

# Профилактика инсульта, когнитивных нарушений и деменции у пациентов с артериальной гипертензией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи

Д.И.Трухан<sup>✉1</sup>, Е.Л.Давыдов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>✉</sup>dmitry\_trukhan@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы профилактики инсульта и когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Приведены данные исследования Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe), наглядно демонстрирующие эффективность дигидропиридинового антагониста кальция нитрендипина в снижении риска развития инсульта, когнитивных нарушений и деменции у пациентов с артериальной гипертензией. Появление на российском фармацевтическом рынке препарата нитрендипина – Нитремед – дает возможность оптимизировать профилактику цереброваскулярной патологии и когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** первичная медико-санитарная помощь, артериальная гипертензия, инсульт, легкие и умеренные когнитивные нарушения, деменция, профилактика, нитрендипин, Нитремед.

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Профилактика инсульта, когнитивных нарушений и деменции у пациентов с артериальной гипертензией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 50–55.

## Review

### Prevention of stroke, cognitive impairment and dementia in patients with hypertension during the provision of primary health care

D.I.Trukhan<sup>✉1</sup>, E.L.Davydov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, 12;

<sup>2</sup>V.F.Voino-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1

<sup>✉</sup>dmitry\_trukhan@mail.ru

#### Abstract

The article deals with questions of prevention of stroke and cognitive impairment in hypertensive patients at the stage of primary health care. The data of the study Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe) clearly demonstrate the effectiveness of the dihydropyridine calcium antagonist nitrendipine in reducing the risk of stroke, cognitive impairment and dementia in patients with hypertension. The emergence of the Russian pharmaceutical market, the drug nitrendipine – Nitremed – makes it possible to optimize the prevention of cerebrovascular disease and cognitive impairment in hypertensive patients.

**Key words:** primary health care, hypertension, stroke, lung and mild cognitive impairment, dementia, prevention, nitrendipine, Nitremed.

**For citation:** Trukhan D.I., Davydov E.L. Prevention of stroke, cognitive impairment and dementia in patients with hypertension during the provision of primary health care. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 50–55.

Мозговой инсульт (МИ) – клинический синдром с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч (или приводит к смерти в более ранний срок) и не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой [1].

Ежегодно в мире МИ переносят около 6 млн человек, а в России – более 450 тыс., т.е. каждые 1,5 мин у кого-то из россиян развивается это заболевание. Последние десятилетия формируется тревожная тенденция «омоложения» инсульта. Так в периоды между 1995–1999 и 2010–2014 гг. американские исследователи отмечают наибольший рост частоты инсульта (в 2 раза и более) в возрастных группах 35–39 и 40–44 лет по сравнению с другими возрастными группами [2].

Инсульт входит в первую тройку основных причин смертности населения (после ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний) и приводит к инвалидизации у значительной части пациентов [3]. Существен-

ный вклад в инвалидизацию пациентов после инсульта вносят когнитивные нарушения (КН), которым в последние годы уделяют все больше внимания.

Когнитивные функции (лат. *cognitio* – познание) – высшие мозговые функции: память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности. С помощью когнитивных функций осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним: восприятие, обработка и анализ информации; ее запоминание и хранение; обмен информацией, построение и осуществление программы действий. Соответственно, под КН понимается снижение памяти, умственной работоспособности и других когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем (индивидуальной нормой) [4].

Проблемы когнитивных расстройств изначально рассматривались в рамках понятий «слабоумие» и «деменция», представляющих наиболее выраженные, тяжелые КН, сопровождающиеся дезадаптацией в повседневной

Таблица 1. Антигипертензивная терапия в профилактике инсульта

Препарат	Исследование	Снижение риска развития инсульта, %
Нифедипин ГИТС	ACTION [28]	22
Нитрендипин	SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) [29, 30]	42
Лозартан	LIFE [31]	25
Кандесартан	SCOPE [32]	28
Индапамид	PATS [33]	29
Индапамид/периндоприл	PROGRESS [34]	43
Амлодипин/периндоприл	ASCOT [35]	23

жизни. В американской классификации психических расстройств (DSM-V, 2013) в качестве эквивалента термина «деменция» используется термин «большое нейрокогнитивное расстройство». Однако возможные вмешательства на этой стадии когнитивных расстройств практически неэффективны, поэтому в настоящее время наряду с тяжелыми нарушениями выделяются предшествующие им – легкие и умеренные КН [5].

