

Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии

Старчина Ю.А., Захаров В.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

По мере увеличения продолжительности жизни населения когнитивные нарушения (КН), вызванные цереброваскулярными заболеваниями, становятся все более актуальной проблемой. Ведущая роль артериальной гипертензии (АГ) в развитии КН различного генеза привела к активным дискуссиям о контроле артериального давления как потенциальной терапевтической стратегии достижения оптимальной перфузии мозга и профилактике развития легких и умеренных КН. АГ является основным модифицируемым фактором риска развития инсульта и поражения мелких церебральных сосудов, приводящего к развитию не связанных с инсультом КН. Антигипертензивная терапия играет существенную роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования КН посредством контроля артериального давления. Для лечения КН, не достигающих степени деменции, активно используются нейрометаболические и нейропротективные препараты (Винпотропил®, Холитиллин®). При развитии деменции для коррекции КН используются обратимые ингибиторы NMDA-рецепторов (мемантин) и ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; церебральная микроангиопатия; когнитивные нарушения; деменция; антигипертензивная терапия.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА, Захаров ВВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-113-118

Cognitive impairment in hypertension

Starchina Yu.A., Zakharov V.V.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build 1, Moscow 119021, Russia

As the life expectancy of the population increases, cognitive impairment (CI) caused by cerebrovascular diseases is becoming an increasingly urgent problem. The leading role of hypertension in the development of CI of various origins has led to intense discussions about blood pressure control as a potential therapeutic strategy for achieving optimal brain perfusion and about the prevention of mild and moderate CI. Hypertension is the main modifiable risk factor for stroke and cerebral small vessel damage that results in nonstroke-related CI. Antihypertensive therapy plays an essential role in preventing the development and slowing down the progression of CI through blood pressure control. Neurometabolic and neuroprotective drugs (Vinpotropil®, Cholitolin®) are actively used to treat CI that does not reach the degree of dementia. When dementia develops, reversible NMDA receptor inhibitors (memantine) and central acetylcholinesterase inhibitors are used to correct CI.

Keywords: hypertension; cerebral microangiopathy; cognitive impairment; dementia; antihypertensive therapy.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA, Zakharov VV. Cognitive impairment in hypertension. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-113-118

По мере увеличения продолжительности жизни населения когнитивные нарушения (КН), вызванные цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), становятся все более актуальной проблемой. ЦВЗ являются второй по распространенности после болезни Альцгеймера (БА) причиной нарушения когнитивных функций (КФ). Клинические проявления ЦВЗ включают широкий спектр патологии: инсульт, недементные КН, деменцию, депрессию, нарушения походки и поведения [1, 2]. Наличие общих факторов риска (ФР) развития БА и ЦВЗ затрудняет клиническое дифференцирование; таким образом, предполагаемая доля демен-

ции, связанной с цереброваскулярной патологией, колеблется от 36 до 67% [3]. Ведущая роль артериальной гипертензии (АГ) в развитии КН различного генеза привела к активным дискуссиям о контроле артериального давления (АД) как потенциальной терапевтической стратегии достижения оптимальной перфузии мозга и профилактике развития легких и умеренных КН (УКН), предшествующих как БА, так и сосудистой и смешанной деменции [4]. Треть всех взрослых и две трети лиц старше 65 лет страдают АГ, что делает вопрос профилактики ее осложнений, включая КН, проблемой мирового значения [5].

Головной мозг как орган-мишень при АГ

АГ является основным модифицируемым ФР развития инсульта и поражения мелких сосудов (микроангиопатии), которая включает изменение структуры и функции мелких артерий, артериол, венул и капилляров, и выступает в качестве важной причины развития сосудистой и смешанной деменции [6–8]. Неспецифическая церебральная микроангиопатия при АГ характеризуется развитием гипертрофии, эндотелиальной дисфункции, расширения периваскулярных пространств и повышенной проницаемостью сосудов, что приводит к микрокровоизлияниям, подкорковым лакунарным инфарктам и диффузным участкам поражения белого вещества [9]. В зависимости от патогенеза выделяют различные типы микроангиопатии. Как отмечалось в обзоре L. Pantoni [8], двумя наиболее частыми разновидностями являются артериолосклероз и церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА). С патоморфологической точки зрения артериолосклероз характеризуется потерей гладкомышечных клеток из меди, отложением фиброгалина, сужением просвета и утолщением стенки сосуда. Это наиболее распространенный тип микроангиопатии, который также поражает сосуды почек и сетчатки и тесно ассоциируется с АГ, сахарным диабетом и старением [8]. Другие возможные морфологические изменения этой формы микроангиопатии включают микроатеромы и микроаневризмы. ЦАА характеризуется прогрессирующим накоплением конгофильного β 4-иммунореактивного амилоидного белка в стенках артерий малого и среднего размера, артериол и капилляров. ЦАА – патоморфологический признак БА, но он часто встречается и в общей популяции пациентов старческого возраста (до 50% лиц, достигших 90 лет) [10]. ЦАА также ассоциируется с микрокровоизлияниями, обнаруживаемыми при проведении магнитно-резонансной томографии [11], а также с наличием церебральных ишемических изменений – лейкоареоза и микроинфарктов [12].

АД, перфузия головного мозга и КФ

Высокое АД влияет на церебральную перфузию, вызывая адаптивные сосудистые изменения. Хроническое повышение АД стимулирует рост гладкомышечных клеток и увеличение толщины меди в резистентных артериях, что приводит к гипертрофическому ремоделированию или, в качестве альтернативы, к эвтрофному ремоделированию. Таким образом, АГ влияет на ауторегуляцию мозгового кровотока, смещая как нижнюю, так и верхнюю границы ауторегуляторной способности в сторону более высокого АД; в то же время пациенты с АГ становятся особенно уязвимы к эпизодам гипотензии, которые могут играть определенную роль в развитии «немых» форм нарушения мозгового кровотока [6, 8]. АГ ускоряет прогрессирование атеросклеротических изменений в головном мозге, стимулируя образование атеросклеротических бляшек большого диаметра, формирование артериосклероза и артериолярной извитости мелких сосудов головного мозга, что также приводит к снижению церебральной перфузии [8, 13] и развитию «немых» лакунарных инфарктов и диффузных ишемических изменений в глубинных отделах и перивентрикулярных областях белого вещества головного мозга, связанных с сосудистыми КН [12]. Гипоперфузия также может вносить вклад в патогенез БА путем дестабилизации нейронов и синапсов [13]. Наиболее уязвимы к изменениям при АГ префронтальная кора, гиппокамп, кора нижней

части височной доли и нижняя теменная доля [14, 15]. Эти данные указывают на то, что высокое АД изменяет структуру серого вещества головного мозга и механизмы этого не связаны с возрастными изменениями.

Влияние АГ на риск развития КН у пациентов без инсульта

Результаты многих исследований [16–21] показали корреляцию между уровнем АД и КФ у пожилых людей. Была обнаружена ассоциация между высоким систолическим АД (САД) [18], высоким диастолическим АД (ДАД) [19], повышенным САД и ДАД [17], а также АГ [20] в среднем возрасте и КН в более позднем возрасте. Повышенный риск развития КН в пожилом возрасте нарастал при каждом увеличении САД на 10 мм рт. ст. независимо от наличия в анамнезе инсульта и субклинического атеросклероза [18]. Помимо САД и ДАД, на риск развития КН оказывают влияние и другие показатели АГ: пульсовое давление [18], статус нон-диппера и постоянно высокое АД в течение 24 ч при суточном мониторинге АД [19], высокая вариабельность АД в течение суток [22]. Кроме того, ортостатическая гипотензия, которая чаще встречается у пациентов с АГ, на 54% увеличивает риск развития КН [23]. Ряд эпидемиологических исследований показали, что АГ в среднем возрасте увеличивает риск развития КН два-три десятилетия спустя [21, 24–26], но результаты в отношении АГ, возникающей в позднем возрасте, противоречивы [27, 28]. АГ связана с более значительным и быстрым когнитивным снижением [29], риском развития УКН [30] и деменции [31, 32]. Кроме того, у пациентов с УКН повышенное АД связано с ускорением прогрессирования и ухудшением КФ [21, 33]. Прегипертензия, в качестве которой ранее расценивался уровень САД <140 мм рт. ст., тоже оказалась ФР развития деменции в нескольких исследованиях, включая ARIC [32], в котором как АГ среднего возраста, так и прегипертензия были связаны с аналогичным риском развития деменции – примерно на 40% выше, чем у лиц с нормальным АД. Роль прегипертензии в среднем возрасте была также показана в недавно опубликованном исследовании ELSA-Brasil с участием более 7 тыс. пациентов [21]. Новое определение АГ теперь расценивает САД в этом диапазоне как АГ 1-й стадии [34].

