

# Артериальная гипертензия и когнитивные функции

О.Д.Остроумова<sup>✉1,2</sup>, В.А.Дудаев<sup>1</sup>, Н.Ю.Галеева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ГБУЗ ГКБ №70 Департамента здравоохранения г. Москвы. 111399, Россия, Москва, Федеративный просп., д. 17

В статье приведены определение, классификация и патогенетические механизмы нарушения когнитивных функций при артериальной гипертензии (АГ). Обсуждаются данные литературы о взаимосвязи АГ с риском развития деменции. Рассмотрены возможности антигипертензивной терапии в профилактике деменции. Подробно разобраны результаты исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe), в котором антагонист кальция (АК) нитрендипин ± эналаприл снизил риск развития деменции, в том числе новых случаев болезни Альцгеймера, на 50%. Рассмотрены нейропротективные механизмы действия АК в целом и нитрендипина в частности.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, деменция, когнитивные функции, антигипертензивная терапия, антагонисты кальция, нитрендипин, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, Энанорм.

✉ostroumova.olga@mail.ru

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Дудаев В.А., Галеева Н.Ю. Артериальная гипертензия и когнитивные функции. Consilium Medicum. 2015; 1: 6–10.

## Arterial hypertension and cognitive function

O.D.Ostroumova<sup>✉1,2</sup>, V.A.Dudaev<sup>1</sup>, N.Yu.Galeeva

<sup>1</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

<sup>3</sup>City clinical hospital №70 of the Moscow health care department. 111399, Russian Federation, Moscow, Federativnyi prosp., d. 17

The article presents the definition, classification and pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in patients with arterial hypertension (AH). Discusses the literature on the relationship of hypertension with risk of dementia. The possibilities of antihypertensive therapy in the prevention of dementia. Discussed in detail the results of the study Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe), in which the calcium antagonist (CA) nitrendipine ± enalapril reduced the risk of developing dementia, including Alzheimer's disease, new cases, 50%. Neuroprotective action mechanisms are considered as a whole and AK nitrendipine in particular.

**Key words:** arterial hypertension, dementia, cognitive function, antihypertensive therapy, calcium channel blockers, nitrendipine, fixed combinations of antihypertensive drugs, Enanorm.

✉ostroumova.olga@mail.ru

**For citation:** Ostroumova O.D., Dudaev V.A., Galeeva N.Yu. Arterial hypertension and cognitive function. Consilium Medicum. 2015; 1: 6–10.

**К**огнитивные (син. высшие мозговые, высшие психические, высшие корковые, познавательные) функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [1].

Когнитивные функции включают в том числе 5 основных – гнозис, праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), интеллект, память и речь [1]. Гнозис – восприятие информации, способность соединять элементарные ощущения в целостные образы. Пациент с тяжелыми нарушениями гнозиса (агнозия) видит предмет, может его описать, но не узнает его. Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. Интеллект – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений. Необходимо подчеркнуть, что субъективные жалобы больных на память не соответствуют истинным ее нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования. Речь – способность понимать обращенную речь и выражать свои мысли вербальным способом (словами). Праксис – способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тяжелыми нарушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка («разучился», например, больные разучаются ходить), несмотря на отсутствие пареза [1].

Согласно классификации академика Н.Н.Яхно (2005 г.) выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства (КР) [1]. Легкие КР – снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в том числе на наиболее сложные ее формы. Умеренные когнитивные нарушения (КН) – это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптацию, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях [1].

Тяжелые КР – расстройства когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, т.е. вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию. К тяжелым КР относится деменция, в том числе сосудистая [1].

Важно подчеркнуть, что КР – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через год у 5–15% пациентов с умеренными КР разовьется деменция (для сравнения – в общей популяции вероятность ее развития составляет 1–5%), а через 4 года таких больных будет уже 70%; соответственно, через 5 лет деменции будут подвержены 100% лиц с КН [2, 3].

