

Остроумова Т.М.¹, Парфенов В.А.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}, Борисова Е.В.^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²127423, Москва, ул. Дедегатская, 20, стр. 1;

³111399, Москва, Федеративный проспект, 17

Влияние фиксированной комбинации индапамид/периндоприл на уровень артериального давления в течение суток и когнитивные функции у нелеченых пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией

Цель исследования – изучение влияния фиксированной комбинации (ФК) индапамид/периндоприл на уровень артериального давления (АД) в течение суток и состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени, не получавших ранее медикаментозную антигипертензивную терапию.

Пациенты и методы. В открытом проспективном исследовании участвовали 25 пациентов (9 мужчин и 16 женщин) в возрасте 40–59 лет с уровнем диастолического АД по данным рутинного измерения 90–109 мм рт. ст. и/или систолического АД 140–179 мм рт. ст. В качестве стартовой антигипертензивной терапии они получали ФК индапамид 1,25 мг/периндоприл 5 мг 1 раз в сутки утром, при необходимости через 2 нед (если рутинное АД было $\geq 140/90$ мм рт. ст.) назначалась ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг 1 раз в сутки утром. Период наблюдения составил 14–16 нед. Исходно и в конце наблюдения у пациентов проводили измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД) и оценку когнитивных функций с помощью монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa), теста 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение), теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), теста связи цифр (Trail making test, part A – ТМТ, часть А), теста связи цифр и букв (ТМТ, часть В), теста Струпа.

Результаты. Под влиянием терапии ФК индапамид/периндоприл в конце периода наблюдения у пациентов отмечены статистически значимое снижение уровня АД как при рутинном измерении, так и при СМАД (в целом за сутки, в периоды бодрствования и сна); статистически значимое улучшение когнитивных функций: увеличение количества называемых слов в тесте 10 слов при непосредственном ($5,5 \pm 1,6$ до $6,5 \pm 1,5$ слова; $p=0,02$ по сравнению с исходными данными) и отсроченном ($6,2 \pm 1,7$ до $7,4 \pm 1,4$ слова; $p=0,004$ по сравнению с исходными данными) воспроизведении, уменьшение времени выполнения части В теста ТМТ ($112,6 \pm 42,5$ до $90,4 \pm 28,4$ с; $p=0,02$) и части 3 теста Струпа ($135,5 \pm 50,1$ до $112,6 \pm 19,6$ с; $p=0,02$), увеличение количества называемых слов в тесте на категориальные ассоциации ($6,5 \pm 2,4$ до $8,1 \pm 2,9$ слова; $p=0,02$).

Заключение. Полученные результаты показывают, что у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ, ранее не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, ФК индапамид/периндоприл обеспечивает эффективное снижение АД по данным рутинного измерения и СМАД, а также улучшает когнитивные функции, в частности внимание, скорость обработки информации, семантическую память, когнитивную гибкость, краткосрочную и долгосрочную память.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; средний возраст; головной мозг; поражение органов-мишеней; суточное мониторирование артериального давления; когнитивные функции; антигипертензивная терапия; фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов; периндоприл; индапамид.

Контакты: Татьяна Максимовна Остроумова; T.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД, Борисова ЕВ. Влияние фиксированной комбинации индапамид/периндоприл на уровень артериального давления в течение суток и когнитивные функции у нелеченых пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):19–28.

Effect of indapamide/perindopril fixed-dose combination on 24-hour blood pressure and cognitive functions in treatment-naive middle-aged patients with essential arterial hypertension

Ostroumova T.M.¹, Parfenov V.A.¹, Ostroumova O.D.^{1,2}, Borisova E.V.^{2,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³E.O. Mukhin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127423; ³17, Federativnyi Prospect, Moscow 111399

Objective: to investigate the effect of indapamide/perindopril fixed-dose combination (FC) on 24-hour blood pressure (BP) and cognitive functions in antihypertensive treatment-naïve middle-aged patients with uncomplicated grade 1–2 essential arterial hypertension (EAH).

Patients and methods. The open prospective study enrolled 25 patients (9 men and 16 women) aged 40–59 years with a diastolic BP of 90–109 mm Hg and/or a systolic BP of 140–179 mm Hg, as evidenced by routine measurements. As starting antihypertensive therapy, the patients received indapamide 1.25/perindopril 5 mg FC once daily in the morning; if necessary, after 2 weeks (if the routine blood pressure was $\geq 140/90$ mm Hg) they took indapamide 2.5/perindopril 10 mg once daily in the morning. The follow-up period was 14–16 weeks. Before and at the end of the follow-up, the patients underwent 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) and evaluation of cognitive functions using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), ten-words test (immediate and delayed word recall), verbal association test (literal and categorical associations), number connecting test (Trail making test (TMT), part A and numbers and letters connecting test (TMT) part B), and Stroop test.

Results. At the end of the follow-up period, treatment with indapamide/perindopril fixed-dose combination showed a statistically significant reduction in BPs, as evidenced by routine measurements and ABPM (during 24-hour, and awake and sleep periods); a statistically significant cognitive improvement: an increase in the number of the so-called words in the ten-words test during both immediate (from 5.5 ± 1.6 to 6.5 ± 1.5 words; $p=0.02$ vs baseline) and delayed (from 6.2 ± 1.7 to 7.4 ± 1.4 words; $p=0.02$ vs baseline) recalls, a decrease in the performance time of TMT-B (from 112.6 ± 42.5 to 90.4 ± 28.4 sec; $p=0.02$) and Stroop test Part 3 (from 135.5 ± 50.1 to 112.6 ± 19.6 sec; $p=0.02$), and a larger number of called words in the categorical associations test (from 6.5 ± 2.4 to 8.1 ± 2.9 words; $p=0.02$).

Conclusion. The results obtained indicate that in treatment-naïve middle-aged patients with EAH, indapamide/perindopril fixed-dose combination assures an effective reduction in BPs, as evidenced by routine measurements and ABPM, also improves cognitive functions, particularly attention, information processing speed, semantic memory, cognitive flexibility, and short-term and long-term memory.