При легких КН пациенты осознают снижение когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем и выражают беспокойство по этому поводу, однако показатели диагностических психометрических шкал остаются в пределах среднестатистической возрастной нормы или отклоняются незначительно. Легкие КН не вызывают затруднений в повседневной жизни, даже в наиболее сложных ее формах; не обращают на себя внимания окружающих и находят свое отражение лишь в ощущениях пациента и его возможных жалобах [5, 6].

Распространенность умеренных КН среди пожилых лиц составляет 12–17% [5, 7, 8]. Данные нарушения представляют собой моно- или полифункциональные когнитивные расстройства, выходящие за рамки возрастной нормы, но не ограничивающие самостоятельности и независимости пациента и не приводящие к дезадаптации в повседневной жизни. Умеренные КН не только отражаются в жалобах пациента, но уже обращают на себя внимание окружающих и могут препятствовать наиболее сложным формам интеллектуальной активности [5, 6, 9].

КН часто выявляются у пациентов после инсульта [10, 11]. Так, риск развития умеренных КН имеется у 1/3–2/3 пациентов после инсульта [12–18], а риск развития деменции может достигать 40% [19–24].

В основе постинсультных КН нередко лежит нейродегенеративный процесс, чаще всего – болезнь Альцгеймера (БА). БА является генетически детерминированным прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, в основе которого лежит гибель нейронов больших полушарий

головного мозга, проявляющаяся снижением памяти и других когнитивных функций. В патогенезе болезни важное место занимает образование патологического нерастворимого амилоидного белка  $\alpha\beta 42$ , который откладывается в веществе головного мозга и формирует сенильные бляшки. В дальнейшем подобный амилоид

доз способствует образованию нейрофибриллярных сплетений, вызывая гибель нейронов [25, 26].

Инсульт может способствовать манифестации клинически бессимптомной БА, усугубить имевшийся до инсульта когнитивный дефект либо просто проявить уже существовавшие до инсульта КН.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского общества артериальной гипертензии 2013 г. для профилактики МИ рекомендуют использовать любую из современных групп антигипертензивных препаратов [27], однако анализ результатов целого ряда исследований (табл. 1) свидетельствует, что наибольшее снижение риска развития МИ отмечается при монотерапии нитрендипином или комбинированной терапии (индапамид + периндоприл).

Исследование SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, проведенное с участием 4695 пациентов старше 60 лет с изолированной систолической артериальной гипертензией (АГ). Пациенты были рандомизированы на получение плацебо или активной терапии, основанной на приеме нитрендипина (с возможным добавлением для коррекции уровня артериального давления – АД эналаприла или гидрохлоротиазида). Средний период последующего наблюдения составил 2 года, а основной конечной точкой был инсульт (фатальный и нефатальный).

Дополнительными конечными точками являлись фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события (ССС). Первые результаты исследования (1997 г.) [29] и последующие данные (включительно до 2002 г.) [30] продемонстрировали клиническую эффективность приема нитрендипина в значительном снижении риска возникновения инсульта (42%) и развития фатальных и нефатальных СССР (31%) – инсульт + СССР.

При ретроспективном анализе было выявлено, что наибольшее положительное влияние на прогноз использование нитрендипина оказывало у пациентов с сахарным диабетом (СД): снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 70% ( $p=0,001$ ), инсульта – на 69% ( $p=0,02$ ), а всех СССР – на 62% ( $p=0,002$ ) [36].