Сосудистая деменция, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривается как осложнение артериальной гипертензии (АГ) [4]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра демен-

цию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) – при условии, что они затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес [5]. Принципиальным отличием от легких и умеренных КР становится наличие инвалидизации – невозможность сохранять профессиональную деятельность или социальную, в том числе бытовую, дезадаптацию [5]. Особенно высока распространенность деменции в старших возрастных группах. По данным популяционных исследований, частота деменции среди лиц пожилого возраста колеблется от 5 до 20% [6].

### Причины КН

Прежде чем подробно рассмотреть проблему АГ как главной причины сосудистых КН, необходимо подчеркнуть, что причин, приводящих к снижению когнитивных функций, много, в том числе [7]:

- соматогенные КН (печеночная, почечная или сердечно-легочная недостаточность, гипотиреоз);
- КН при дефиците витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты;
- экзогенные интоксикации (алкоголизм, наркомания, холинолитические препараты, бензодиазепины, барбитураты);
- психогенные КН (когнитивный синдром, депрессии);
- аортокоронарное шунтирование (от 30 до 65% – раннее ухудшение когнитивных функций).

Именно поэтому, безусловно, требуется комплексное обследование больного, в том числе с привлечением дополнительных лабораторных и инструментальных методов.

Особо хотелось бы остановиться на лекарственных препаратах, ухудшающих когнитивные функции. К ним относятся [3, 7]:

1. Холинолитики (через 8 лет наблюдения у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших холинолитические препараты, краткая шкала оценки психического статуса – MMSE – Mini-Mental State Examination – специальный опросник, оценивающий когнитивные функции, – снизилась на 6,5 балла, в контрольной группе – на 1 балл. Частота деменции была в 6 раз выше).
2. Седативные и снотворные средства (бензодиазепиновые производные, барбитураты).
3. Психотропные препараты.
4. Некоторые сердечно-сосудистые препараты (сердечные гликозиды, неселективные и низкоселективные β-адреноблокаторы, клонидин).
5. Противоопухолевые препараты.
6. Антikonвульсанты.
7. Кортикостероиды.

Именно поэтому крайне важно оценить фармакологический анамнез – какие препараты получает данный пациент – и немедленно отменить или заменить те из них, которые ухудшают когнитивные функции.

### АГ и деменция

АГ в настоящее время считают главным фактором риска развития КН и сосудистой деменции. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-я редакция, 2010 г.) сказано, что «в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины артериального давления (АД) с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия (АГТ) может отсрочить ее появление» [4].

Так, в Göteborg Study, период наблюдения в котором составлял 15 лет, было выявлено, что наличие повышенного АД в возрасте 70 лет достоверно влияло на факт возникновения деменции в возрасте 79–85 лет [8]. В исследовании Honolulu-Asia Aging study, в котором приняли участие более 3700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, бы-

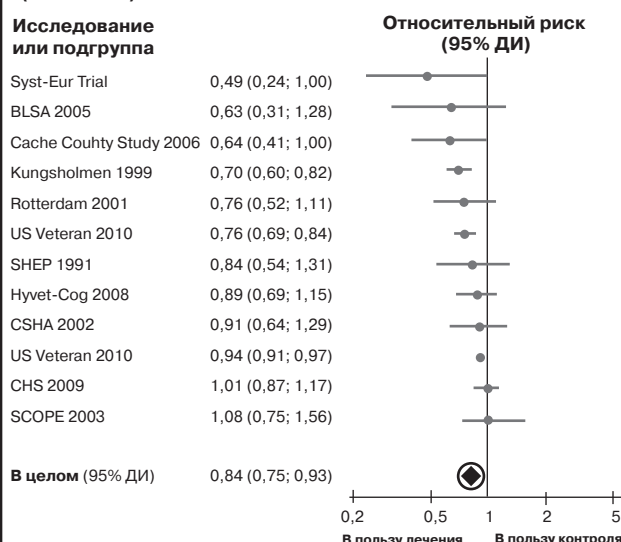
ла обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития КР и деменции в более старшем возрасте [9]. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития КР на 7–16% [9]. При обследовании более 1 тыс. человек старческого возраста (75 лет и старше) установлено, что повышенное диастолическое АД (ДАД) также представляет фактор риска развития КН независимо от пола больных [10]. Во Фремингемском исследовании [11] в течение 12–15 лет наблюдали 1695 пожилых пациентов с АГ (в возрасте от 55 до 88 лет). В результате наблюдения была обнаружена достоверная отрицательная обратная связь между уровнем САД, ДАД, длительностью АГ, с одной стороны, и показателями слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов – с другой [11]. Еще в одном исследовании, где приняли участие почти 6 тыс. больных АГ, выявили статистически значимую отрицательную обратную связь между уровнем САД, ДАД и показателями когнитивных функций независимо от уровня образования, наличия сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний и статуса курения [12].