Keywords: hypertension; middle age; brain; target organ damage; 24-hour ambulatory blood pressure monitoring; cognitive functions; antihypertensive therapy; fixed-dose combinations of antihypertensive drugs; perindopril; indapamide.

Contact: Tatiana Maksimovna Ostroumova; T.ostroumova3@gmail.com

For reference: Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, Borisova EV. Effect of indapamide/perindopril fixed-dose combination on 24-hour blood pressure and cognitive functions in treatment-naïve middle-aged patients with essential arterial hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2018;10(3):19–28.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-19-28

В настоящее время известны 93 фактора развития и прогрессирования когнитивных нарушений (КН) [1], с практической точки зрения важно, что часть из них являются модифицируемыми (изменяемыми). В 2016 г. J.P. Miche [2] выделил 10 главных модифицируемых факторов риска развития КН и деменции, один из которых – артериальная гипертензия (АГ) в среднем возрасте (35 лет – 64 года). Имеются убедительные доказательства того, что наличие АГ в среднем возрасте, особенно нелеченой или неадекватно леченной (недостижение целевых значений артериального давления – АД), увеличивает риск развития КН, сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [3–7]. В Российской Федерации распространенность АГ у лиц молодого и среднего возраста чрезвычайно высока: по данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в котором изучались представительные выборки населения России в возрасте 25–64 лет, распространенность АГ в этой возрастной группе достигала 44% [8].

В то же время у больных среднего возраста с АГ КН имеются уже на самых ранних этапах заболевания. Так, у не леченных ранее пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени с небольшой длительностью заболевания нами обнаружено нарушение управляющих функций и скорости обработки информации по сравнению со здоровыми лицами того же возраста [9]. По мере прогрессирования АГ (развитие поражения органов-мишеней, церебровас-

кулярных осложнений) у пациентов среднего возраста выявляются снижение слухоречевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации [10]. Особо значимо в данной клинической ситуации снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга: усвоение и закрепление программы действия, способности к обобщению и анализу, концептуализации и др. [10]. КН у пациентов с АГ среднего возраста могут затрагивать все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели (речевая активность, способность к концентрации внимания, скорость психомоторных процессов) [10].

Хотя в настоящее время и считается доказанным в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, что антигипертензивная терапия способна снижать риск развития новых случаев деменции, пусть и не во всех подгруппах больных [11–13], влияние различных антигипертензивных препаратов на когнитивные функции изучено мало. В 2013 г. был опубликован важный метаанализ, посвященный влиянию антигипертензивной терапии на когнитивные функции [14]. Согласно его результатам, на фоне антигипертензивной терапии отмечено статистически значимое по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых когнитивных функций (исполнительные функции, оперативная и эпизодическая память, скорость когнитивных процессов, внимание,

речь). Однако было обнаружено, что разные антигипертензивные препараты, даже относящиеся к одной фармакологической группе, могут разнонаправленно влиять на когнитивные функции (ухудшать, быть нейтральными или улучшать) [14]. Сходные данные получены и в крупном кросс-секционном исследовании [15] влияния терапии различными лекарственными средствами, в том числе антигипертензивными, на когнитивные функции.

В настоящее время приоритет в лечении АГ отдан комбинированной антигипертензивной терапии, прежде всего фиксированным комбинациям (ФК) антигипертензивных препаратов [16, 17]. В июне 2018 г. были представлены новые Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ, в которых впервые закреплена стратегия преимущества ФК в качестве стартовой антигипертензивной терапии для большинства пациентов с АГ. Также в новых рекомендациях подчеркивается, что, если нет особых показаний, предпочтение в лечении больных АГ следует отдавать комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), например ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), с диуретиком (предпочтительно тиазидоподобным) или антагонистом кальция. В то же время влияние ФК антигипертензивных препаратов на когнитивные функции оценивалось лишь в единичных исследованиях [18, 19].

В свете новых подходов к лечению АГ среди рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов особого внимания заслуживает ФК иАПФ периндоприла с тиазидоподобным диуретиком индапамидом (Нолипрел А форте/Нолипрел А Би-форте, «Сервье», Франция), характеризующаяся высокой антигипертензивной эффективностью, хорошим профилем безопасности и органопротективными свойствами.

Цель исследования – изучение влияния ФК периндоприл/индапамид на уровень АД в течение суток и состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с несложненной эссенциальной АГ 1–2-й степени, не получавших ранее медикаментозной антигипертензивной терапии.

Пациенты и методы. Этические аспекты. Протокол исследования был утвержден локальным комитетом по этике Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 11-16 от 14.12.2016. Все исследования были осуществлены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований. Информированное согласие было получено от каждого участника исследования.

Пациенты. В исследование последовательно включены 25 больных с АГ 40–59 лет, соответствующих критериям включения/невключения и подписавшие информированное согласие (9 мужчин и 16 женщин, средний возраст $51,4 \pm 4,8$ года). Средняя длительность АГ составила $1,5 \pm 1,9$ года, у 32% больных диагноз был поставлен впервые. Ранее все пациенты с АГ не получали регулярно медикаментозную антигипертензивную терапию.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 40 до 59 лет; офисное систолическое АД (САД) – 140–179 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) – 90–109 мм рт. ст.; наличие поражения хотя бы одного органа-мишени (сердце, сосуды, почки); отсутствие медика-

ментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием антигипертензивных препаратов; подписание информированного согласия.