Исследование Syst-China (Systolic Hypertension in China) было спланировано аналогично исследованию Syst-Eur и проведено на популяции больных систолической АГ в Китае. Два года лечения нитрендипином привели к достоверному снижению инсульта на 38%, смертности от инсульта – на 58%, сердечно-сосудистой смертности – на 39% и общей смертности – на 39% по сравнению с группой плацебо [37].

Таким образом, нитрендипин на сегодняшний день является единственным блокатором медленных кальциевых каналов, обладающим доказанным церебропротективным действием. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association, 2011) нитрендипин является препаратом первого выбора для профилактики вторичных инсультов [38].

Медико-социальное значение КН наряду с высокой распространенностью определяется их последствиями: снижением работоспособности пациентов и ограничением общественных трудовых ресурсов; снижением бытовой и социальной адаптации пожилых пациентов; меньшей эффективностью профилактических и лечебных мероприятий сопутствующих заболеваний и заболеваний, способствующих развитию КН; снижением качества и продолжительности жизни; значимыми материальными затратами для пациента, его семьи и общества в целом.

КН, таким образом, представляют собой мультидисциплинарную проблему, в решение которой вовлечены не только неврологи и психиатры, но и терапевты, кардиологи, гериатры и другие специалисты. На сегодняшний день основой системы оказания медицинской помощи является первичная медико-санитарная помощь (ПМСП). Взрослому населению ПМСП оказывается врачами первого контакта: терапевтами, участковыми терапевтами и врачами общей практики (семейными врачами). Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачами-специалистами.

Таблица 2. Факторы риска развития когнитивных расстройств	
<b>Немодифицируемые</b>	
Возраст: пожилой	
Пол: женский	
Семейный анамнез: наличие КН у родственников	
Генетическая предрасположенность: ген, кодирующий белок – предшественник амилоида, пресенилин-1, пресенилин-2, аполипопротеин Е4	
Генетическая предрасположенность: ген, кодирующий белок – предшественник амилоида, пресенилин-1, пресенилин-2, аполипопротеин Е4	
Анамнез жизни: черепно-мозговая травма, инсульт и транзиторные ишемические атаки, аортокоронарное шунтирование, депрессия в молодом/среднем возрасте	
<b>Модифицируемые</b>	
АГ	
Печеночная, почечная или сердечно-легочная недостаточность	
Гипер- и дислипидемия	
СД, частые гипогликемии	
Ожирение	
Гипотиреоз	
Дефицит витамина В <sub>1</sub> , В <sub>12</sub> или фолиевой кислоты	
Анемия	
Хронический стресс	
Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением алкоголя или наркоманией	
Прием лекарственных препаратов*	
Гипергомоцистеинемия	
Долгосрочные воздействия загрязнения воздуха и шума	
Гиподинамия	
Низкий уровень образования	
*К лекарственным препаратам, ухудшающим когнитивные функции, относятся: холинолитики, седативные и снотворные средства (бензодиазепины, барбитураты), психотропные препараты, антиконвульсанты, сердечно-сосудистые препараты (сердечные гликозиды, клонидин, неселективные β-адреноблокаторы), глюкокортикостероиды и противоопухолевые препараты.	

В этой связи именно врач первого контакта становится основной фигурой в выявлении у пациента КН. Ранняя диагностика КН предполагает наличие у врача первого контакта настороженности в отношении этого вида неврологических расстройств, особенно при работе с пациентами с факторами риска нарушений высших мозговых функций [39]. Наряду с наличием общепринятых факторов риска в настоящее время продолжается активное изучение влияния и других факторов [40–47]. Основные факторы риска представлены в табл. 2.

Нарушение когнитивных функций тесно связано с возрастом больных и ассоциируется не только с инсультом, но и с другими заболеваниями и состояниями. Часто нарушения когнитивных функций встречаются при черепно-мозговой травме [48], депрессии [49], СД [50], АГ, хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваниях [51–53].

В связи с этим первоочередной задачей врача первого контакта являются рекомендации, направленные на устранение факторов риска развития КН, и соответствующая лекарственная терапия имеющихся у пациента заболеваний и состояний: АГ, дислипидемии, СД, анемии и др.