Следовательно, наличие взаимосвязи между АГ и деменцией (КН) в настоящее время не вызывает сомнений.

В 2013 г. были опубликованы новые европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ, где подчеркивается, что пожилым больным с повышенным АД необходимо проводить тестирование на состояние когнитивных функций [13]. Однако при этом не указывается, какие именно тесты на когнитивные функции должен использовать врач в своей практической деятельности. Действительно, в настоящее время этот вопрос окончательно не решен. Тем не менее все-таки наиболее оптимальными тестами для широкой клинической практики следует считать тест «Мини-Ког» и Монреальскую когнитивную шкалу (мокатест) [14, 15].

Врач-терапевт (врач общей практики) для исследования когнитивных функций может использовать специально разработанный тест «Мини-Ког» (S.Borson, 2000), который является сочетанием тестов на запоминание, воспроизведение и рисование часов: 1) повторить за врачом и запомнить три не связанных между собой слова (например, стул, квадрат, яблоко); 2) нарисовать циферблат со стрелками и поставить время (например, без пятнадцати час); 3) назвать три слова, которые запоминались в начале теста. Тест интерпретируется следующим образом: если пациент

**Рис. 1. Влияние АГТ на риск развития деменции: метаанализ 11 исследований – 4 рандомизированных контролируемых исследования (n=15 427) и 7 обсервационных исследований (n=816 247).**



Levi Marpillat N et al. J Hypertens 2013; 31: 1073–82.



вспомнил все три слова, то грубых КН нет, если не вспомнил ни одного, то КН есть. Если больной вспомнил два или одно слово, то на следующем этапе анализируется рисунок часов. Если рисунок правильный, то грубых КН нет, если неправильный, то КР есть. Чувствительность теста составляет 99%, специфичность – 93%. Тест «Мини-Ког» может использоваться у лиц с нарушениями речи, языковым барьером. Еще одно преимущество теста – незначительная затрата времени: проведение теста «Мини-Ког» занимает лишь 3–4 мин и может использоваться на приеме врача общей практики.

В последние годы в повседневной клинической практике широкое использование нашла Монреальская когнитивная шкала (мокатест), которая содержит упрощенные варианты теста связи цифр и букв, тест латеральных ассоциаций, тест рисования часов, другие тесты на внимание и управляющие функции, а также оценку памяти, ориентировки и др. [15]. Методика достаточно проста, занимает не более 10–15 мин времени и высокочувствительна для обнаружения как сосудистых КН, так и расстройств высших мозговых функций вследствие нейродегенеративного процесса [15].

## АГТ и деменция

В настоящее время лишь АГТ, и то с оговорками, доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции [16]. В 2013 г. был опубликован метаанализ, посвященный влиянию АГТ на риск развития деменции [16]. В данный метаанализ включено 4 рандомизированных двойных слепых исследования (в целом – 816 247 больных) и 7 наблюдательных исследований (в общей сложности в них наблюдали 816 247 пациентов). По данным этого метаанализа, на фоне АГТ отмечено достоверное снижение риска развития деменции (рис. 1) [16].