Критерии не включения: ожирение III степени; возраст до 40 лет или 60 лет и старше; беременность, лактация; уровень офисного АД $>180/110$ мм рт. ст.; клинически значимое заболевание сердца (в том числе перенесенный инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия), печени, почек (в том числе скорость клубочковой фильтрации – СКФ – по СКD-EPI <30 мл/мин/1,73 м², гемодиализ, анурия), органов дыхания (в том числе бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких); клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет (СД); вторичная АГ; подагра; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; тяжелые формы нарушения периферического кровообращения (в том числе синдром Рейно); метаболический ацидоз; гипокалиемия; гиперкалиемия; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе); хирургическое вмешательство в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций); применение каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием антигипертензивных препаратов), которые могут повлиять на результаты исследования в течение 12 нед до включения, на момент включения в исследование и до его окончания; повышенная чувствительность к периндоприлу и другим иАПФ, к индапамиду и другим сульфониламидам, а также к другим вспомогательным компонентам препарата Нолипрел А форте/Нолипрел А Би-форте, ангионевротический отек в анамнезе (в том числе на фоне приема других иАПФ), наследственный/идиопатический ангионевротический отек; тяжелая почечная недостаточность; двусторонний стеноз почечных артерий или наличие одной функционирующей почки; лактазная недостаточность; галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании и отзыв информированного согласия, комплаентность пациента менее 80%, нарушение пациентом протокола исследования, решение врача для пользы пациента о прекращении участия в исследовании (непереносимость препарата, развитие серьезных нежелательных явлений), уровень АД $>140/90$ мм рт. ст. в конце периода подбора дозы даже на фоне лечения Нолипрелом А Би-форте, необходимость приема или приема каких-либо лекарственных препаратов, которые могут повлиять на изучаемые параметры или вызвать нежелательные лекарственные взаимодействия с компонентами препарата, развитие каких-либо заболеваний, перечисленных в критериях исключения.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам ранее (не более чем за 4 нед до включения в исследование) было проведено триплексное УЗИ внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Ни в одном случае не обнаружено гемодинамически значимого стеноза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий.

Дизайн исследования. Открытое проспективное исследование. Пациенты в качестве стартовой терапии получали ФК диуретика индапамида в дозе 1,25 мг и иАПФ периндоприла в дозе 5 мг (1 таблетка Нолипрел А форте) утром. Если через 2 нед после начала терапии АД составляло $\geq 140/90$ мм рт. ст., пациенту назначали Нолипрел А Би-форте (индапамид в дозе 2,5 мг и периндоприл в дозе 10 мг) по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. Если еще через 2 нед АД не достигало целевых значений ($< 140/90$ мм рт. ст.), пациента исключали из исследования. Второй период – 12 нед фармакотерапии после достижения целевого АД (стабильные дозы изучаемой ФК индапамид/периндоприл).

Общая длительность наблюдения составляла от 14 до 16 нед в зависимости от продолжительности периода подбора дозы ФК индапамид/периндоприл.

Методы. Исходно и в конце наблюдения у всех пациентов проводили клинический осмотр и оценку неврологического статуса, СМАД (монитор БиПиЛаб Н ВР2005-01.04.00.2540, «Петр Телегин», Россия), согласно Европейским рекомендациям по осуществлению СМАД [20]. Когнитивные функции оценивали исходно и в конце периода наблюдения с помощью монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa) [21, 22], теста 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение) [23], теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации) [24], теста связи цифр (Trail making test, part A – ТМТ, часть А) [25], теста связи цифр и букв (ТМТ, часть В) [25], теста Струпа [26].

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку данных выполняли в программных пакетах Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 20 на персональном компьютере под управлением ОС Windows 7. Нормальность распределения полученных параметров оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий количественных данных определяли на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) для категориальных переменных. Для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, применяли непараметрический критерий U Манна–Уитни. Парную взаимосвязь двух и более непрерывных признаков определяли методом корреляционного анализа. Количественные показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующими им среднеквадратическими отклонениями (SD). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты. В данной статье представлены результаты наблюдения первых 25 пациентов, закончивших исследование и полностью выполнивших его протокол. Никто из пациентов не исключен из исследования в связи с развитием побочных эффектов изучаемого препарата, также ни у кого из пациентов не была снижена доза исследуемой ФК и не были добавлены другие антигипертензивные препараты. У всех 25 пациентов в конце первого этапа исследования зафиксированы целевые уровни АД по данным рутинного измерения ($< 140/90$ мм рт. ст.). 22 пациента получали ФК индапамид 1,25 мг/периндоприл 5 мг (Нолипрел А форте), 3 больным потребовалось повышение дозы и

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с АГ

Параметр (n=25)	Пациенты с АГ
Мужчины, n (%)	9 (36,0)
Женщины, n (%)	16 (64,0)
Средний возраст, годы	51,4±4,8
Образование, n (%):	
среднее	1 (4,0)
среднее специальное	3 (12)
неоконченное высшее	2 (8,0)
высшее	19 (76,0)
АГ 1-й/2-й степени, n (%)	20 (80,0)/5 (20,0)
Длительность АГ, годы	1,5±1,9
Впервые выявленная АГ, n (%)	8 (32,0 %)
Средний ИМТ, кг/м ²	28,3±3,1
САД, мм рт. ст.	146,6±7,5
ДАД, мм рт. ст.	91,7±4,2
ЧСС, уд/мин	78,8±2,1
СКФ по EPI, мл/мин/1,73м ²	76,2±11,4

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$. ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела.

им был назначен ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг (Нолипрел А Би-форте).

Данные, отражающие снижение АД и ЧСС при рутинном измерении на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл, представлены в табл. 2. На фоне лечения исследуемой ФК отмечено статистически значимое снижение САД, ДАД и пульсового АД (ПАД). Статистически значимых изменений ЧСС не зарегистрировано.

В табл. 3 приведены результаты изменения параметров СМАД на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл. Терапия изучаемой ФК антигипертензивных препаратов обеспечила статистически значимое снижение САД, ДАД, ПАД в периоды бодрствования и сна, а также в целом за сутки (для всех переменных $p < 0,001$). Статистически значимых изменений ЧСС не выявлено.