Нормализация АД – одно из наиболее эффективных направлений профилактики не только инсульта, но и развития и прогрессирования когнитивных расстройств, как у пациентов после инсульта, так и у пациентов с АГ на этапе оказания ПМСП. Риск развития когнитивных расстройств значительно снижается у пациентов с АГ, получающих регулярную антигипертензивную терапию и адекватно контролирующую АД.

В исследованиях PROGRESS (комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 2,5 мг) [34] и SYST-EUR [29, 30, 54] был продемонстрирован выраженный профилактический эффект антигипертензивной терапии в отношении развития когнитивных расстройств.

Особенно наглядно это было показано в исследовании SYST-EUR, где применение нитрендипина у пациентов основной группы в сравнении с терапией пациентов контрольной группы сократило риск возникновения у них деменции на 55% (с 7,4 до 3,3 случая на 1 тыс. пациентов, 43 случая против 21 случая;  $p < 0,001$ ). После коррективы по параметрам пола, возраста, образования и исходного АД относительный коэффициент опасности, связанный с использованием нитрендипина, составил 0,38 (95% доверительный интервал – ДИ 0,23–0,64;  $p < 0,001$ ). Лечение 1 тыс. пациентов в течение 5 лет может предотвратить 20 случаев деменции (95% ДИ 7–33). Таким образом, длительное наблюдение за пациентами, участвующими в исследовании Syst-Eur, подтверждает, что антигипертензивная терапия блокатором кальциевых каналов дигидропиридинового ряда нитрендипином защищает пациентов пожилого возраста, страдающих изолированной систолической АГ, от возникновения деменции [30].

Данные исследования Syst-Eur позволяют предполагать, что антигипертензивная терапия с использованием нитрендипина может повлиять на развитие не только сосудистой, но и дегенеративной деменции [30]. Известно, что в процессе старения мозг теряет свою способность регулировать внутриклеточный кальций, что вызывает целый ряд клеточных нарушений и в конце концов приводит к апоптозу клеток [55, 56]. И, соответственно, развитие изменений в кальциевом гомеостазе может быть причиной старения головного мозга и развития БА [57, 58].

У пациентов с дегенеративной деменцией  $\beta$ -амилоид может стать непосредственной причиной повышения концентрации интраневрального свободного кальция и в конечном итоге сенсibilизировать мозг к действию нейротоксинов, таких как провоспалительные вещества или прооксиданты [59, 60]. 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 [55, 61–64]. Нитрендипин хорошо накапливается в отделах головного мозга, наиболее подверженных изменениям при БА: кора, таламус и гиппокамп [65].

Необходимо отметить, что нейропротективный эффект нитрендипина нельзя экстраполировать на всю группу дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов. В экспериментальном исследовании было показано, что только нитрендипин и нилвадипин, представляющие собой небольшие молекулы, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и способствуют снижению уровня  $\beta$ -амилоида. Другие дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин и нифедипин) в эксперименте не оказывали влияния на уровень  $\beta$ -амилоида или даже повышали его [66].

Существенную роль в реализации нейропротективного эффекта нитрендипина играет ингибция транспорта кальция в нейроны головного мозга, что способствует вос-

становлению кальциевого гомеостаза, нарушение которого является одним из механизмов старения мозга и патогенеза БА (нейротоксичность синильных бляшек частично связана с повышением концентрации ионов кальция) [30, 67].

В целом ряде обзоров и метаанализов, рассматривающих взаимосвязь КН и антигипертензивной терапии (и в частности блокаторов медленных кальциевых каналов), именно нитрендипин рассматривается в качестве препарата выбора для профилактики КН и деменции у пациентов с АГ [68–74]. Нитрендипин предупреждает возникновение и прогрессирование цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств, особенно при раннем включении его в схему лечения.