Однако, оценивая результаты отдельных исследований, прежде всего рандомизированных, вошедших в этот метаанализ, можно видеть, что результаты данных исследований неоднозначны (см. рис. 1). И на этом фоне существенно выделяются в положительную сторону результаты исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) [16, 17].

Исследование Syst-Eur было первым рандомизированным плацебо-контролируемым долгосрочным исследованием эффективности и безопасности применения антагонистов кальция (АК) при АГ [17]. Оно включало 4695 больных с изолированной систолической АГ в возрасте старше 60 лет. Пациенты были рандомизированы в группу лечения нитрендипином (дигидропиридиновый АК длительного действия) 10–40 мг/сут или группу плацебо. Для достижения целевого АД (САД < 150 мм рт. ст.) в обеих группах при необходимости добавляли эналаприл (5–20 мг/сут) или гидрохлоротиазид (12,5–25 мг/сут). В итоге комбинированную терапию получали около 43% пациентов. Через 2 года наблюдения было отмечено достоверное снижение относительного риска фатального и нефатального инсульта (на 42%) и всех сердечно-сосудистых осложнений (на 31%) [17]. Среднее снижение АД составило в группе активного лечения – 23 мм рт. ст. для САД и – 7 мм рт. ст. – для ДАД, в группе плацебо показало – 7 мм рт. ст. и – 2 мм рт. ст., соответственно, для САД и ДАД. При этом в группе активной терапии средняя дозировка нитрендипина была 28±12 мг/сут, а эналаприла – 13±6 мг/сут [17]. Исследование было прекращено досрочно в связи с явными преимуществами терапии АК нитрендипин ± эналаприл.

Одним из аспектов исследования Syst-Eur, вызвавшим наибольший интерес, является возможность предотвратить появление деменции. Продление исследования Syst-

| Таблица 1. Причина деменции        |                    |                          |               |
|------------------------------------|--------------------|--------------------------|---------------|
| Показатель                         | Контрольная группа | Группа активного лечения | Все участники |
| Количество случаев                 |                    |                          |               |
| Все случаи                         | 43                 | 21                       | 64            |
| Болезнь Альцгеймера                | 29                 | 12                       | 41            |
| Смешанная или сосудистая деменция* | 12                 | 7                        | 19            |
| Причина неизвестна                 | 2                  | 2                        | 4             |
| Уровень на 1 тыс. пациенто-лет     |                    |                          |               |
| Все случаи                         | 7,4                | 3,3                      | 5,2           |
| Болезнь Альцгеймера                | 5                  | 1,9                      | 3,4           |
| Смешанная или сосудистая деменция* | 2,1                | 1,1                      | 1,6           |
| Причина неизвестна                 | 0,3                | 0,3                      | 0,3           |

\*Причиной деменции являлись сосудистые нарушения у 4 пациентов контрольной группы и 3 больных, получавших активное лечение.

| Таблица 2. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации препарата Энанорм: средняя разница после 3 мес лечения (по сравнению с исходным уровнем) |                                  |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                               | Среднее снижение САД, мм рт. ст. | Среднее снижение ДАД, мм рт. ст. |
| Испания (n=6354)                                                                                                                                              | -26,5                            | -14,9                            |
| Германия (n=13 946)                                                                                                                                           | -29,5                            | -14,5                            |
| Австрия (n=1262)                                                                                                                                              | -28,9                            | -13,5                            |

De la Sierra A et al. Clin Drug Investig 2009.  
Eber B et al. Journal für Hypertonie 2007; 11 (2): 22–5.  
Trenkwalder P. Perfusion 2004; 7: 394–9.

| Таблица 3. Безопасность применения препарата Энанорм (исследование CENIT) |            |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| Нежелательная реакция                                                     | Частота, % |
| Всего                                                                     | 10,8       |
| Отеки                                                                     | 4,4        |
| Покраснение лица                                                          | 2,5        |
| Головная боль                                                             | 1,8        |
| Кашель                                                                    | 0,8        |
| Другие (головокружение, гипотензия, тахикардия)                           | 4,7        |
| <i>De la Sierra A et al. Clin Drug Investig 2009; 29 (7): 159–69.</i>     |            |

Евг до 8 лет наблюдений показало значительное снижение риска – на 50% (!) новых случаев деменции, определяемой по опроснику MMSE (рис. 2) [18].

