAAS), 2013 [34]	2197 мужчин, средний возраст 77 лет, без КН на базовом визите, средний период наблюдения 5,8 года	Разные АГП	Монотерапия β-АБ на базовом визите ассоциирована с более низким риском КН по сравнению с отсутствием АГТ (95% ДИ 0,50–0,94)
L. Nien-Chen и соавт., 2011 [35]	n=819 491, 98% мужчины, возраст ≥65 лет, период наблюдения 4 года	БРА/лизиноприл/ другие АГП	Снижение риска деменции на фоне терапии БРА (HR 0,76; 95% ДИ 0,69–0,84) и комбинации БРА с лизиноприлом (ОР 0,54; 95% ДИ 0,51–0,57)
Ginkgo Evaluation of Memory Study (GEMS), 2013 [36]	n=2248, возраст ≥75 лет, УКН у 320, средний период наблюдения 6,1 года	Разные АГП	Терапия диуретиками, БРА и ИАПФ ассоциирована со снижением риска БА у лиц с нормальными КФ. Терапия диуретиками ассоциирована со снижением риска БА у лиц с УКН
M. Johnson и соавт., 2012 [37]	n=377 838, средний возраст 75,5±6,1 года, все страдали сахарным диабетом, период наблюдения 2 года	Разные АГП	Уменьшение риска деменции
Cache County, 2014 [38]	n=3417, возраст ≥65 лет, без деменции на базовом визите, медиана периода наблюдения 7,1 года, 1992 получали АГТ	Разные АГП	Уменьшение заболеваемости БА (95% ДИ 0,61–0,97): тиазидные диуретики – HR 0,7 (95% ДИ 0,53–0,93) и калийсберегающие диуретики – HR 0,69 (95% ДИ 0,48–0,99)
Newcastle 85+ [39], 2015	n=238, возраст ≥85 лет, период наблюдения 3 года	Разные АГП	Более медленное прогрессирование КН на фоне терапии АК по сравнению с другими классами АГП (95% ДИ 0,16–2,42; p=0,03)

исследовании SCOPE отмечалось меньшее снижение среднего балла по КШОПС у пациентов, имевших средний балл по КШОПС ниже нормы на визите включения, на фоне терапии кандесартаном. С другой стороны, в исследованиях MOSES [21] и PROFESS [24] различий по среднему баллу КШОПС в конце периода наблюдения не выявлялось. Исследование SPRINT MIND [30] продемонстрировало, что интенсивное снижение систолического АД – САД (<120 мм рт. ст.) уменьшало риск развития УКН и деменции. У пациентов с началом АГ в возрасте 90 лет и старше АГТ также уменьшала риск развития деменции [28], при этом в исследовании Leiden 85-plus [29] отмечалось ухудшение КФ при более низких значениях САД. Также в небольших РКИ описано улучшение управляющих функций на фоне АГТ [22, 26, 27].

Наблюдательные и популяционные исследования

В большинстве популяционных исследований АГТ оказывала положительное влияние на состояние КФ (табл. 2).

По сравнению с лицами, не получавшими АГТ, пациенты, получавшие АГТ, имели меньшую заболеваемость деменцией [31], включая сосудистую [32], и БА [38], риск развития БА [36], деменции [35, 37] и недементных КН (нозологическая форма не определялась) [34] у них также был ниже. Кроме того, в исследовании Newcastle 85+ [39] было выявлено более медленное прогрессирование КН на фоне применения АГТ. При этом результаты влияния отдельных классов АГП на КФ и риск деменции довольно противоречивы.

Метаанализы

Согласно данным метаанализов (табл. 3) АГТ в целом оказывает положительное влияние на состояние КФ.