Длительное время в Российской Федерации препараты нитрендипина отсутствовали. Несколько лет назад на фармацевтическом рынке появилась фиксированная комбинация «нитрендипин 20 мг + эналаприл 10 мг», которая основана на результатах исследования Syst-Eur [75–77]. Однако в этом исследовании у пациентов с изолированной систолической АГ базовый препарат нитрендипин применялся в широком диапазоне доз 10–40 мг, а при необходимости для достижения целевого уровня АД комбинировался с эналаприлом 5–20 мг и/или гидрохлоротиазидом 12,5–25 мг [29, 30, 54]. В инструкции по применению данной фиксированной комбинации указан режим дозирования – не более 1 таблетки в сутки. Соответственно, у части больных применение только данной фиксированной комбинации не позволит достичь целевого уровня АД и потребует дополнительной терапии [78, 79].

В 2016 г. на российском фармацевтическом рынке появился препарат нитрендипина – Нитремед (PRO.MED.CS Praha a. s., Чешская Республика). Препарат Нитремед выпускается в таблетках 10 и 20 мг, режим дозирования устанавливается индивидуально. Суточная доза составляет 10–40 мг в 1–2 приема.

Все препараты компании PRO.MED.CS Praha a. s. производятся с соблюдением строгих правил и требований, предъявляемых к производству лекарственных средств и в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practice), а также имеют сертификаты соответствия Европейской фармакопее.

Наличие препарата нитрендипина – Нитремед дает возможность оптимизировать профилактику цереброваскулярной патологии и КН у больных АГ. Перспективным представляется в этом плане комбинированная терапия Нитремедом с другим препаратом компании PRO.MED.CS Praha a. s. – капсулированной формой индапамида 2,5 мг (Индап®).

#### Литература/References

- Warlow C, Sudlow C, Dennis M et al. Stroke. Lancet 2003; 362 (9391): 1211–24.
- Swerdel JN, Rhoads GG, Cheng JQ et al. Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 29) Study Group. Ischemic Stroke Rate Increases in Young Adults: Evidence for a Generational Effect? J Am Heart Assoc 2016; 5 (12).
- Heart Disease and Stroke Statistics–2017 Update: A Report From the American Heart Association. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2017/01/25/CIR.0000000000000485>
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. М., 2005. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Kognitivnye rasstroistva v pozhilom i starchyom vozraste: Metodicheskoe posobie dlia vrachei. M., 2005. [in Russian]
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журн. 2006; 11 (Прил. 1): 4–12. / Iakhno N.N. Kognitivnye rasstroistva v neurologicheskoi klinike. Nevrologicheskii zhurn. 2006; 11 (Pril. 1): 4–12. [in Russian]
- Захаров В.В. Принципы ведения пациентов с когнитивными нарушениями без деменции. Рус. мед. журн. 2008; 12: 1645–9. / Zakharov V.V. Printsipy vedeniya patientsov s kognitivnymi narusheniyami bez dementsii. Rus. med. zhurn. 2008; 12: 1645–9. [in Russian]
- DiCarlo A, Baldereschi M, Amaducci L et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. J Am Ger Soc 2000; 48: 775–82.