На основе этих результатов можно определить, что комбинированная терапия нитрендипином с возможным дополнением эналаприла и/или гидрохлоротиазида 1 тыс. пациентов в течение 5 лет могла бы предотвратить 20 случаев деменции [18].

Общий уровень случаев деменции был зафиксирован на уровне 5,2 случая на 1 тыс. пациенто-лет (табл. 1).

Случаи возникновения деменции в ходе длительного антигипертензивного лечения сократились на 55% (95% доверительный интервал – ДИ 24–73%) по сравнению с контрольной группой (3,3 случая против 7,4 случая на 1 тыс. пациенто-лет);  $p < 0,001$ .

Следовательно, АГТ, основанная на АК дигидропиридинового ряда нитрендипине, сократила количество возникновения случаев деменции на 50%. Также снижается риск развития болезни Альцгеймера. Данные исследования Syst-Eur предполагают, что АГ может повлиять на развитие не только сосудистой, но и дегенеративной деменции [18].

Каковы же возможные механизмы? В процессе старения мозг теряет свою способность регулировать внутриклеточный кальций, что вызывает целый ряд клеточных нарушений и в конце концов приводит к апоптозу клеток [19, 20]. Изменения в кальциевом гомеостазе являются причиной старения головного мозга и развития болезни Альцгеймера [21, 22]. У лиц с дегенеративной деменцией бета-амилоид может стать причиной повышения концентрации интраневрального свободного кальция и вследствие этого может сенсibilизировать мозг к действию нейротоксинов, таких как провоспалительные вещества или прооксиданты [23]. Предположение о возможности влияния нитрендипина на центральную нервную систему также подтверждается тем, что он проходит гематоэнцефалический барьер и снижает распад нейромедиаторных моноаминов, нейротрансмиттеров, дефицит которых особенно выражен при дегенеративной деменции [19, 24, 25]. Нитрендипин хорошо накапливается в отделах головного мозга, наиболее подверженных изменениям при болезни Альцгеймера: кора, таламус и гиппокамп [26]. Значимую роль в реализации нейропротекторного эффекта АК, в частности нитрендипина, играет ингибирование транспорта кальция в нейроны головного мозга, что способствует восстановлению кальциевого гомеостаза, нарушение которого является одним из механизмов старения мозга и патогенеза болезни Альцгеймера (нейротоксичность синильных бляшек частично связана с повышением концентрации ионов кальция) [18].

В последний год в России появилась фиксированная комбинация Энанорм (нитрендипин 20 мг и эналаприл 10 мг), т.е. дозы составных компонентов препарата максимально близки к дозам, использованным в исследовании Syst-Eur (см. выше).

Было проведено три исследования IV фазы, в ходе которых исследовались эффективность и переносимость фиксированной комбинации Энанорм в условиях реальной клинической амбулаторной практики [27–29]. Данные ис-

следования проводились в Испании (n=6354), Германии (n=13 946) и Австрии (n=1262) – в целом, у 21 565 пациентов с АГ. Данные исследования продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации Энапорм (САД снизилось в среднем от 26 до 29 мм рт. ст., а ДАД – на 14–15 мм рт. ст.) и очень хорошую переносимость (в частности, частота кашля составила менее 1%, а отеков – 4%); табл. 2, 3 [27–29].

Таким образом, помимо достижения стойкого целевого уровня АД на фоне применения комбинации нитрендипин ± эналаприл отмечается снижение риска развития деменции на 55%. Данный факт имеет важное значение в связи с увеличением продолжительности жизни населения по всему миру, а деменция (сосудистая и болезнь Альцгеймера) является одной из основных причин инвалидности. Назначение адекватной АГТ способствует профилактике деменции и, следовательно, снижает социальные и экономические потери общества.