АГТ снижает риск развития деменции [23, 43, 44], в том числе и сосудистой [41, 43], уменьшает риск развития деменции при БА [43, 45–47], а также снижает риск [47] и может предотвратить прогрессирование недементных КН [43]. Влияние АГТ на состояние разных КФ изучено мало. В работе J. Birns и соавт. [40] АГТ оказывала положительное влияние на состояние памяти, в то время как R. Peters и соавт. [47] продемонстрировали увеличенный риск нарушений памяти у пациентов, получавших β-адреноблокаторы (β-АБ). Влияние длительности приема АГТ на КФ рассматривалось в метаанализе Y.-N. Ou и соавт. [46], которые выявили, что прием АГП в течение более 5 лет приводил к уменьшению риска развития деменции (без разделения на нозологические формы) и деменции при БА. Влияние разных классов АГП на КФ в зависимости от возраста рассматривалось в метаанализе R. Peters и соавт. [47]. Авторы выявили уменьшение риска развития деменции на фоне АГТ только у пациентов в возрасте 65 лет и старше, что может быть связано с тем, что в большинстве РКИ и проспективных исследований, включенных в данный метаанализ, участвовали пациенты старшего возраста. Большинство метаанализов не выявили преимуществ какого-либо класса АГП, однако в одной работе было продемонстрировано преимущество блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [42], в то время как в другой – диуретиков [47].

Таблица 3. Метаанализы влияния АГТ на КФ ([3] с изменениями и дополнениями)
Table 3. Meta-analyses of the effect of AHT on CF ([3] with changes and additions)

Метаанализ	Количество исследований	Выборка	Результаты
J. Birns и соавт., 2006 [40]	16 РКИ	n=19 501	Увеличение среднего балла по КШОПС, улучшение памяти
PROGRESS, Syst-Eur, SHEP, HYVET метаанализ, 2008 [23]	4 РКИ	n=4964	Уменьшение риска развития деменции (HR 0,87; 95% ДИ 0,76–1,0)
H. Chang-Quan и соавт., 2011 [41]	14 наблюдательных исследований	n=69 563	Уменьшение риска развития сосудистой деменции (HR 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87)
N. Levi Marpillat и соавт., 2013 [42]	19 РКИ + 11 проспективных исследований	n=18 515 + n=831 674	Уменьшение риска развития деменции (HR 0,91; 95% ДИ 0,89–0,94). Преимущество БА
L. Rouch и соавт., 2015 [43]	11 РКИ + 9 проспективных исследований	n=1 346 176	Уменьшение частоты развития и прогрессирования КН и деменции (сосудистой деменции и БА)
G. Xu и соавт., 2017 [44]	10 РКИ	n=30 895	Уменьшение риска развития деменции (HR 0,86; 95% ДИ 0,75–0,99)
J. Ding и соавт. [45], 2019	6 популяционных исследований	n=30 267	Уменьшение риска развития деменции (HR 0,88; 95% ДИ 0,79–0,98) и БА (HR 0,84; 95% ДИ 0,73–0,97)
Y.-N. Ou и соавт., 2020 [46]	136 проспективных исследований	Не указано	Уменьшение риска развития деменции (HR 0,79; 95% ДИ 0,70–0,89). Уменьшение риска развития деменции при БА (HR 0,81; 95% ДИ 0,72–0,91). Уменьшение риска развития деменции при БА (HR 0,57; 95% ДИ 0,35–0,91) и деменции (HR 0,56, 95% ДИ 0,37–0,86) при приеме АГП >5 лет. Уменьшение риска деменции при БА у пациентов с УКН (HR 0,85; 95% ДИ 0,80–0,90)
R. Peters и соавт., 2020 [47]	6 РКИ + 21 наблюдательное исследование	n=56 866	У пациентов ≥ 65 лет: • уменьшение риска развития деменции (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,51–0,82) • уменьшение риска деменции при приеме диуретиков ≥ 1 года (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,72–0,96) • уменьшение риска КН при приеме диуретиков в течение ≥ 5 лет (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,51–0,92) • увеличение риска нарушений памяти при приеме β -АБ (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,04–2,27)

Примечание. ОШ – отношение шансов.