Результаты когнитивных тестов исходно и в конце наблюдения представлены в табл. 4. На фоне лечения ФК индапамид/периндоприл отмечены статистически значимые изменения, свидетельствующие об улучшении когнитивных

Таблица 2. Средние значения ($M \pm SD$) АД и ЧСС при рутинном измерении на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл

Параметр	Исходно (n=25)	В конце наблюдения (n=25)	p
САД, мм рт. ст.	146,6±7,5	121,5±6,6	<0,00001
ДАД, мм рт. ст.	91,7±4,2	76,5±5,6	<0,0000001
ПАД, мм рт. ст.	54,9±8,1	42,2±12,5	<0,0000001
ЧСС, уд/мин	78,8±2,1	76,3±4,9	0,2

Таблица 3. Средние значения ($M \pm SD$) АД и ЧСС при СМАД на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл

Параметр	Исходно (n=25)	В конце наблюдения (n=25)	p
Среднесуточное АД, мм рт. ст.:			
САД	139,8±12,9	121,9±9,5	0,000001
ДАД	90,6±7,8	80,4±6,7	0,000001
ПАД	49,1±8,4	41,5±6,1	0,0001
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	76,6±9,6	75,2±10,2	0,5
АД в период бодрствования, мм рт. ст.:			
САД	142,0±13,3	125,6±9,9	0,000001
ДАД	94,2±8,8	83,3±7,1	0,000001
ПАД	49,7±8,2	42,2±6,6	0,0002
ЧСС в период бодрствования, уд/мин	79,9±10,1	77,9±11,4	0,5
АД в период сна, мм рт. ст.:			
САД	127,6±13,8	109,6±9,1	0,00000001
ДАД	80,5±8,1	70,8±6,4	0,000003
ПАД	47,2±10,2	38,9±6,9	0,0005
ЧСС в период сна, уд/мин	67,4±9,0	64,9±8,6	0,2

Таблица 4. Средние значения ($M \pm SD$) результатов когнитивных тестов на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл

Параметр	Исходно (n=25)	В конце наблюдения (n=25)	p
ТМТ А, с	37,1±11,1	37,7±16,1	0,8
ТМТ В, с	112,6±42,5	90,4±28,4	0,02
ТМТ В – ТМТ А, с	75,5±40,6	51,1±28,2	0,007
МоСа, баллы	28,3±1,5	29,0±1,2	0,07
Литеральные ассоциации, количество слов	11,7±3,9	13,7±4,8	0,07
Категориальные ассоциации, количество слов	6,5±2,4	8,1±2,9	0,02
Тест Струпа, с:			
T1	54,2±9,0	52,0±9,7	0,3
T2	61,1±11,5	64,0±8,2	0,8
T3	135,5±50,1	112,6±19,6	0,02
T3 – T2	68,4±44,8	47,1±18,9	0,01
Непосредственное воспроизведение, количество слов	5,5±1,6	6,5±1,5	0,02
Отсроченное воспроизведение, количество слов	6,2±1,7	7,4±1,4	0,004

функций у пациентов: уменьшение времени выполнения части В теста ТМТ и части 3 теста Струпа (для обеих переменных $p=0,02$ по сравнению с исходными данными), увеличение количества называемых слов в тесте на категориальные ассоциации и в тесте 10 слов (как непосредственное, так и отсроченное воспроизведение; $p=0,02$, $p=0,02$ и $p=0,004$ соответственно), уменьшение разницы во времени выполнения задания в тестах Струпа (разница между временем выполнения части 3 и части 2) и ТМТ (разница между временем выполнения части В и части А; $p=0,01$ и $p=0,007$ соответственно). Также выявлено увеличение количества называемых слов в тесте на литеральные ассоциации, однако эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,07$).

Корреляционный анализ не выявил статистически значимых корреляций между изменениями в когнитивных тестах и снижением АД по данным рутинного измерения и СМАД.

Подсчет оставшихся таблеток при каждом визите показал, что 96% предписанных таблеток были использованы во время терапии ФК индапамид/периндоприл, что свидетельствует о хорошей приверженности пациентов лечению.

Терапия ФК индапамид/периндоприл хорошо переносилась: никто из пациентов не сообщил о побочных эффектах.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования показывают, что у ранее не леченных пациентов среднего возраста с АГ 1–2-й степени ФК индапамид/периндоприл обладает выраженным антигипертензивным эффектом и обеспечивает значительное снижение уровня САД и ДАД, согласно результатам рутинного измерения и СМАД. Особого внимания заслуживают существенное снижение АД по данным СМАД, поскольку известно, что при АГ уровни АД, регистрируемые при СМАД, сильнее коррелируют с риском развития поражения органов-мишеней, возникновения КН и развития осложнений, в том числе инсульта [16, 20, 27, 28]. Также отдельного внимания заслуживает снижение на фоне терапии ФК индапамид/периндоприл уровня САД в период сна. В исследованиях, в кото-

рых в одной статистической модели учитывали и дневное и ночное АД, было установлено, что АД в период сна — более сильный предиктор риска развития осложнений АГ, в том числе инсульта, чем АД в период бодрствования [29, 30].

Несомненно важным представляется и снижение ПАД на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл, в том числе по данным СМАД. Хотя в настоящее время прогностическое значение повышенного уровня ПАД однозначно установлено только для пациентов с АГ 60 лет и старше [16, 17], имеются сообщения о статистически значимом увеличении риска осложнений, в частности инсульта, при повышении ПАД и у больных с АГ более молодого возраста [31], хотя, безусловно, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

На фоне лечения ФК индапамид/периндоприл не отмечено статистически значимого изменения ЧСС, в том числе при проведении СМАД.

Наибольший интерес представляют полученные нами данные о том, что лечение ФК индапамид/периндоприл обеспечивает улучшение когнитивных функций у пациентов с АГ уже через 12–14 нед. Отмечено статистически значимое улучшение результатов 4 из 5 когнитивных тестов: ТМТ часть В (разница во времени выполнения части В и части А); тест Струпа часть 3 (разница во времени выполнения части 3 и части 2); тест 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение); тест вербальных ассоциаций (категориальные ассоциации). Эти результаты свидетельствуют о положительном влиянии ФК индапамид/периндоприл на ряд когнитивных доменов: переключаемость внимания и скорость обработки информации, когнитивную гибкость, семантическую память, краткосрочную и долгосрочную память.