8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Мед., 2003. / Zakharov V.V., Iakho N.N. Narusheniia pamiatii. M.: GEOTAR-Med., 2003. [in Russian]
9. Apostolo J, Holland C, O'Connell MD et al. Mild cognitive decline. A position statement of the Cognitive Decline Group of the European Innovation Partnership for Active and Healthy Ageing (EIPAHА). *Maturitas* 2016; 83: 83–93.
10. Graham JE, Rockwood K, Beattie EL et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349: 1793–6.
11. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Эффективная фармакотерапия. 2014; 1: 14–21. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniia pri tserebrovaskuliarnykh zabolevaniiax. Effektivnaia farmakoterapiia. 2014; 1: 14–21. [in Russian]
12. Srikanth VK, Thrift AG, Saling MM et al. Increased risk of cognitive impairment 3 months after mild to moderate first-ever stroke: a Community-Based Prospective Study of Nonaphasic English-Speaking Survivors. *Stroke* 2003; 34 (5): 1136–43. Epub 2003 Apr 17.
13. Rasquin SM, Verhey FR, van Oostenbrugge RJ et al. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (11): 1562–7.
14. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21 (5–6): 275–83. Epub 2006 Feb 10.
15. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32(6):401–7. DOI: 10.1159/000335361. Epub 2012 Feb 3.
16. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 3 (2): 8–16. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Insult i kognitivnye narusheniia. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2011; 3 (2): 8–16. [in Russian]
17. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. / Parfenov VA, Khasanova DR. Ishemicheskii insult. M.: MIA, 2012. [in Russian]
18. Lisabeth LD, Sanchez BN, Baek J et al. Neurological, functional, and cognitive stroke outcomes in Mexican Americans. *Stroke* 2014; 45 (4): 1096–101.
19. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2004; 35 (6): 1264–8. Epub 2004 Apr 29.
20. Srikanth VK, Anderson JF, Donnan GA et al. Progressive dementia after first-ever stroke: a community-based follow-up study. *Neurology* 2004; 63 (5): 785–2.
21. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8 (11): 1006–18.
22. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Особенности ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Атмосфера. Нервные болезни. 2011; 3: 14–20. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Osobennosti vedeniia patsientov s postinsul'tnymi kognitivnymi narusheniami. Atmosfera. Nervnye bolezni. 2011; 3: 14–20. [in Russian]
23. Вахнина Н.В. Профилактика и лечение постинсультных когнитивных нарушений. Эффективная фармакотерапия. 2014; 42 (4): 32–9. / Vakhnina N.V. Profilaktika i lechenie postinsul'tnykh kognitivnykh narushenii. Effektivnaia farmakoterapiia. 2014; 42 (4): 32–9. [in Russian]
24. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тараповская А.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта. Мед. совет. 2015; 10: 14–21. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O., Tarapovskaia A.A. Diagnostika i lechenie kognitivnykh narushenii posle insulta. Med. sovet. 2015; 10: 14–21. [in Russian]
25. Преображенская И.С., Науменко А.А. Патогенез, диагностика и терапия болезни Альцгеймера. Мед. совет. 2015; 5: 46–54. / Preobrazhenskaia I.S., Naumenko A.A. Patogenez, diagnostika i terapiia bolezni Al'tsgeimera. Med. sovet. 2015; 5: 46–54. [in Russian]
26. Котов А.С., Елисеев Ю.В., Семенова Е.И. Болезнь Альцгеймера: от теории к практике. Мед. совет. 2015; 18: 41–4. / Kotov A.S., Eliseev Iu.V., Semenova E.I. Bolezni Al'tsgeimera: ot teorii k praktike. Med. sovet. 2015; 18: 41–4. [in Russian]
27. Рекомендации Европейского Общества по АГ. 2013 год. URL: <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society>. / Rekomendatsii Evropeiskogo Obshchestva po AG. 2013 god. URL: <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society>. [in Russian]
28. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. On behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57.
29. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64.
30. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
31. Dahlot B, Devereux RD, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