Влияние разных классов АГП на КФ

Влияние отдельных классов АГП на КФ требует дальнейшего изучения. Имеются довольно противоречивые данные о преимуществе отдельных классов АГП.

β -АБ. Положительное влияние β -АБ на КФ описано только в наблюдательных исследованиях [34, 36]. В РКИ SHEP [15] прием β -АБ не оказывал статистически значимого влияния на КФ. Кроме того, по данным метаанализа R. Peters и соавт. [47] β -АБ увеличивали риск развития нарушений памяти.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В одном метаанализе [46] применение ИАПФ уменьшало риск развития деменции при БА, а по данным исследования GEMS [36] терапия ИАПФ была ассоциирована со снижением риска деменции при БА [отношение рисков (hazard ratio – HR) 0,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,83] только у пациентов с нормальными КФ. С другой стороны, в субанализе исследования Cardiovascular Health Study Cognition [33] не было выявлено влияния ИАПФ на риск развития деменции, однако отмечалось уменьшение ежегодного снижения среднего балла по КШОПС на фоне приема ИАПФ центрального действия (т.е. проникающих через гематоэнцефалический барьер). В исследовании HOPE [17] терапия рамиприлом приводила к уменьшению риска развития КН на 41%. Наконец, по данным исследования PROGRESS [18], комбинированная терапия ИАПФ периндоприлом и диуретиком индапамидом снижала риск деменции и недементных постинсультных КН.

Антагонисты кальция (АК). Влияние АК на КФ изучалось в основном у пациентов старше 70 лет. Так, в исследованиях Newcastle 85+ [39] и Leiden 85-plus [29] тера-

пия АК приводила к более медленному прогрессированию КН. Кроме того, АК снижали риск деменции в ретроспективном анализе базы данных [37] (HR 0,929; 95% ДИ 0,893–0,966), а также частоту развития новых случаев деменции при использовании дигидропиридинового АК нитрендипина по данным исследования Syst-Eur (с 7,7 до 3,8 случая/1 тыс. человеко-лет) [16]. Наконец, в метаанализе Y.-N. Ou и соавт. [46] АК приводили к уменьшению риска развития БА (HR 0,74, 95% ДИ 0,58–0,93).

Диуретики. Диуретики снижали риск развития БА в исследовании Cache County study (HR 0,72; 95% ДИ 0,56–0,93) [38] и заболеваемость деменцией при БА в исследовании GEMS (HR 0,51; 95% ДИ 0,32–0,82) [36]. В другом исследовании диуретики уменьшали риск развития деменции (HR 0,864; 95% ДИ 0,826–0,904) [37]. В метаанализе Y.-N. Ou и соавт. [46] прием диуретиков был ассоциирован со снижением риска БА. Наконец, в метаанализе R. Peters и соавт. [47] прием диуретиков ≥ 1 года был статистически значимо связан с более низким риском развития деменции у пациентов с АГ в возрасте 65 лет и старше. При этом прием диуретиков ≥ 5 лет не был взаимосвязан с риском развития деменции. При оценке влияния диуретиков на недементные КН были получены противоположные результаты: риск КН снижался при приеме диуретиков в течение ≥ 5 лет.

БРА. В работе L. Nien-Chen и соавт. [35] терапия БРА приводила к снижению риска деменции. В ряде наблюдательных исследований [36, 37] терапия БРА уменьшала заболеваемость и прогрессирование БА и всех типов деменции. В метаанализе N. Levi Marpillat и соавт. [42] БРА лучше влияли на КФ по сравнению с диуретиками, β -АБ и ИАПФ. Кроме того, по сравнению с плацебо только БРА