Улучшение когнитивных функций у больных АГ на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл выявлено также в открытом неконтролируемом исследовании, в котором оценивали влияние антигипертензивной терапии (индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг — Нолипрел А Би-форте) на структурно-функциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивные функции, период наблюдения составлял 12 мес [18]. В исследовании участвовали 30 пациентов 40–70 лет (средний возраст $60,06 \pm 10,19$ года) с эссенциальной АГ без цереброваскулярных заболеваний. Основным критерием включения в исследование была неэффективная предшествующая антигипертензивная терапия в течение 1 мес до начала исследования, в состав которой не входили периндоприл и/или индапамид, либо входил периндоприл в минимальной дозе. Длительность АГ составила в среднем $14,7 \pm 3,32$ года. Через 12 мес лечения ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг произошло достоверное улучшение интегрального показателя когнитивных функций, оцененного с помощью MoCa, в среднем с 23 до 27 баллов ($p < 0,0001$). При этом САД и ДАД уменьшилось на 20,7% (с $162,1 \pm 12,0$ до $128,5 \pm 9,7$ мм рт. ст.; $p < 0,000002$) и 12,5% (с $92,6 \pm 7,9$ до $81,0 \pm 6,2$ мм рт. ст.; $p < 0,000003$) соответственно [18]. В отличие от нашего исследования указанная выше работа выполнена на другом контингенте пациентов с АГ: они были старше, имели намного большую длительность АГ, а также сопутствующие заболевания (10 больных страдали ишемической болезнью сердца со стенокардией напряжения I функционального класса, 2 — СД 2-го типа) и ранее получали медикаментозную антиги-

пертензивную терапию. К тому же в этом исследовании для изучения когнитивных функций применялась лишь MoCa, тогда как детальной оценки состояния различных когнитивных доменов не проводилось.

Также очень интересным и важным с практической точки зрения является то, что нами не выявлено статистически значимых корреляций между улучшением когнитивных функций на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл и степенью снижения АД, в том числе по данным СМАД. Подобные результаты получены R. Fogari и соавт. [19], которые оценивали влияние двух ФК антигипертензивных препаратов на когнитивные функции у пожилых больных АГ. В цитируемом выше метаанализе [14] также не установлено связи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций. Это позволяет предположить, что у антигипертензивных препаратов существуют какие-то дополнительные механизмы, помимо снижения АД, которые обуславливают улучшение когнитивных функций.

Одним из таких дополнительных механизмов считают способность некоторых антигипертензивных препаратов улучшать микроциркуляцию [32]. Как известно, АГ определяет процессы ремоделирования сосудистого русла на всех уровнях, что сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [33]. Микроциркуляторные нарушения играют ведущую роль в развитии и прогрессировании поражения органов-мишеней при АГ (головной мозг, сердце, почки, сетчатка глаза) и увеличивают риск развития осложнений (инсульт, КН и деменция, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность) [32, 34]. В последние годы некоторые авторы даже стали использовать термин «микровазкулярная болезнь», под которой понимают поражение микрососудов [35]. По мере прогрессирования АГ обнаруживается изменение плотности и распределения микрососудов в различных органах, а также ремоделирование и потеря сосудов микроциркуляторного русла [35].

Изменения сосудов микроциркуляторного русла в головном мозге при гипертонической ангиопатии дуалистичны, разнонаправленны [36]. Они складываются по меньшей мере из двух компонентов: редукции микрососудистого русла вследствие ишемии, обусловленной уменьшением (прекращением) кровотока, и гиперпластических процессов в микрососудистом русле в виде формирования дополнительных микрососудов типа конвулютов (микрососудистые формации с несколькими, от 3 до 5, просветами), компенсирующих гипоксию при этой редукции [36].

К микроциркуляторному (метаболическому) руслу мозга, как и других органов, относится субмакроскопическая часть сосудистой системы [37]. Функцией микроциркуляторного русла является снабжение тканей кислородом и анаболическими и отведение катаболических, при этом в головном мозге обмен между кровью и нервной тканью осуществляется посредством не только капилляров, но и других микрососудов — артериол и венул [37]. Чрезвычайно высокая роль микроциркуляторного русла в сохранении и поддержании структуры и функций нервной ткани определяет важность изучения данного структурно-функционального уровня сосудистой системы мозга при различных заболеваниях, в том числе при таком распространенном заболевании, как АГ.

Очень существенно, что структурно-функциональные нарушения микроциркуляторного русла выявляются на са-

мых ранних стадиях АГ, даже у пациентов с впервые диагностированной АГ. Так, А. Triantafyllou и соавт. [38] обнаружили нарушения в системе микроциркуляции у пациентов с впервые выявленной АГ, которые не получали антигипертензивную терапию. Поэтому и снижение перфузии головного мозга также обнаруживают на самых ранних стадиях АГ, у не леченных ранее пациентов с невысокой степенью повышения АГ и небольшой длительностью заболевания [39].

Как показывают исследования последних лет, основанные на данных новейших модификаций магнитно-резонансной томографии, именно патология мелких внутричерепных сосудов, включая сосуды микроциркуляторного русла, сопровождающаяся нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), играет ключевую роль в возникновении при АГ повреждений вещества мозга — микрокровоизлияний, лакунарных инфарктов, гиперинтенсивных изменений белого вещества [1]. В связи с этим изменения, связанные с АГ, трактуются в настоящее время как маркеры патологии мелких интрацеребральных артерий и обозначаются в зарубежной литературе термином «cerebral small vessel disease» [40]. Эти структурно-функциональные изменения белого вещества головного мозга обуславливают развитие КН у пациентов с АГ [41, 42].

Предполагается, что органопротективный эффект антигипертензивных препаратов, в том числе улучшение когнитивных функций, во многом зависит от влияния этих средств на состояние микроциркуляции [32]. Наиболее выраженное действие на морфофункциональные параметры микроциркуляции обнаружено у блокаторов РААС, в частности у иАПФ, тиазидоподобного диуретика индапамида, кардиоселективных бета-блокаторов с вазодилатирующим эффектом [32]. Аддитивное вазопротективное действие оказывает комбинированная антигипертензивная терапия.