В нашем исследовании среди пациентов в возрасте 55–70 лет с АГ без сопутствующих ФР распространенность КН составила 73,7%, в том числе у лиц среднего возраста (до 60 лет) – в основном в виде легких КН (46,7%) и УКН (26,7%). У пациентов с инсультом в анамнезе УКН, напротив, встречались чаще легких КН (72,7 и 18,2% соответственно) [35]. Наличие и выраженность КН у пациентов с АГ не всегда соответствовали наличию жалоб когнитивного характера, что свидетельствует о необходимости объективной оценки КФ у пациентов с АГ с помощью нейропсихологических тестов. При этом прослеживалась корреляция между выраженностью КН и уровнем САД, а также возрастом пациентов [35].

Имеются доказательства того, что антигипертензивная терапия может играть определенную роль в профилактике развития КН [36] или сосудистой деменции [37] посредством контроля АД. Исследование CHARLS с участием почти 7 тыс. пациентов с АГ разного возраста [38] показало отрицательную ассоциацию нелеченой, а также леченой, но неконтролируемой АГ и КФ у пациентов старше 60 лет, причем

связь усиливалась с возрастом. Исследование с участием 2068 человек старше 65 лет продемонстрировало U-образную ассоциацию между САД и ДАД и когнитивным снижением после 9 лет наблюдения [39]. Повышенный базовый уровень САД ≥ 160 мм рт. ст. ассоциировался с увеличением риска развития КН на 14%. Недавнее исследование 1115 людей в возрасте 85 лет и старше показало, что КН были наиболее значительными среди участников с САД > 165 мм рт. ст. или < 125 мм рт. ст. по сравнению с лицами с САД от 126 до 139 мм рт. ст. [40], что подтверждает предположение о наличии U-образной кривой зависимости между АД и риском КН. Тем не менее самые современные результаты исследования SPRINT MIND [41] с участием почти 8,5 тыс. пациентов убедительно показали, что достижение целевого САД ниже 120 мм рт. ст. было безопасным и снижало риск развития УКН на 19% по сравнению с целевым САД 140 мм рт. ст.

Спектр КН при АГ

Многие исследования предполагают, что воздействие АГ на когнитивную деятельность носит глобальный характер [21], тем не менее наибольшее влияние, по-видимому, она оказывает на управляющие функции [32], скорость психомоторной деятельности и концентрацию внимания [42] — домены, связанные с сосудистыми подкорковыми заболеваниями. Показатели по двум основным скрининговым шкалам для оценки когнитивных функций: Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) — ниже у лиц с большим количеством сосудистых ФР, включая АГ, но в первую очередь снижение обусловлено нарушениями в пунктах, связанных с вниманием (для MMSE) и зрительно-пространственными и управляющими функциями (для лиц с более низким баллом по MoCA) [43].

Замедление когнитивной деятельности проявляется трудностями при выполнении и увеличением времени умственной работы. Повышенная утомляемость и отвлекаемость, паузы при выполнении интеллектуальных задач свидетельствуют о нарушении концентрации внимания [44]. Нарушение управляющих функций включает в себя снижение способности к планированию и контролю, включая способность определения цели, выработки плана ее достижения, контроля промежуточных и окончательных результатов, а также внесения коррективов [44]. Характерными признаками нарушения управляющих функций являютсяperseverации и импульсивность, снижение критики, утрата чувства дистанции, «плоский» юмор, лабильность настроения. Тест MMSE недостаточно чувствителен для выявления нарушений управляющих функций, поэтому более эффективно использовать MoCA-тест, тест последовательного соединения цифр и букв (Trail Making Test), пробы на сходство и различие, тест рисования часов и др. [45, 46].

Оценка нарушений памяти у пациентов с деменцией, страдающих АГ, осложняется высокой распространенностью смешанных деменций. Хотя нарушения памяти традиционно превалируют при КН, связанных с БА, нежели при сосудистой деменции, было отмечено, что нарушения памяти наблюдаются у людей с сочетанием АГ и повышенной концентрации амилоида мозга по данным позитронно-эмиссионной томографии [47]. Память при сосудистых КН нарушается в умеренной степени, одинаково на недавние

и отдаленные события, преимущественно в виде негрубой недостаточности воспроизведения. Эффективность подсказок свидетельствует о возможности извлечения информации из памяти [46]. Весьма характерны для сосудистых КН зрительно-пространственные нарушения. Пациенты среднего возраста с АГ должны регулярно проходить нейропсихологическое обследование на предмет выявления КН, поскольку те могут быть ранним предиктором деменции и антигипертензивное лечение поможет замедлить когнитивное снижение.

Лечение КН при АГ

Хотя в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) сообщалось о благоприятном влиянии антигипертензивной терапии на предотвращение или замедление прогрессирования КН, ее профилактическая эффективность была спорной [48]. Метаанализ почти 16 тыс. пациентов старше 70 лет с АГ (средний уровень АД — 171/86 мм рт. ст.) не подтвердил, что снижение АД в позднем возрасте предотвращает развитие деменции или КН у пациентов с АГ без ЦВЗ в анамнезе [49]. Напротив, известные исследования PROGRESS [50] и Syst-Eur [37] продемонстрировали значительное снижение риска развития КН, связанных с инсультом. Все больше возрастает интерес к антигипертензивной терапии в среднем возрасте как методу профилактики КН в более позднем возрасте у пациентов без инсульта в анамнезе [51]. Исследование Syst-Eur [37] показало снижение на 50% частоты случаев деменции во время двухлетнего периода наблюдения у лиц старше 60 лет. В недавнем метаанализе антигипертензивная терапия ассоциировалась с благоприятным влиянием на КФ независимо от класса используемых антигипертензивных препаратов [52]. Риск развития деменции был на 9% ниже в группе активного лечения по сравнению с контрольной группой. Хотя не было отмечено существенных изменений среднего уровня АД при приеме антигипертензивных препаратов разных классов, блокаторы рецепторов ангиотензина II превосходили плацебо в улучшении общего показателя КФ и были более эффективны, чем β -блокаторы, диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [52].

Наибольший эффект в профилактике и замедлении прогрессирования КН может быть достигнут путем воздействия сразу на несколько ФР, о чем свидетельствует первое в своем роде РКИ FINGER [53] с участием 1260 человек в возрасте от 60 до 77 лет. В группе комплексного вмешательства (физические упражнения, рекомендации по питанию, когнитивный тренинг и управление метаболическими и сосудистыми ФР) через 2 года было отмечено улучшение общего когнитивного балла на 25% по сравнению с контрольной группой, причем преимущество было особенно заметно в отношении способности к обработке информации и управляющих функций (улучшение на 83%).

В настоящий момент стратегия выбора лекарственной терапии КН определяется степенью их тяжести. При деменции различной этиологии рекомендован прием ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин), увеличивающих содержание ацетилхолина в головном мозге, и мемантина (Мемантин Канон). Мемантин — неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов), наиболее широко используется в лечении деменции различного генеза [54, 55]. Актив-

ция глутаматом NMDA-рецепторов ассоциируется с апоптозом и даже некрозом [56], вызывает увеличение содержания глутамата, сопровождающееся эксайтотоксичностью и накоплением кальция в клетке, приводящим к апоптозу [56]. Таким образом, блокада NMDA-рецепторов может рассматриваться в качестве патогенетической терапии при БА и других типах деменции [56]. Эффективность мемантина была изучена на большом числе экспериментальных моделей повреждения головного мозга: при инфаркте, кровоизлиянии, травматическом повреждении, хронической ишемии головного мозга; отмечены изменения в виде уменьшения нейронального повреждения, улучшения поведения и познавательных функций животных, что позволяет предполагать нейропротективные свойства мемантина [54, 55]. Эффективность мемантина в лечении деменции умеренной и выраженной степени тяжести была показана в нескольких РКИ [57, 58]. Кроме влияния на КФ при деменции, мемантин уменьшает поведенческие нарушения, включая симптомы возбуждения и агрессивность [59].

Однако, как показали многочисленные исследования, на этапе недементных КН указанные препараты недостаточно эффективны и не замедляют прогрессирование УКН до деменции [60]. Поэтому при лечении легких и умеренных КН наиболее активно используются вазоактивные и нейрометаболические препараты, прием которых можно считать патогенетической терапией недементных КН сосудистой этиологии. Широко используется комбинация препаратов с вазоактивным и ноотропным действием. Винпотропил представляет собой комбинацию двух компонентов в фиксированных дозах — Винпотропил® 5/400 капсулы (винпоцетин 5 мг и пирацетам 400 мг) и Винпотропил® 10/800 таблетки, покрытые оболочкой (винпоцетин 10 мг и пирацетам 800 мг). Многолетний опыт применения свидетельствует о позитивном влиянии винпоцетина и пирацетама на КФ, а одновременное их назначение обладает потенцирующим действием [61]. В исследовании с участием 60 пациентов в возрасте от 47 до 80 лет с недементными КН Винпотропил® 5/400 назначался по две капсулы три раза в день в течение 2 мес. На фоне лечения было отмечено достоверное увеличение объема оперативной памяти и беглости речи, улучшение показателей слухоречевой памяти, скорости реакции и концентрации внимания [61]. Был отмечен благоприятный профиль безопасности и переносимости Винпо-

тропила®. За счет комбинированного состава он оказывает комплексное патогенетическое влияние на факторы развития сосудистых КН: способствует снижению вязкости крови, улучшению кровоснабжения ишемизированных участков головного мозга, снижению резистентности сосудов, улучшению энергетического обмена нейронов, что способствует улучшению памяти и других КФ [62].

Также среди препаратов с доказанным нейротрофическим и нейропротективным действием в лечении КН при АГ, не достигающих степени деменции, широко используется Холитилин® (холина альфосцерат), произведенный на основе европейской субстанции. Попадая в ткань головного мозга, холитилин становится донатором холина — предшественника ацетилхолина, важнейшего для КФ нейромедиатора, и глицерофосфата — предшественника фосфатидилхолина, необходимого компонента нейрональной мембраны [63]. Кроме того, препарат стимулирует выделение ацетилхолина из пресинаптической щели и, способствуя восполнению ацетилхолинергического дефицита в головном мозге, оказывает дозозависимое холиномиметическое действие [63]. Получено подтверждение наличия у холина альфосцерата нейропротективного действия, не связанного непосредственно со стимуляцией холинергических нейронов. На животной модели была показана его способность замедлять течение астроглиоза и препятствовать разрушению фосфорилированных нейрофиламентов, предупреждая гибель нейронов [63, 64]. Лечение холитилином рекомендовано начинать с парентерального введения (1000 мг/сут) на протяжении 2–3 нед с последующим переходом на пероральный прием по 1200 мг/сут. Холина альфосцерат включен в 12 стандартов лечения больных с ЦВЗ.

Таким образом, КН при АГ широко распространены в популяции пациентов с АГ, они являются первыми признаками церебральной микроангиопатии и чаще всего представлены легкими и умеренными КН. КН при АГ затрагивают все домены когнитивной деятельности, но особенно страдают концентрация внимания, скорость обработки информации и управляющие функции. Лечение АГ является этиотропной терапией КН, а использование вазоактивных и нейрометаболических препаратов — патогенетической, что позволяет замедлить прогрессирование КН до деменции и предупредить развитие других осложнений АГ, таких как инсульт и инфаркт миокарда, а в ряде случаев — вызвать длительную стабилизацию КФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
2. O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al., editors. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. London: Martin Dunitz; 2004.
3. Chui H. Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone.* 2001;3(4):40-51. doi: 10.1016/s1098-3597(01)90047-x
4. Chan SL, Sweet JG, Cipolla MJ. Treatment for cerebral small vessel disease: effect of relaxin on the function and structure of cerebral parenchymal arterioles during hypertension. *FASEB J.* 2013 Oct;27(10):3917-27. doi: 10.1096/fj.13-230797. Epub 2013 Jun 19.
5. 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 Aug 9;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
6. Sierra C, Domenech M, Camafort M, et al. Hypertension and mild cognitive impairment. *Curr Hypertens Rep.* 2012 Dec;14(6):548-55. doi: 10.1007/s11906-012-0315-2
7. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1025-44. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313260
8. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
9. Van Uden IW, Tuladhar AM, de Laat KF, et al. White matter integrity and depressive symptoms in cerebral small vessel disease: the RUN DMC study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 May;23(5):525-35. doi: 10.1016/j.jagp.2014.07.002. Epub 2014 Jul 19.

10. McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2004 Aug;3(8):484-92. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00825-7.
11. Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):165-71. doi: 10.1212/01.wnl.0000194266.55694.1e
12. Imaoka K, Kobayashi S, Fujihara S, et al. Leukoencephalopathy with cerebral amyloid angiopathy: a semiquantitative and morphometric study. *J Neurol*. 1999 Aug;246(8):661-6. doi: 10.1007/s004150050428
13. Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009 Feb;23(2):86-96. doi: 10.1038/jhh.2008.80. Epub 2008 Jul 24.
14. Gasecki D, Kwarciany M, Nyka W, et al. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Dec;15(6):547-58. doi: 10.1007/s11906-013-0398-4
15. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666
16. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J Hypertens*. 1997 Feb;15(2):135-42. doi: 10.1097/00004872-199715020-00003
17. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993 Sep 15;138(6):353-64. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116868
18. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *JAMA*. 1995 Dec 20;274(23):1846-51. doi: 10.1001/jama.274.23.1846
19. Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment; a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998 Mar;31(3):780-6. doi: 10.1161/01.hyp.31.3.780
20. Carmelli D, Swan GE, Reed T, et al. Midlife cardiovascular risk factors, ApoE, and cognitive decline in elderly male twins. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1580-5. doi: 10.1212/wnl.50.6.1580
21. Teles de Menezes S, Giatti L, Campos Brant L, et al. Hypertension, Prehypertension, and Hypertension Control. Association With Decline in Cognitive Performance in the ELSA-Brasil Cohort. *Hypertension*. 2021;77:672-81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16080
22. Sabayan B, Wijmsan L, Foster-Dingley JC, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: A prospective cohort study. *Brit Med J*. 2013 Jul 29;347:f4600. doi: 10.1136/bmj.f4600
23. Rawlings AM, Juraschek SP, Heiss G, et al. Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline. *Neurology*. 2018 Aug 21;91(8):e759-e768. doi: 10.1212/WNL.0000000000006027. Epub 2018 Jul 25.
24. Elliott WJ. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Yearbook Cardiol*. 2010;2010:29-30. doi: 10.1016/S0145-4145(09)79798-9
25. Pavlik VN, Hyman DJ, Doody R. Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30-59 years of age (NHANES III). *Neuroepidemiology*. 2005;24(1-2):42-50. doi: 10.1159/000081049. Epub 2004 Sep 24.
26. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*. 2005 Dec;58(12):1308-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.03.016
27. Reitz C, Tang MX, Manly J, et al. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007 Dec;64(12):1734-40. doi: 10.1001/archneur.64.12.1734
28. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, et al. Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons. *Neuroepidemiology*. 2002;21(3):123-30. doi: 10.1159/000054809
29. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014 Oct;71(10):1218-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646
30. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1683-9. doi: 10.1212/wnl.56.12.1683
31. Freitag MH, Peila R, Masaki K, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: The Honolulu-Asia aging stud. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):33-7. doi: 10.1161/01.STR.0000196941.58869.2d. Epub 2005 Dec 8.
32. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the atherosclerosis risk in communities (aric) cohort. *JAMA Neurol*. 2017 Oct 1;74(10):1246-54. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1658
33. Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jan;61(1):67-73. doi: 10.1111/jgs.12067. Epub 2013 Jan 10.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
35. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;(4):19-23.
- [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive disturbances in patients with arterial hypertension. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;(4):19-23 (In Russ.)].
36. Farmer ME, Kittner SJ, Abbott RD, et al. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol*. 1990;43:475-80. doi: 10.1016/0895-4356(90)90136-D
37. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2046-52. doi: 10.1001/archinte.162.18.2046
38. Wei J, Yin X, Liu Q, Tan L. Association between hypertension and cognitive function: A cross-sectional study in people over 45 years old in China. *J Clin Hypertens*. 2018 Nov;20(11):1575-83. doi: 10.1111/jch.13393. Epub 2018 Sep 26.
39. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, et al. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999 Feb 3;281(5):438-45. doi: 10.1001/jama.281.5.438
40. Weidung B, Littbrand H, Nordström P, et al. The association between SBP and mortality risk differs with level of cognitive function in very old individuals. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):745-52. doi: 10.1097/HJH.0000000000000831
41. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 12;321(6):553-61. doi: 10.1001/jama.2018.21442
42. Goldstein FC, Hajjar IM, Dunn CB, et al. The relationship between cognitive functioning and the jnc-8 guidelines for hypertension in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Jan;72(1):121-6. doi: 10.1093/gerona/glw181. Epub 2016 Sep 27.
43. Sikaroodi H, Yadegari S, Miri SR. Cognitive impairments in patients with cerebrovascular risk factors: A comparison of mini mental status exam and montreal cognitive assessment. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Aug;115(8):1276-80. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.11.026. Epub 2013 Jan 3.
44. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. *Медицинский Совет*. 2017;(1S):6-12. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-6-12 [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive impairments and their treatment for arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1S):6-12. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-6-12 (In Russ.)].
45. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 320 с.

- [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskiye narusheniya: diagnosticheskiye testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320 p. (In Russ.)].
46. Захаров ВВ, Яхно НН. Нарушения памяти. Москва: ГЭОТАР-Мед; 2003. 150 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Narusheniya pamyati* [Memory impairment]. Moscow: GEOTAR-Med; 2003. 150 p. (In Russ.)].
47. Smith EE, Muzikansky A, McCreary CR, et al. Impaired memory is more closely associated with brain beta-amyloid than leukoaraiosis in hypertensive patients with cognitive symptoms. *PLoS One*. 2018 Jan 30;13(1):e0191345. doi: 10.1371/journal.pone.0191345. eCollection 2018.
48. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Dis*. 2016 Nov 3;16(1):208. doi: 10.1186/s12872-016-0386-0
49. McGuinness B, Todd S, Passmore P, et al. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD004034. doi: 10.1002/14651858.CD004034.pub3
50. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069-75. doi: 10.1001/archinte.163.9.1069
51. Coca A, Monteagudo E, Domenech M, et al. Can the treatment of hypertension in the middle-aged prevent dementia in the elderly? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Jun;23(2):97-104. doi: 10.1007/s40292-016-0144-5. Epub 2016 Apr 13.
52. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53
53. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2255-63.
54. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii: Rukovodstvo dlya vrachey* [Dementia: A Guide for Physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p. (In Russ.)].
55. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 319 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeymera* [Pharmacotherapy for Alzheimer's disease]. Moscow: Pulse; 2003. 319 p. (In Russ.)].
56. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, et al. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995 Aug 1;92(16):7162-6. doi: 10.1073/pnas.92.16.7162
57. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa013128
58. Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer's disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 May;14(5):428-37. doi: 10.1097/01.JGP.0000203151.17311.38
59. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):341-8. doi: 10.4088/jcp.v69n0302
60. Russ TC. Cholinesterase Inhibitors Should Not Be Prescribed for Mild Cognitive Impairment. *Evid Based Med*. 2014 Jun;19(3):101. doi: 10.1136/eb-2013-101687. Epub 2014 Jan 30.
61. Захаров ВВ. Применение Винпотропила при дисциркуляторной энцефалопатии с недементными когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11):13-6. [Zakharov VV. Vinpotropil in the treatment of dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment without dementia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(11):13-6 (In Russ.)].
62. Лагунин АА. Отчет по синергичному действию винпоцетина и пирацетама в составе комбинированного препарата Винпотропила (Канонфарма продакшн, Россия). [Lagunin AA. *Otchet po sinergichnomu deystviyu vinpocetina i piracetama v sostave kombinirovannogo preparata Vinpotropil (Kanonfarma prodakshn, Rossiya)* [Report on the synergistic action of vinpocetine and piracetam in the combined preparation Vinpotropil (Kanonfarma production, Russia)] (In Russ.)].
63. Tayebati S, Di Tullio M, Tomassoni D, et al. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alfoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. *J Neurol Sci*. 2009 Aug 15;283(1-2):187-94. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.349. Epub 2009 Mar 21.
64. Камчатнов ПР, Евзельман МА, Морозова ЮА. Возможности комбинированной терапии пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. *Поликлиника*. 2017;(2):73-8. [Kamchatnov PR, Yevzel'man MA, Morozova YuA. Possibilities of combination therapy for patients with chronic disorders of cerebral circulation. *Poliklinika*. 2017;(2):73-8 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.11.2020/25.12.2020/29.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ЗАО «Канонфарма продакшн». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Kanonfarma prodakshn. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>