32. 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 randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
33. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: preliminary results. *Clin Med J* 1995; 108: 710–7.
34. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
35. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
36. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension: Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–84.
37. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000; 160 (2): 211–20.
38. Buflalino VJ, Masoudi FA, Stranne SK et al. The American Heart Association's recommendations for expanding the applications of existing and future clinical registries: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (19): 2167–79.
39. Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Легкие и умеренные когнитивные нарушения: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 74–80. / Trukhan D.I., Mazurov A.L. Mild to moderate cognitive impairment: current issues of diagnosis and treatment in primary health care. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 74–80. [in Russian]
40. Захаров В.В. Диагностика и лечение когнитивных нарушений. *Consilium Medicum*. Неврология и Ревматология. (Прил.). 2014; 1: 21–7. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Diagnosis and treatment of cognitive impairments. *Neurology and Rheumatology. Consilium Medicum (Suppl.)*. 2014; 1: 21–7. [in Russian]
41. Dlugaj M, Winkler A, Weimar C et al. Anemia and Mild Cognitive Impairment in the German General Population. *J Alzheimers Dis* 2015; 49 (4): 1031–42.
42. Papachristou E, Ramsay SE, Papacosta O et al. The Test Your Memory cognitive screening tool: sociodemographic and cardiometabolic risk correlates in a population-based study of older British men. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015 Oct 21.
43. Knopman DS, Beiser A, Machulda MM et al. Spectrum of cognition short of dementia: Framingham Heart Study and Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2015; 85 (19): 1712–21.
44. Leher P, Villaseca P, Hogervorst E et al. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric* 2015; 18 (5): 678–89.
45. Booker A, Jacob LE, Rapp M et al. Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. *Int Psychogeriatr* 2016 Jan 8; 1–7.
46. van Rooij FG, Kessels RP, Richard E et al. Cognitive Impairment in Transient Ischemic Attack Patients: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42 (1–2): 1–9.
47. Tzivian L, Dlugaj M, Winkler A et al. Long-Term Air Pollution and Traffic Noise Exposures and Mild Cognitive Impairment in Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Environ Health Perspect* 2016 Feb 5.
48. Захаров В.В., Дроздова Е.А. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 4: 88–93. / Zakharov V.V., Drozdova E.A. Kognitivnye narusheniia u bol'nykh s cherepno-mozgovoi travmou. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2013; 4: 88–93. [in Russian]
49. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при депрессии. Эффективная фармакотерапия. 2015; 1: 18–26. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniia pri depressii. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 1: 18–26. [in Russian]
50. Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия. Современное состояние проблемы. *Доктор.Ру*. 2013; 7–2: 29–35. / Strokov I.A., Zakharov V.V., Strokov K.I. Diabeticheskaia entshefalopatiia. Sovremennoe sostoianie problemy. *Doktor.Ru*. 2013; 7–2: 29–35. [in Russian]
51. Куимов А.Д., Голубкова М.Е. Коррекция когнитивных нарушений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неврология и Ревматология (Прил. к *Consilium Medicum*). 2012; 2: 49–51. / Kuimov A.D., Golubkova M.E. Korrektsiia kognitivnykh narushenii u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. *Neurology and Rheumatology (Suppl. to the Consilium Medicum)*. 2012; 2: 49–51. [in Russian]
52. Чухлова М.Л. Неврологические осложнения сердечно-сосудистых заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2012; 8: 51–53. / Chukhlova M.L. Nevrologicheskie oslozheniia serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2012; 8: 51–53.