В связи с этим крайне актуальны данные о нормализации показателей микроциркуляции (плотности капилляров и артериол) под влиянием терапии ФК индапамид/периндоприл [43]. Н. Debbabi и соавт. [43] провели исследование с участием 193 пациентов, в котором изучали прижизненную видеокapилляроскопию кожи как модель микроциркуляции. У пациентов, у которых был достигнут контроль АД на фоне приема ФК индапамид/периндоприл, отмечено статистически значимо большее количество капилляров, чем у пациентов, принимавших другие антигипертензивные препараты, и больных с АД, у которых не достигнут целевой уровень АД. Авторы пришли к выводу, что терапия ФК индапамид/периндоприл улучшает параметры микроциркуляции и обеспечивает улучшение перфузии органов-мишеней, что может вносить вклад в снижение сердечно-сосудистого риска.

Е.А. Железных и соавт. [18] наблюдали статистически значимое улучшение когнитивных функций у пациентов с АГ на фоне лечения ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг. Авторы считают, что оно связано с вазопротективным эффектом данной ФК и выражается в восстановлении реактивности периферических артерий. Параллельно с тестированием когнитивных функций в данном исследовании с помощью компьютерной видеокapилляроскопии изучали структурно-функциональное состояние капиллярной сети кожи пальца. Определяли плотность капиллярной сети в покое, после пробы с венозной окклюзией и реактивной гиперемией. У больных с АГ до лечения имелись структурные и функциональные изменения на уровне капилляров. Это исследование позволило

выявить положительное влияние ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг на функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (отмечен статистически значимый прирост индекса окклюзии), а также на уровне крупных сосудов (статистически значимо увеличился сдвиг фаз), что косвенно свидетельствует о повышении эластичности сосудистой стенки, улучшении эндотелий-зависимой вазодилатации. Плотность капиллярной сети кожи в покое на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл увеличилась с 44,8 до 52 кап/мм² ($p < 0,00007$), а плотность капиллярной сети кожи после пробы с венозной окклюзией — с 55 до 61 кап/мм² ($p < 0,006$) [18]. По мнению исследователей, отмеченное ими восстановление реактивности периферических артерий создает предпосылки для сохранения кровотока в белом веществе головного мозга, которое наиболее подвержено повреждению [18].

Как известно, для лечения АГ в настоящее время рекомендовано пять классов антигипертензивных препаратов [16,17]. По данным литературы, они по-разному влияют на риск деменции и состояние когнитивных функций [14, 44]. Имеются указания на снижение риска развития деменции на фоне лечения диуретиками [44, 45]. Так, в метаанализе P.J. Tully и соавт. [45], объединившем результаты 15 исследований (52 599 пациентов, средний возраст 76,1 года, 3444 случая развития деменции), медиана периода наблюдения составила 6,1 года. Лечение диуретиками было взаимосвязано со снижением риска развития деменции (отношение шансов, ОШ 0,83; 95% доверительный интервал, ДИ 0,76–0,91; $p < 0,0001$) и болезни Альцгеймера (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,71–0,94; $p = 0,004$). Механизм положительного влияния диуретиков на риск деменции неясен и требует дальнейшего изучения.

Однако тиазидоподобный диуретик индапамид является уникальным представителем своего класса, в том числе в связи с наличием большого количества исследований, свидетельствующих о его эффективности и безопасности, а также органопротективных, в частности церебропротективных, свойствах [46–48]. Особый интерес представляют данные экспериментального исследования М. Lu и соавт. [46], которые обнаружили, что индапамид ингибирует продукцию пептида Аβ (бета-амилоид). Так, в обработанной индапамидом культуре клеток статистически значимо снижались уровень экспрессии секреторируемого пептида APP-β (sAPPβ) и ассоциированного с клеточной мембраной белка CTF-β (C-terminal fragment), а также ферментативная активность β-сайта APP-расщепляющего фермента 1 (BACE1). Кроме того, было выявлено, что индапамид может не только подавлять продукцию Аβ, но и улучшать клиренс Аβ. На основании полученных данных авторы предположили, что индапамид способен замедлять темпы прогрессирования болезни Альцгеймера. Также в экспериментальном исследовании установлено, что индапамид улучшает структуру мозговых артериол [47]. Было показано, что индапамид как в высоких, так и в низких дозах обеспечивает нормализацию площади поперечного сечения стенки сосуда, а также увеличивает растяжимость мозговых артериол независимо от снижения среднего и пульсового АД. Эти данные свидетельствуют о том, что индапамид обладает свойством ослаблять процессы гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки, причем этот механизм не связан с его гипотензивным эффектом. Кроме того, индапамид уменьшает индуцированную ишемией гиперпроницаемость клеток ка-

пилярного эндотелия головного мозга, т. е. снижает повышенную проницаемость ГЭБ [48].

Данные о влиянии иАПФ на состояние когнитивных функций и риск развития деменции противоречивы [4, 44, 49, 50]. Так, в 2014 г. были опубликованы результаты крайне интересного проспективного наблюдения, охватывающего 140 тыс. пациентов старше 50 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,0$ лет, 50,5% женщины, АГ диагностирована у 68,6% пациентов), период наблюдения составлял 1 438 836,8 пациенто-лет [44]. Целью данного исследования было сравнение влияния пяти основных классов антигипертензивных препаратов на риск развития деменции (длительность приема препаратов — не менее 180 дней). Из 140 тыс. пациентов, включенных в анализ, 40,3% получали антагонисты кальция, 31,4% — бета-блокаторы, 24,2% — иАПФ, 22,9% — блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), а 22,9% — диуретики. За период наблюдения деменция диагностирована у 11 075 пациентов, т. е. частота развития деменции в целом по группе составила 7,9% (77,0 случаев на 104 пациенто-лет). Статистически значимое снижение риска деменции отмечено у пациентов трех групп: получавших БРА, антагонисты кальция и диуретики. В группах бета-блокаторов и иАПФ статистически значимого снижения риска деменции не обнаружено [44]. В то же время в метаанализе S. Zhuang и соавт. [49] отмечено статистически значимое снижение риска деменции на фоне лечения иАПФ (относительный риск, ОР 0,89; 95% ДИ 0,82–0,96). Те же авторы в другом метаанализе выявили снижение риска развития болезни Альцгеймера на фоне лечения иАПФ [50].

Возможно, эти противоречия обусловлены тем, что не все иАПФ способны проникать через ГЭБ. Таким свойством обладают периндоприл, каптоприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл [49]. В пользу этой гипотезы свидетельствует то, что в метаанализе S. Zhuang и соавт. [49] статистически значимое снижение риска деменции выявлено только в подгруппе пациентов, которые получали иАПФ, проникающие через ГЭБ (ОР 0,94; 95% ДИ 0,91–0,97), тогда как в подгруппе, в которой больные лечились иАПФ, не проникающими через ГЭБ, риск развития деменции не снижался и даже имел тенденцию к повышению (ОР 1,20; 95% ДИ 1,00–1,43). Y. Gao и соавт. [51] в метаанализе, включавшем 817 пациентов с деменцией (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера и смешанная деменция), установили статистически значимо более медленные темпы прогрессирования КН в подгруппе больных, принимавших иАПФ, проникающие через ГЭБ. Наконец, особого внимания заслуживают результаты Cardiovascular Health Study Cognition Substudy [52], в котором участвовали 1054 больных с АГ, принимающих антигипертензивные препараты (средний возраст 75 лет). Средний срок наблюдения составил около 6 лет, за период наблюдения зафиксировано 158 случаев деменции. Целью этого субисследования было сравнение иАПФ и отдельно иАПФ, проникающих через ГЭБ,

с другими антигипертензивными препаратами по влиянию на риск развития деменции и темпы когнитивного снижения (использовали Modified Mini-Mental State Examination, 3MSE). По сравнению с другими антигипертензивными препаратами иАПФ не снижали риск деменции и не замедляли прогрессирования КН. Однако иАПФ, проникающие через ГЭБ, статистически значимо сдерживали темпы ухудшения когнитивных функций на 65% (3MSE scores) в год ($p=0,01$) по сравнению с другими антигипертензивными средствами, а иАПФ, не проникающие через ГЭБ, напротив, повышали риск деменции — скорректированное ОШ 1,20 (95% ДИ 1,00–1,43) в год по сравнению с другими антигипертензивными препаратами.

В литературе обсуждается ряд патофизиологических механизмов, посредством которых иАПФ, и особенно иАПФ, проникающие через ГЭБ, могут снижать риск развития разных типов деменции и улучшать когнитивные функции [53–59]. Эти механизмы включают уменьшение выработки бета-амилоида [53], снижение оксидативного стресса [54, 55], усиление нейрососудистых связей [56], индукцию синаптической пластичности [57] и др. Ангиотензин II является мощным сосудосуживающим веществом, поэтому иАПФ, проникающие через ГЭБ, могут улучшать перфузию мозга [58]. Кроме того, иАПФ, проникающие через ГЭБ, могут иметь специфические свойства, улучшающие когнитивные функции, способствуя катаболизму нейропептидов, таких как субстанция P, нейротензин, динорфин и энкефалин [55]. Такой механизм действия предполагает, что иАПФ, проникающие через ГЭБ, могут иметь преимущества в профилактике прогрессирования КН и деменции различной этиологии.

Выявленное в настоящем исследовании улучшение когнитивных функций у пациентов с АГ на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл, несомненно, связано с тем, что в состав этой комбинации входит именно периндоприл — иАПФ, который проникает через ГЭБ и, следовательно, обладает церебропротективными свойствами.

Заключение. Таким образом, у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ 1–2-й степени, небольшой длительностью заболевания, ранее не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, уже через 12–14 нед лечения ФК индапамид/периндоприл наблюдается эффективное снижение АД по данным рутинного измерения и СМАД, а также улучшение когнитивных функций, в частности внимания, скорости обработки информации, семантической памяти, когнитивной гибкости, краткосрочной и долгосрочной памяти. Выявленный церебропротективный эффект ФК индапамид/периндоприл не зависит от ее гипотензивного эффекта. Возможным патогенетическим механизмом церебропротективного действия этой ФК является улучшение микроциркуляции и, как следствие, перфузии головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Disttsirkulyatornaya entshefalopatiya i sosudistye kognitivnye rassstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular

cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p.]
2. Miche JP. Is It Possible to Delay or Prevent Age-Related Cognitive Decline? *Korean J Fam Med.* 2016 Sep;37(5):263-6. doi: 10.4082/kjfm.2016.37.5.263. Epub 2016 Sep 21.

3. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005 Aug;4(8):487-99.
4. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure

- levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995 Dec 20; 274(23):1846-51.
5. DeBette S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*. 2011 Aug 2;77(5):461-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318227b227.
6. 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 Feb; 63(2):245-51. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096. Epub 2013 Dec 2.
7. 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.
8. Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. [Boitsov SA, Balanova YuA, Shal'nova SA, et al. Arterial hypertension among 25–64 year olds: prevalence, awareness, treatment and control. According to the study ESSE. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.)].
9. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):70-6. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):70-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-70-76
10. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive impairment in patients with hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130
11. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2046-52.
12. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al; SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003 May;21(5):875-86.
13. 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 May 12;163(9):1069-75.
14. Marpillat NL, 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.
15. Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L, et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open*. 2016 Nov 30;6(11):e012177. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012177.
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
17. Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Жернакова ЮВ и др. Клинические рекомендации: диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. 2015;(1):3-30. [Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV, et al. Clinical recommendations: diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;(1):3-30. (In Russ.)].
18. Железные ЕА, Данилоторская ЮА, Привалова ЕВ и др. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и периндоприлом на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию у пациентов с гипертонической болезнью. Кардиология 2016;(3):19-24. [Zheleznykh EA, Danilogorskaya YuA, Privalova EV, et al. Effect of combined antihypertensive therapy with indapamide and perindopril on morphological and functional parameters of the heart, small and medium-sized vessels and cognitive function in patients with hypertension. *Kardiologiya* 2016;(3):19-24. (In Russ.)].
19. 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 Mar;20(3):177-85.
20. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1731-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
21. 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 Apr;53(4):695-9.
22. Nasreddine Z. MoCA Russian version, 2010. http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-Russian_2010.pdf
23. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989 Sep;39(9):1159-65.
24. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroystva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p.]
25. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*. 1958;(8):271-6.
26. MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull*. 1991 Mar;109(2):163-203.
27. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012 Jul;30(7):1289-99. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283531eaf.
28. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005 Apr 12;111(14):1777-83. Epub 2005 Apr 4.
29. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008 Jan;51(1):55-61. Epub 2007 Nov 26.
30. Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension*. 2011 Jan;57(1):3-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900. Epub 2010 Nov 15.
31. Zheng L, Sun Z, Li J, et al. Pulse pressure and mean arterial pressure in relation to ischemic stroke among patients with uncontrolled hypertension in rural areas of China. *Stroke*. 2008 Jul;39(7):1932-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510677. Epub 2008 May 1.
32. Подзолков ВИ, Булатов ВА. Нарушение микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг»? Сердце. 2008;(3):132-7. [Podzolkov VI, Bulatov VA. Violation of microcirculation in hypertension: cause, effect, or another «vicious circle»? *Serdtshe*. 2008;(3):132-7. (In Russ.)].
33. Беленков ЮН, Привалова ЕВ, Данилоторская ЮА и др. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной гипертензией: возможности диагностики и коррекции. Кардиология. 2012;52(6):62-72. [Belenkov YuN, Privalova EV, Danilogorskaya YuA, et al. Vascular bed remodeling in patients with arterial hypertension: possibilities of diagnosis and correction. *Kardiologiya*. 2012;52(6):62-72. (In Russ.)].
34. Подзолков ВИ, Булатов ВА, Сон ЕА, Маколкин ВИ. Антигипертензивная эффективность валсартана, влияние на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции: взгляд с позиций органопroteкции. Системные гипертензии. 2004;(1):40-3.

- [Podzolkov VI, Bulatov VA, Son EA, Makolkin VI. Antihypertensive efficacy of valsartan, influence on the state of Central hemodynamics and microcirculation: view from the standpoint of organoprotection. *Sistemnye gipertenzii*. 2004; (1):40-3. (In Russ.)].
35. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Состояние крупных сосудов и микроциркуляции – новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1):21-5. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The state of large vessels and microcirculation is a new target of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2016;12(1):21-5. (In Russ.)].
36. Верещагин НВ, Моргунов ВА, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва: Медицина; 1997. 288 с. [Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. *Patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii* [Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow: Meditsina; 1997. 288 p.]
37. Гулевская ТС, Ануфриев ПЛ. Морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при артериальной гипертензии с нарушениями мозгового кровообращения. Современные проблемы науки и образования. 2017;(4):89. [Gulevskaya TS, Anufriev PL. Morphological changes of the microvessels of the brain at arterial hypertension with cerebrovascular disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;(4):89. (In Russ.)].
38. Triantafyllou A, Anyfanti P, Zabalus X, et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2014 Aug;8(8):542-9. doi: 10.1016/j.jash.2014.04.008. Epub 2014 Apr 20.
39. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):17-23. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):17-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-17-23
40. 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.
41. Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. Неврологический журнал. 2007;12(5):45-50. [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive impairment – clinical manifestations, diagnostic approaches and treatment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;12(5):45-50. (In Russ.)].
42. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. Нервные болезни. 2015;(1):16-22. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive impairment and their treatment in essential arterial hypertension. *Nervnye bolezni*. 2015;(1):16-22. (In Russ.)].
43. Debbabi H, Bonnini P, Levy BI. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2010 Oct;23(10):1136-43. doi: 10.1038/ajh.2010.115. Epub 2010 May 27.
44. Chiu WC, Ho WC, Lin MH, et al; Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens*. 2014 Apr;32(4):938-47. doi: 10.1097/HJH.000000000000086.
45. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens*. 2016 Jun;34(6):1027-35. doi: 10.1097/HJH.0000000000000868.
46. Lu M, Ma L, Wang X, et al. Indapamide suppresses amyloid- β production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2017;10(4):5922-30.
47. Chillon JM, Baumbach GL. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertension*. 2004 May;43(5):1092-7. Epub 2004 Mar 8.
48. Nishioku T, Takata F, Yamauchi A, et al. Protective Action of Indapamide, a Thiazide-Like Diuretic, on Ischemia-Induced Injury and Barrier Dysfunction in Mouse Brain Microvascular Endothelial Cells. *J Pharmacol Sci*. 2007 Mar;103(3):323-7. Epub 2007 Mar 2.
49. Zhuang S, Wang HF, Li J, et al. Renin-angiotensin system blockade use and risks of cognitive decline and dementia: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2016 Jun 15;624:53-61. doi: 10.1016/j.neulet.2016.05.003. Epub 2016 May 6.
50. Zhuang S, Wang HF, Wang X, et al. The association of renin-angiotensin system blockade use with the risks of cognitive impairment of aging and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2016 Nov;33:32-38. doi: 10.1016/j.jocn.2016.02.036. Epub 2016 Jul 27.
51. Gao Y, O'Caomh R, Healy L, et al. Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open*. 2013 Jul 25;3(7). pii: e002881. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002881. Print 2013.
52. 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 Jul 13;169(13):1195-202. doi: 10.1001/archinternmed.2009.175.
53. Zhu D, Shi J, Zhang Y, et al. Central angiotensinII stimulation promotes beta amyloid production in Sprague Dawley rats. *PLoS One*. 2011 Jan 28;6(1):e16037. doi: 10.1371/journal.pone.0016037.
54. Didion SP, Kinzenbaw DA, Faraci FM. Critical role for CuZn-superoxidedismutase in preventing angiotensin II-induced endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2005 Nov;46(5):1147-53. Epub 2005 Oct 10.
55. Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot JM, et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother*. 2009 Sep;9(9):1413-31. doi: 10.1586/ern.09.89.
56. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol (1985)*. 2006 Jan;100(1):328-35.
57. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991 Jun;43(2):109-42.
58. Duron E, Hanon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):903-14. doi: 10.3233/JAD-2010-091552.
59. Kehoe PG, Miners S, Love S. Angiotensins in Alzheimer's disease – friend or foe? *Trends Neurosci*. 2009 Dec;32(12):619-28. doi: 10.1016/j.tins.2009.07.006. Epub 2009 Sep 30.

Поступила 27.07.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана АО «Сервье». 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.