статистически значимо улучшали КФ. Исследование AVEC [26, 27] продемонстрировало положительное влияние кандесартана на управляющие функции. В исследовании SCOPE [20] не было выявлено снижения риска деменции и КН при приеме кандесартана, однако в данном исследовании не оценивалось состояние управляющих функций. Тем не менее на фоне приема кандесартана отмечалось более медленное прогрессирование КН. В двух исследованиях на фоне терапии валсартаном [19] и телмисартаном в сочетании с диуретиком [22] также отмечалось улучшение управляющих функций. С другой стороны, исследования MOSES [21], PRoFESS [24], TRANSCEND и ONTARGET [25] не выявили статистически значимого влияния БРА на КФ, однако это может быть связано с методами оценки КФ. В большинстве исследований использовалась КШОПС, не позволяющая тщательно изучить управляющие функции, которые чаще всего нарушены у пациентов с АГ.

Влияние АГТ на КФ в разных возрастных группах Пациенты среднего возраста

Хорошо известно, что повышение АД в среднем возрасте оказывает негативное влияние на состояние КФ в пожилом [1, 3]. Так, в исследовании Honolulu-Asia Aging Study [48] (3703 участника, период наблюдения 25 лет) было выявлено, что увеличение уровня САД в среднем возрасте было статистически значимо взаимосвязано с риском КН в дальнейшем. При этом у лиц с уровнем САД ≥ 160 мм рт. ст. в среднем возрасте риск деменции увеличивался в 4,8 раза. В проспективном когортном исследовании [49] (22 164 участника, возраст ≥ 45 лет, период наблюдения около 8 лет) скорость прогрессирования КН увеличивалась с повышением уровня САД и понижением уровня диастолического АД. В исследовании MAAS (the Maastricht Aging Study) [50] наличие АГ было статистически значимо ($p < 0,01$) взаимосвязано с более быстрым снижением памяти и управляющих функций у пациентов в возрасте < 65 лет через 6 и 12 лет наблюдения.

АГТ оказывает положительное влияние на состояние КФ у пациентов среднего возраста. Так, в небольшом исследовании [51] было выявлено, что у пациентов с АГ, не получавших АГТ, отмечался статистически значимо ($p < 0,05$) меньший балл в разделе КШОПС, оценивающим ориентацию, по сравнению с лицами без АГ. В работе R. Vazirinejad и соавт. [52] было выявлено, что у пациентов в возрасте 40–59 лет на фоне АГТ улучшились показатели КФ, при этом у лиц младше 40 лет подобной тенденции не наблюдалось. Данные о влиянии разных классов АГП на КФ в среднем возрасте практически не имеют, поскольку большинство работ включало пациентов более старшего возраста, что подчеркивается в метаанализе R. Peters и соавт. [47].

Пациенты старшей возрастной группы

У пожилых пациентов особенно важен контроль уровня АД. Так, в некоторых исследованиях было выявлено негативное влияние низкого уровня диастолического АД на КФ у пожилых пациентов [29, 53, 54]. С другой стороны, исследование SPRINT-MIND [30] показало улучшение КФ на фоне снижения САД < 120 мм рт. ст.

Большинство РКИ и популяционных исследований проводилось именно у пациентов старшей возрастной группы и продемонстрировало положительное влияние АГТ на КФ у пациентов старше 60 лет (см. табл. 1, 2). Лишь в исследовании HYVET-COG [23] не было выявлено влияния АГТ на заболеваемость деменцией у пациентов в возрасте 80 лет и старше. На настоящий момент не представляется возможным выявить однозначное преимущество какого-либо класса АГП. Например, в метаанализе R. Peters и соавт. [47] положительное влияние АГТ (диуретиков) на состояние КФ было описано только у пациентов в возрасте 65 лет и старше. А в систематическом обзоре M. Stuhes и соавт. [55] (15 РКИ) положительное влияние на КФ у пожилых было выявлено только на фоне применения БРА, причем при сравнении как с плацебо, так и другими классами АГП.