- heskie oslozhneniia serdechno-sosudistykh zabolevani. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 8: 51–3. [in Russian]
53. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Остроумова О.Д. Коррекция когнитивных нарушений у пациента с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью: как сделать правильный выбор. Эффективная фармакотерапия. 2014; 12: 12–8. /Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Ostroumova O.D. Korrektsiia kognitivnykh narushenii u patsienta s arterial'noi gipertenziei i serdechnoi nedostatochnost'iu: kak sdelat' pravil'nyi vybor. Efektivnaia farmakoterapiia. 2014; 12: 12–8. [in Russian]
  54. Forette F, Seux ML, Staessen JA. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.
  55. Parneti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease: the way forward. *Drugs* 1997; 53: 752–68.
  56. 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.
  57. 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.
  58. Zipfel GJ, Lee JM, Choi DW. Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N Engl J Med* 1999; 341: 1543–4.
  59. Poscale A, Etchoberrigaray R. Calcium alterations in Alzheimer's disease: pathophysiology, models and therapeutic opportunities. *Pharmacol Res* 1999; 39: 81–8.
  60. Lublin AL, Gandy S. Amyloid-beta oligomers: possible roles as key neurotoxins in Alzheimer's Disease. *Mt Sinai J Med* 2010; 77: 43–9.
  61. 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.
  62. Murzenok PP, Huang BS, Leenen FHH. Sympathoinhibition by central and periferal infusion of nifedipine in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 631–6.
  63. Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 103–13.
  64. Deane R, Bell RD, Sagare A, Zlokovic BV. Clearance of amyloid-beta peptide across the blood-brain barrier: implication for therapies in Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; 8: 16–30.
  65. Gould RJ, Murphy KMM, Snyder SH. Autoradiographic localization of calcium channel antagonist receptors in rats brain with [<sup>3</sup>H] nifedipine. *Brain Res* 1985; 330: 217–33.
  66. Paris D, Bachmeier C, Patel N et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower A $\beta$  accumulation by targeting both the production and the clearance of A $\beta$  across the blood-brain barrier. *Mol Med* 2011; 17 (3–4): 149–62.
  67. Hanon O, Forette F. Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS. *J Neurol Sci* 2004; 226: 71–4.
  68. Yasar S, Corrada M, Brookmeyer R, Kawas C. Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 157–63.
  69. Duron E, Hanon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 903–14.
  70. Spinar J, Vitovec J. All antagonists in the treatment of hypertension and prevention of CVA. *Vnitr Lek* 2013; 59 (1): 71–8.
  71. Coca A. Hypertension and vascular dementia in the elderly: the potential role of anti-hypertensive agents. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (9): 1045–54.
  72. Godfraind T. Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19 (6): 501–15.
  73. Peters J, Booth A, Peters R. Potential for specific dihydropyridine calcium channel blockers to have a positive impact on cognitive function in humans: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6 (4): 160–9.
  74. Остроумова О.Д. Профилактика инсульта и деменции у больных высокого риска. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 73–6. / Ostroumova O.D. Prevention of stroke and dementia in high-risk patients. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 73–6. [in Russian]
  75. Чурсина Т.Я., Михалев К.А. «Фармакологический лабиринт», или Поиски оптимальной комбинации. Артериальная гипертензия. 2012; 5: 32–8. / Chursina T.Ia., Mikhalev K.A. «Farmakologicheskii labirint», ili Poiski optimal'noi kombinatsii. Arterial'naia gipertenziia. 2012; 5: 32–8. [in Russian]
  76. Корж А.Н., Говбах И.А. Рациональная комбинированная терапия артериальной гипертензии: оптимизация профилактики цереброваскулярных нарушений. Артериальная гипертензия. 2013; 5: 9–15. / Korzh A.N., Govbakh I.A. Ratsional'naia kombinirovannaia terapiia arterial'noi gipertenzii: optimizatsiia profilaktiki tserebrovaskuliarnykh narushenii. Arterial'naia gipertenziia. 2013; 5: 9–15. [in Russian]
  77. Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю. Новые горизонты фиксированной антигипертензивной терапии. Крымский терапевтический журн. 2015; 17 (2): 41–8. / Kriuchkova O.N., Itskova E.A., Lutai Yu.A., Turna E.Yu. Novye gorizonty fiksirovannoi antigipertenzivnoi terapii. Krymskii terapevticheskii zhurn. 2015; 17 (2): 41–8. [in Russian]
  78. Энанорм (Enanorm). Инструкция по применению, противопоказания, состав и цена. URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_49497.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49497.htm) / Enanorm (Enanorm). Instruktسيا po primeneniui, protivopokazaniia, sostav i tsena. URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_49497.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49497.htm) [in Russian]
  79. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Актуальные аспекты рациональной фармакотерапии в кардиологии. Плюсы и минусы фиксированных и произвольных комбинаций антигипертензивных препаратов. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 25–31. / Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. Actual aspects of rational pharmacotherapy in cardiology. Pros and cons fixed and arbitrary combinations of antihypertensive drugs. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 25–31. [in Russian]
  80. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Лечение артериальной гипертензии проблемы реальной клинической практики. Справочник поликлинического врача. 2016; 3: 4–8. / Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. Lechenie arterial'noi gipertenzii problemy real'noi klinicheskoi praktiki. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2016; 3: 4–8. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

Давыдов Евгений Леонардович – д-р мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail: [devgenii@bk.ru](mailto:devgenii@bk.ru)