#### Литература/References

- Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009. / Zakharov V.V., Lokshina A.B. Kognitivnye narusheniya v obshcheklinicheskoy praktike. M., 2009. [in Russian]
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594–9.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoy praktike. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *System Hypertension*. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
- Henderson AS. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994.
- Amaducci L, Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A.Culebras, J.Matias Cuiu, G.Roman (eds): New concepts in vascular dementia. Barselona: Prous Science Publishers, 1993; p. 1927.
- Захаров В.В. Нарушение памяти в пожилом возрасте: современные возможности профилактики и терапии. Рус. мед. журн. 2012; 8: 422–6. / Zakharov V.V. Narushenie pamyati v pozhilom vozraste: sovremennye vozmozhnosti profilaktiki i terapii. *Rus. med. zhurn.* 2012; 8: 422–6. [in Russian]
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–5.
- 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; 274: 1846–51.
- Sacciatore F, Abete P, Ferrara N et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J Hypertens* 2002; 15: 135–42.
- Elias PK, D'Agostino RB, Elias MF, Wolf PA. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. *Exp Aging Res* 1995; 21: 393–417.
- 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; 58: 1308–15.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of 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; 31 (7): 1281–357.
- Borson S, Scanlan J, Brush M et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1021–7.
- Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum*. 2011; 2: 82–90. / Zakharov V.V. Neiropsichologicheskie testy. Neobhodimost' i vozmozhnost' primeneniya. *Consilium Medicum*. 2011; 2: 82–90. [in Russian]
- Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31 (6): 1073–82.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA et al. for the Syst-Eur Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
- Parneti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease: the way forward. *Drugs* 1997; 53: 752–68.
- Mason RP, Leeds PR, Jacob PF et al. Inhibition of excessive neuronal apoptosis by the calcium antagonist amlodipine and antioxidants in cerebellar granule cells. *J Neurochem* 1999; 72: 1448–56.
- Zipfel GJ, Lee JM, Choi DW. Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N Engl J Med* 1999; 341: 1543–4.
- Thibault O, Porter NM, Chen KC. Calcium Dysregulation in neuronal aging and Alzheimer's disease: history and new directions. *Cell Calcium* 1998; 25: 417–33.
- Poscale A, Etchoberrigaray R. Calcium alterations in Alzheimer's disease: pathophysiology, models and therapeutic opportunities. *Pharmacol Res* 1999; 39: 81–8.
- Hong YL. The relationship between calcium antagonist-induced hypotension and central monoaminergic system in spontaneously hypertensive rats. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987; 11: 589–97.
- Murzenok PP, Huang BS, Leenen FHH. Sympathoinhibition by central and peripheral infusion of nifedipine in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 631–6.
- Gould RJ, Murphy KMM, Snyder SH. Autoradiographic localization of calcium channel antagonist receptors in rats brain with [<sup>3</sup>H] nitrendipine. *Brain Res* 1985; 330: 217–33.
- De la Sierra A, Roca-Cusachs A, Redón J et al. Effectiveness and tolerability of fixed-dose combination enalapril plus nitrendipine in hypertensive patients: results of the 3-month observational, post-marketing, multicentre, prospective CENIT study. *Clin Drug Investig* 2009.
- Eber B, Weber T, Artmann A et al. Fixkombination Enalapril/Nitrendipin in der täglichen Praxis – Effektivität und Verträglichkeit bei 1.262 österreichischen Hypertonikern. *Journal für Hypertonie* 2007; 11 (2): 22–5.
- Trenkwalder P. The Efficacy and Tolerability of an Antihypertensive Fixed Combination of Enalapril and Nitrendipine. *Perfusion* 2004; 7: 394–9.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и профболезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Дудаев Виктор Алексеевич** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Галеева Нина Юрьевна** – врач приемного отделения ГБУЗ ГКБ №70