Также следует отметить, что у пожилых пациентов с АГ и КН снижается приверженность лечению, что может еще больше ухудшать состояние КФ [56]. Кроме того, пожилые пациенты имеют множество коморбидных и мультиморбидных заболеваний, наличие которых также ассоциировано с прогрессированием КН [57].

Заключение

Учитывая высокую заболеваемость АГ в общей популяции, АГТ может являться одним из самых эффективных способов предотвращения развития и замедления прогрессирования КН. АГТ показала свою эффективность в снижении риска развития КН и деменции, в том числе и деменции при БА. Крайне важным является своевременное назначение АГТ, особенно в молодом и среднем возрасте, что имеет большую вероятность влияния на риск развития и прогрессирования КН в пожилом возрасте. Влияние разных классов АГП на КФ требует дальнейшего изучения. Необходимо проведение большего числа правильно спланированных РКИ, в которых бы оценивалось состояние управляющих функций у пациентов с АГ. Наиболее перспективным представляется изучение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дигидропиридиновых АК и диуретиков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134 (6): 441–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
- Vicario A, Coca A, Gasecki D, et al. Effects of antihypertensive treatment on cognitive decline. *ESH Scientific Newsletter* 2019; 20: nr. 73.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 63–75. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.007
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. American Psychiatric Publishing, 2013.
- Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2016; 1: 22–31 [Zakharov VV. Cognitive impairment no dementia: classification, major causes, and treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2016; 1: 22–31 (in Russian)].
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., и др. Деменция: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011 [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementia: a guide for doctors*. 3rd ed. M.: MEDpress-inform, 2011 (in Russian)].
- Коберская Н.Н., Остроумова Т.М. Доумеренное когнитивное снижение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (2): 92–7 [Koberskaya NN, Ostroumova TM. Near-moderate cognitive decline. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (2): 92–7 (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-92-97
- Jessen F, Amariglio RE, van Bortel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10 (6): 844–52. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001

10. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19 (3): 24. DOI: 10.1007/s11906-017-0724-3
11. Arbutnot K, Frank J. Trail Making Test, Part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22 (4): 518–28. DOI: 1380-3395(200008)22:4;1-0:F1518
12. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Перепелова Е.М., и др. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2018; 58 (5): 23–31 [Parfenov VA, Ostroumova TM, Perepelova EM, et al. Brain Perfusion, Cognitive Functions, and Vascular Age in Middle Aged Patients With Essential Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2018; 58 (5): 23–31 (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.5.10117
13. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (4): 695. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
14. Chen ST, Siddarth P, Ercoli LM, et al. Modifiable risk factors for Alzheimer disease and subjective memory impairment across age groups. *PLoS One* 2014; 9 (6): e98630. DOI: 10.1371/journal.pone.0098630
15. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2154–60.
16. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352 (9137): 1347–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03086-4
17. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002; 324: 699–702. DOI: 10.1136/bmj.324.7339.699
18. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. 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: 1069–75. DOI: 10.1001/archinte.163.9.1069
19. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 863–8. DOI: 10.1007/s00228-003-0717-9
20. Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005; 18: 1052–9. DOI: 10.1016/j.amjhypert.2005.02.013
21. Schrader J, Lüders S, Kulchewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, ersartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–24. DOI: 10.1161/01.STR.0000166048.35740.a9
22. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 177–85.
23. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. 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: 683–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1
24. Diener H-C, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 875–84. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4
25. Anderson C, Teo K, Gao P, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* 2011; 10: 43–53. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70250-7
26. Hajjar J, Hart M, Chen YL, et al. Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in early executive cognitive impairment: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2012; 172: 442–4. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1391
27. Hajjar J, Hart M, Chen YL, et al. Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: results of a pilot randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61 (2): 194–201. DOI: 10.1111/jgs.12100
28. Corrada MM, Hayden KM, Paganini-Hill A, et al. Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 103–10. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.09.007
29. Streit S, Poortvliet RKE, Gusselklo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old-data from the Leiden 85plus Study. *Age Ageing* 2018; 47 (4): 545–50. DOI: 10.1093/ageing/afy072
30. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321 (6): 553–661. DOI: 10.1001/jama.2018.21442
31. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetie re P, et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. *EVA Study Group. Epidemiology of vascular aging. Neurology* 1999; 53 (9): 1948–52. DOI: 10.1212/wnl.53.9.1948
32. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 407–12. DOI: 10.1016/S0197-4580(00)00241-4
33. Sink KM, Leng X, Williamson J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 169 (13): 1195–202. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.175
34. Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology* 2013; 81: 888–95. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a351d4
35. Nien-Chen L, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010; 340: b5465. DOI: 10.1136/bmj.b5465
36. Yasar S, Xia J, Yao W, et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2013; 81: 896–903. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a35228
37. Johnson ML, Parikh N, Kunik ME, et al. Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus. *Alzheimers Dement* 2012; 8 (5): 437–44. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.2414
38. Chuang Y-F, Breitner JCS, Chiu Y-L, et al. Use of diuretics is associated with reduced risk of Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Neurobiol Aging* 2014; 35 (11): 2429–35. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.002
39. Peters R, Collerton J, Granic A, et al. Antihypertensive drug use and risk of cognitive decline in the very old: an observational study – the Newcastle 85+ Study. *J Hypertens* 2015; 33 (10): 2156–64. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000653
40. Birns J, Morris R, Donaldson N, et al. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24: 1907–14. DOI: 10.1097/01.hjh.0000244934.81180.16
41. Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W, et al. The association of antihypertensive medications use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *In J Clin Pract* 2011; 65: 1295–305. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02810.x
42. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31 (6): 1073–82. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53
43. Rouch I, Cestac P, Hanon O, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs* 2015; 29: 113–30. DOI: 10.1007/s40263-015-0230-6
44. Xu G, Bai F, Lin X, et al. Association between antihypertensive drug use and the incidence of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4368474. DOI: 10.1155/2017/4368474
45. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2020; 19 (1): 61–70. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30393-X
46. Ou Y-N, Tan C-C, Shen X-N, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension* 2020; 76 (1): 217–25. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993
47. Peters R, Yasar S, Anderson CS, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology* 2020; 94 (3): e267–e281. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008732
48. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000; 21 (1): 49–55. DOI: 10.1016/S0197-4580(00)00096-8
49. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al. Blood pressure and cognitive decline over 8 years in middle-aged and older black and white Americans. *Hypertension* 2019; 73 (2): 310–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12062
50. Köhler S, Baars MA, Spauwen P, et al. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension* 2014; 63 (2): 245–51. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096
51. Cui J, Yu R, Li M, et al. Intervention affects the cognitive performance of middle-aged patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9 (1): 308–15.
52. Vazirinejad R, Mirmotalabi M, Bageri M, et al. Age-Related effect of antihypertensive treatment on cognitive performance: is it better preventing dementia in older age? *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias* 2019; 34 (7–8): 486–91. DOI: 10.1177/1533317519859197
53. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Low diastolic pressure and risk of dementia in very old people: a longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 213–9. DOI: 10.1159/000236913
54. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology* 2003; 61: 1667–72. DOI: 10.1212/01.wnl.0000098934.18300.be
55. Stuehler M, Keuschler J, Serra-Mestres J, et al. Effects of different antihypertensive medication groups on cognitive function in older patients: A systematic review. *Eur Psychiatry* 2017; 46: 1–15. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.07.015
56. Cho MH, Shin DW, Chang S-A, et al. Association between cognitive impairment and poor antihypertensive medication adherence in elderly hypertensive patients without dementia. *Sci Rep* 2018; 8: 1–7. DOI: 10.1038/s41598-018-29974-7
57. Wei MY, Levine DA, Zahodne LB, et al. Multimorbidity and cognitive decline over 14 years in older americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; 75 (6): 1206–13. DOI: 10.1093/gerona/glz147

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU