

Артериальная гипертензия и деменция: потенциал антагониста кальция нитрендипина

Ю.В.Котовская^{✉1,2}, В.С.Остапенко², О.Н.Ткачева²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²«Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова». 129226, Россия, Москва, ул. Леонова, д. 16а

[✉]kotovskaya@bk.ru

Проблема деменции имеет очень важное медицинское, социальное и экономическое значение ввиду старения популяции. В представленном обзоре отражено место артериальной гипертензии как фактора риска деменции и методы выявления деменции в реальной клинической практике. Анализируется неоднозначная взаимосвязь уровня артериального давления с развитием и прогрессированием различных типов деменции. Приведены данные об эффективности современной антигипертензивной терапии для профилактики деменции с фокусом на потенциале антагониста кальция нитрендипина, показавшего свой церебропротективный потенциал в ряде экспериментальных исследований и крупномасштабном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Syst-Eur.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, деменция, антигипертензивная терапия, нитрендипин.

Для цитирования: Котовская Ю.В., Остапенко В.С., Ткачева О.Н. Артериальная гипертензия и деменция: потенциал антагониста кальция нитрендипина. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 8–13.

Review

Arterial hypertension and dementia: the potential of calcium antagonist nitrendipine

Yu.V.Kotovskaya^{✉1,2}, V.S.Ostapenko², O.N.Tkacheva²

¹People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 129226, Russian Federation, Moscow, ul. Leonova, d. 16a

[✉]kotovskaya@bk.ru

Abstract

The problem of dementia has a very important medical, social and economic importance in terms of the ageing of population. This review deals with the place of arterial hypertension as a risk factor for dementia and detection methods for dementia in the real clinical practice. The authors have analyzed the questionable association between blood pressure level and the development and progression of various types of dementia. The article showed the information about the efficacy of modern antihypertensive therapy for prevention of dementia with a focus on the potential of nitrendipine (calcium antagonist), which had showed the cerebroprotective potential in a number of investigational studies and large scale randomized placebo-controlled trial Syst-Eur.

Key words: arterial hypertension, dementia, antihypertensive therapy, nitrendipine.

For citation: Kotovskaya Yu.V., Ostapenko V.S., Tkacheva O.N. Arterial hypertension and dementia: the potential of calcium antagonist nitrendipine. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 8–13.

Медицинское, социальное и экономическое значение проблемы деменции определяется прежде всего ее масштабом. Современные мировые демографические тенденции – старение населения и рост продолжительности жизни – сопровождаются ростом частоты когнитивных нарушений и деменции. В 2000 г. число пациентов с деменцией в мире составляло приблизительно 25 млн человек, или 6,1% от популяции людей старше 65 лет и 0,5% всего населения. К 2030 г. прогнозируется рост числа пожилых людей с деменцией до 63 млн человек, а к 2050 г. – до 114 млн [1].

Деменция: определение, типы, методы выявления

Деменция – нарушение функции памяти и других функций высшей нервной деятельности различной этиологии. Снижение когнитивных функций частично считается проявлением естественного старения головного мозга. Проявления снижения когнитивных функций могут иметь разную выраженность – от физиологического снижения когнитивных функций, связанного со старением, незначительных когнитивных нарушений (снижения когнитивных функций больше ожидаемого в данном возрасте и при данном уровне образования, но без нарушения жизненной активности) до деменции как состояния, значительно нарушающего бытовую и профессиональную деятельность.

Выделяют три типа деменции – нейродегенеративные заболевания, сосудистую деменцию и смешанный тип. Бо-

лезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием, на долю которого приходится до 65% всех случаев деменции [2]. Сосудистая деменция составляет 15–20% среди всех случаев деменции [3], при этом необходимо отметить, «сосудистая деменция» представляет собой скорее концепцию, нежели нозологическую форму, объединяющую разнообразные состояния и механизмы, включая ишемические, ишемические-гипоксические или геморрагические повреждения головного мозга вследствие цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний [4].

С целью выявления когнитивных нарушений используется ряд шкал и тестов, многие из которых валидированы на русском языке. Например, тест *Мини-Ког* включает задание на память (запоминание и воспроизведение 3 слов – лимон, ключ, шар), тест рисования часов (пациенту предлагают нарисовать круглые часы со стрелками, указывающими десять минут двенадцатого). Нарушением когнитивных функций считается, если больной не может воспроизвести хотя бы одно из трех слов или допускает существенные ошибки при рисовании часов. Тест *Мини-Ког* может использоваться как для диагностики сосудистых, так и первичных дегенеративных когнитивных нарушений, так как включает пробы на память и лобные функции (тест рисования часов). Основным недостатком теста является низкая чувствительность: будучи очень простым,

Таблица 1. Механизмы, лежащие в основе развития когнитивной дисфункции при АГ	
Механизм	Комментарий
Снижение мозгового кровотока Ослабление цереброваскулярных резервов Дисфункция регуляторных механизмов на фоне старения	Более выражены у пациентов с АГ
Диссоциация между мозговым кровотоком и функциональной активностью участков мозга	Повреждение белого и серого вещества
Изменение регуляции тонуса и реактивности мозговых сосудов	Повышение риска микрососудистого повреждения мозга, нарушений движения, когнитивной функции и настроения [18]
Атрофия серого вещества Снижение целостности белого вещества	Усугубление на фоне АГ
Артериальная ригидность	Ассоциация высокого АД со снижением когнитивных функций и развитием БА [19, 20] Обратная взаимосвязь между скоростью распространения пульсовой волны и когнитивной функцией [21]
РААС	Влияние ангиотензина II на сосудистый и метаболический гомеостаз Роль РААС в старении мозга и развитии деменции [22,23]
Нарушение метаболизма	Снижение скорости метаболизма глюкозы, появление следов амилоида
Генетические факторы	Синергизм действия АГ и аллели ApoE e4 в отношении когнитивной дисфункции [12]
Стресс	Неблагоприятное влияние психологических и социальных факторов [24]

он выявляет лишь достаточно выраженные расстройства когнитивных функций, при этом пациенты с легкими и умеренными когнитивными нарушениями в большинстве случаев справляются с тестом без затруднений, небольшое число больных допускают ошибки в рисовании часов.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Шкала рекомендуется большинством экспертов в области когнитивных нарушений для широкого использования в повседневной клинической практике. Время для проведения теста составляет примерно 10 мин. Максимально возможное количество баллов – 30, нормальным считается 26 и более. Как и тест Мини-Ког, тест MoCA оценивает различные аспекты когнитивной деятельности: память, лобные функции (тест соединения букв и цифр, беглость речи, обобщения и др.), номинативную функцию речи (называние животных), зрительно-пространственный праксис (кубик, часы). Этот тест может применяться для диагностики как сосудистых, так и первичных дегенеративных когнитивных нарушений. Чувствительность теста MoCA значительно выше, чем теста Мини-Ког, она пригодна для выявления не только выраженных, но и умеренных когнитивных нарушений. Оценка результатов теста MoCA не предусматривает градацию по тяжести нарушений в зависимости от количества набранных баллов. В основе оценки тяжести когнитивных нарушений лежит степень функционального ограничения в повседневной жизни. Для оценки когнитивных нарушений могут использоваться и другие нейропсихологические тесты.

Артериальное давление и риск когнитивных нарушений

Взаимосвязь между артериальным давлением (АД) и когнитивной функцией изучается достаточно давно. Направление этой взаимосвязи во многом определяется возрастом. Если у пациентов молодого и среднего возраста когнитивная дисфункция, как правило, ассоциирована с повышением АД, то у пожилых лиц может наблюдаться обратная зависимость: низкое АД приводит к более выраженным когнитивным нарушениям, наиболее значительным у пациентов с длительным анамнезом артериальной гипертензии (АГ) [5–8].

Негативную роль повышенного АД для развития когнитивных нарушений у пациентов среднего возраста подтверждают многочисленные данные поперечных и долго-

срочных исследований. Мнение о том, что повышение АД является предрасполагающим фактором развития деменции и расстройства когнитивных функций, впервые было продемонстрировано в исследовании I.Skoog и соавт.: при 15-летнем наблюдении за пациентами старше 70 лет деменция после 79 лет возникла чаще у больных с исходно высоким уровнем АД (178/101 мм рт. ст. против 164/92 мм рт. ст.) [9]. Во Фремингемском исследовании [10] анализ данных наблюдения 1695 пациентов с АГ в возрасте от 55 до 88 лет в течение 12–15 лет показал наличие достоверной обратной связи между уровнем систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), длительностью АГ и показателями слуховой и зрительной памяти. Есть данные о том, что у лиц среднего возраста с умеренными когнитивными нарушениями повышенное АД ассоциировалось с более быстрым снижением когнитивной функции [11].

Уровень САД является наиболее значимым предиктором когнитивной дисфункции в большинстве исследований. Примерами могут служить результаты исследования Honolulu Heart Program [12], Hoorn Study [13]. В исследовании Honolulu Asia Aging Study [12] в течение почти 30 лет наблюдались около 5 тыс. больных АГ. Повышение САД в среднем возрасте оказалось независимым фактором риска развития когнитивных нарушений у пожилых больных. Повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск умеренных когнитивных нарушений на 7%, тяжелых – 9%.

Данные относительно влияния АД на деменцию у пациентов пожилого и старческого возраста противоречивы: одни исследования подтверждают негативную роль повышенного АД [10], другие не подтверждают наличие каких-либо взаимосвязей [14, 15], а третьи обсуждают U-образную зависимость [16]. Эти противоречия отражают многофакторность развития когнитивных нарушений и их прогрессирования, сложность взаимосвязей между уровнем АД и исходами у пациентов старческого возраста, подчеркивают роль раннего (в среднем и «молодом пожилом» возрасте) контроля АД для профилактики когнитивных нарушений.

Активно изучается взаимосвязь между уровнем АД и риском развития БА. Метаанализ модифицируемых факторов риска, ассоциированных с БА, с включением данных более 5 тыс. пациентов показал важную роль предшествующих состояний, в том числе АГ, низкого ДАД, каротидного атеросклероза, старческой астении, как предрасполагающих факторов для развития этого заболевания [17].

Представления о механизмах развития когнитивной дисфункции при АГ суммированы в табл. 1.

Таблица 2. РКИ с оценкой эффектов антигипертензивных препаратов на когнитивные функции				
Название исследования, год	Группа наблюдения	Режимы лечения	Период наблюдения	Результаты исследования на показатели когнитивных функций
SHEP, 1994	ИСАГ (n=2034)	Хлорталидон ± атенолол или резерпин vs плацебо	5 лет	Недостовверное снижение риска деменции на 16%
MRC, 1996	АГ (n=2584)	ГХТ + амилорид или β-адреноблокатор vs плацебо	54 мес	Недостовверное влияние
SYST-EUR, 1998	ИСАГ (n=2418)	Нитрендипин ± эналаприл ± ГХТ vs плацебо	2 года	Достовверное снижение риска деменции (сосудистой и БА) на 50%
PROGRESS, 2003	Анамнез инсульта/транзиторной ишемической атаки (n=6105)	Периндоприл ± индапамид vs плацебо	3,9 года	Уменьшение частоты снижения когнитивных функций на 19% (↓ риска постинсультной деменции на 34%)
SCOPE, 2003	АГ (n=4964)	Кандесартан ± ГХТ vs плацебо	3,7 года	Недостовверное снижение риска деменции на 7% и риска значительного снижения когнитивных функций на 11%
HVET, 2008	АГ, 80 лет и старше (n=3336)	Периндоприл + индапамид vs плацебо	2,2 года	Недостовверное снижение риска деменции на 14%; $p>0,05$
HOPE-3, 2016	Промежуточный риск, подгруппа старше 70 лет (n=1626)	Кандесартан/ГХТ vs плацебо Кандесартан/ГХТ + розувастатин vs плацебо Розувастатин vs плацебо	5,6 года	Антигипертензивная терапия, липидснижающая терапия или их комбинация не приводят к достоверным изменениям когнитивных функций Тенденция ($p=0,04$) к улучшению показателей когнитивного статуса при исходных высоких уровнях АД и ХС ЛПНП

Антигипертензивная терапия и когнитивная функция

Современные данные крупных рандомизированных исследований по влиянию антигипертензивной терапии на риск развития деменции можно суммировать следующим образом: у пациентов, перенесших инсульт, нормализация АД снижает риск развития последующей деменции (класс доказательств I, уровень доказанности B); снижение АД у пациентов молодого и среднего возраста позволяет предотвратить развитие деменции в пожилом возрасте (класс доказательств IIa, уровень доказанности B); польза от снижения АД у лиц старше 80 лет для предотвращения развития деменции не доказана (класс доказательств IIb, уровень доказанности B) [25]. Недавно завершившееся исследование HOPE-3 показало, что у пациентов 70 лет и старше с промежуточным риском по сравнению с плацебо антигипертензивная терапия комбинацией кандесартан/гидрохлоротиазид (ГХТ), липидснижающая терапия розувастатином или комбинация вмешательства в течение 5,6 года не приводят к достоверным изменениям когнитивных функций. Подгруппу пациентов для анализа когнитивных функций в этом исследовании составили 1626 пациентов со средним возрастом 74 года, среди которых 59% – женщины. Исходное АД – 140/79 мм рт. ст., холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 127 мг/дл. Снижение АД составило 6/2,9 мм рт. ст., снижение ХС ЛПНП – 24,9 мг/дл. Следует отметить тенденцию ($p=0,04$) к улучшению показателей когнитивного статуса у пациентов с высокими исходными уровнями АД и ХС ЛПНП [26].

Эффекты различных антигипертензивных средств на когнитивные функции оценивались в ряде крупных рандомизированных клинических исследований – РКИ (табл. 2).

Метаанализ 8 РКИ [27] показал, что снижение АД во всех анализируемых работах не уменьшало риск развития деменции. Тем не менее в исследованиях, в которых активное лечение включало в себя диуретик или дигидропири-

диновый антагонист кальция (АК), снижение риска составило 18%, тогда как в работах, основанных на лечении блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), отмечалось его увеличение на 1%. Авторы объяснили разницу между классами препаратов степенью снижения АД (при проведении метарегиессионного анализа снижение АД объясняло 41% – $p=0,08$ – снижения риска).

Метаанализ 14 РКИ у больных исходно без деменции или когнитивных нарушений (32 658 пациентов, получающих антигипертензивную терапию, и 36 905 без антигипертензивной терапии) показал, что антигипертензивная терапия снижает риск деменции на 13% (относительный риск – ОР 0,87, 95% доверительный интервал – ДИ 0,77–0,96) за счет снижения риска сосудистой деменции (ОР 0,67, 95% ДИ 0,52–0,87), но не БА (ОР 0,9, 95% ДИ 0,79–1,03) [28]. В то же время существуют данные, указывающие на то, что антигипертензивная терапия наряду со статинами, эстрогенами и нестероидными противовоспалительными препаратами является сильным защитным фактором в отношении БА [17].

В последние несколько лет опубликована серия работ, подтверждающих влияние блокаторов рецепторов ангиотензина 1-го типа к ангиотензину II (БРА) на когнитивную функцию [29, 30]. Популяционное исследование по тайваньской национальной базе данных, включающей 1 млн человек (возраст на момент включения 61,8 года, 50,5% женщины, АГ у 68,6%, срок наблюдения – период с 1997 по 2009 г.), показало достовверное снижение риска любой деменции для трех классов антигипертензивных препаратов – блокаторов рецепторов ангиотензина, АК и тиазидных диуретиков [31].

Таким образом, взаимосвязь между АГ и риском когнитивных нарушений хорошо документирована. Получены важные доказательства того, что контроль АД способен снизить риск развития деменции. Поиск оптимальной антигипертензивной терапии для достижения этой цели продолжается.

Потенциал АК нитрендипина для снижения риска деменции

Потенциальное снижение риска деменции на фоне терапии дигидропиридиновыми АК может быть объяснено АД-зависимыми и АД-независимыми механизмами. Эти препараты обладают высокой антигипертензивной эффективностью, доказанной способностью снижать риск инсульта, многократно повышающего риск когнитивных нарушений и деменции. Дигидропиридиновые АК – лидеры в отношении снижения центрального САД и снижения артериальной ригидности [32]. Этот факт представляется особенно важным ввиду накопления данных о независимой ассоциации артериальной ригидности и центрального АД с развитием когнитивных нарушений и риском инсульта [20, 25, 33, 34].

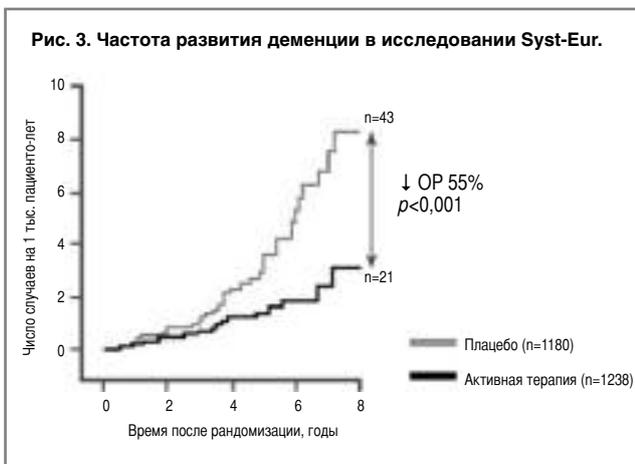
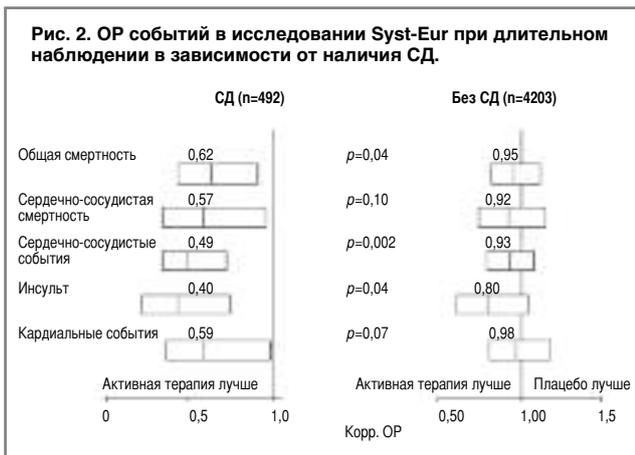
Нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция может иметь важное значение для развития когнитивных нарушений. Стареющий мозг утрачивает способность поддерживать внутриклеточный обмен кальция, что потенциально приводит к повреждению клеток и их смерти, клиническим проявлением этого становится нарушение когнитивных функций. Способность липофильных АК проникать через гематоэнцефалический барьер позволяет им ингибировать нейрональный ток кальция, что, в свою очередь, может играть защитную роль в отношении когнитивных функций [35]. Имеется ряд экспериментальных данных, которые позволяют рассматривать АК как препараты, обладающие потенциалом в отношении предупреждения БА. Напомним, что патоморфологическая картина при БА характеризуется наличием амилоидных бляшек вне клеток, образованием нейрофибриллярных тяжей в клетках, потерей связи нейронов и синапсов, гибелью нейронов. Накопление β -амилоида (пептида $A\beta_{42}$) считается одним из основных факторов, приводящих к БА. Именно этот пептид может образовывать амилоидные бляшки, которые состоят из скоплений пептида, свернутого в виде β -складки в ткани мозга пациента, страдающего БА. Пептид $A\beta_{42}$ образует олигомеры, которые запускают цепные реакции образования амилоидных бляшек и тау-белков по прионному механизму. In vitro получены данные о способности дигидропиридиновых АК снижать синтез β -амилоида и транскрипцию пептида $A\beta_{42}$ через гематоэнцефалический барьер. Нитрендипин в большей степени, чем другие АК (нилвадипин, нимодипин, никардипин и лерканидипин), снижает продукцию β -амилоида в клетках яичников китайских

хомячков, трансфицированных человеческим APP751, а также повышает его клиренс в отличие от фелодипина и амлодипина. Важно отметить, что эти свойства АК не зависят от способности блокировать кальциевые каналы [36, 37]. Клиническое значение таких механизмов получило и клиническое подтверждение [38, 39], в том числе защитный АД-независимый потенциал АК подтвержден и у пациентов старшего возраста, точнее – 85 лет и старше [40].

Важные доказательства потенциального защитного эффекта нитрендипина в отношении развития деменции предоставило исследование Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) [41, 42]. Напомним, в данный анализ были включены 4695 пациентов старше 60 лет без деменции, с САД 160–219 мм рт. ст. и ДАД < 95 мм рт. ст. Срок наблюдения составил 2 года в двойной слепой рандомизи-

рованной и 3,9 года – открытой части исследования. Пациенты рандомизировались для лечения плацебо или активной терапии. Активная терапия предполагала начало лечения с нитрендипина (10–40 мг/сут) с возможным добавлением эналаприла (5–20 мг/сут), ГХТ (12,5–25 мг/сут). Первичная конечная точка была представлена фатальным и нефатальным инсультом, вторичная – внезапной смертью, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью. Исследование было прекращено досрочно, поскольку в ходе четырех промежуточных анализов в группе активной терапии было выявлено статистически значимое снижение частоты развития инсульта.

Напомним, что в ходе исследования клиническое САД снизилось со 173,8 до 151,3 мм рт. ст. в группе нитрендипина и до 161,7 мм рт. ст. – в группе плацебо. Среднее снижение САД в



группе активной терапии составило 23 мм рт. ст., ДАД – 7 мм рт. ст. по сравнению со снижением соответственно на 13/2 мм рт. ст. в группе плацебо, различия составили 10/5 мм рт. ст. Снижение риска инсульта (первичной конечной точки) на фоне активной терапии – на 42% ($p=0,03$), кардиальных событий – 26% ($p=0,03$), сердечно-сосудистых событий – 31% ($p<0,001$) [41]. Еще более убедительными оказались результаты у больных сахарным диабетом (СД) типа 2, у которых риск инсульта снизился на 61% ($p=0,01$), риск всех сердечно-сосудистых событий – на 62% ($p=0,01$), риск смерти от сердечно-сосудистых причин – 70% ($p=0,01$) [43]. Следует отметить, что способность терапии, основанной на нитрендипине, снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность была подтверждена в сходном по дизайну исследовании Systolic Hypertension in China. В этой работе 2394 пациента старше 60 лет с изолированной систолической АГ (ИСАГ) были рандомизированы для лечения нитрендипином 10–40 мг/сут (при необходимости с добавлением каптоприла 12,5–50 мг/сут и/или ГХТ 12,5–50 мг/сут) ли-

бо плацебо. Режим терапии, основанный на нитрендипине, привел к достоверному снижению риска инсульта на 38% ($p=0,01$), общей смертности – 39% ($p=0,003$), сердечно-сосудистой смертности – 39% ($p=0,03$), смертности от инсульта – 58% ($p=0,02$), всех сердечно-сосудистых событий – на 37% ($p=0,004$) [44].

Особый интерес представляют результаты наблюдения после прекращения основного исследования Syst-Eur и перевода пациентов в открытую фазу наблюдения. В открытую фазу длительного наблюдения были включены 3517 пациентов – участников основного исследования Syst-Eur, которым была назначена активная терапия, соответствующая ступени лечения на момент окончания исследования [42]. При продолжении наблюдения у больных, которые в ходе основного исследования Syst-Eur получали активную терапию, отмечено дальнейшее снижение САД до 141,3 мм рт. ст., а в группе больных, ранее получавших плацебо, – до 142,1 мм рт. ст. Результаты обобщенного анализа фаз исследования Syst-Eur подтверждают сохранение раннего положительного эффекта активной терапии, основанной на нитрендипине: на протяжении всего периода наблюдения выявлялось статистически значимое снижение частоты развития инсульта на 28%, $p=0,01$ (рис. 1), несмотря на то что в открытую фазу после перехода всех пациентов на активную терапию различия были недостоверны. Такая направленность сохранения различий отмечалась для всех исходов, а также в зависимости от наличия СД типа 2 (рис. 2). Иными словами, более раннее лечение предотвращало 17 инсультов или 25 крупных сердечно-сосудистых событий на 1 тыс. пациентов в течение 6 лет.

Важнейшим результатом исследования Syst-Eur стала демонстрация того, что активная терапия, основанная на нитрендипине, снижает риск развития деменции [45]. Оценка когнитивных функций в исследовании выполнялась с использованием шкалы оценки психического статуса (MMSE). При MMSE < 23 баллов проводились диагностические тесты для выявления деменции (DSM-III-R). Причина деменции устанавливалась по шкале Хачински и модифицированной МРТ-шкале ишемии. Исходный MMSE в обеих группах составил 29. В группе плацебо отмечено снижение балла по MMSE, в группе активной терапии – тенденция к повышению. В ходе двойной слепой фазы исследования риск развития деменции на фоне активной терапии был ниже на 50% (рис. 3), чем в группе плацебо, составляя 7,7 против 3,8 случая на 1 тыс. пациенто-лет (21 против 11 пациентов; $p=0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение 1 тыс. пожилых пациентов с использованием терапии, основанной на нитрендипине, позволит предотвратить 19 случаев деменции, а число пациентов, которых для этого необходимо пролечить, составляет 112 [45].

В период открытого наблюдения число больных с деменцией удвоилось с 32 до 64, при этом у 41 из них была выявлена БА. Длительная терапия нитрендипином сопровождалась на 55% более низким риском деменции. Частота деменции составляла 3,3 случая на 1 тыс. пациенто-лет в группе нитрендипина против 7,4 случая на 1 тыс. пациенто-лет в группе контроля cases (21 случай против 43; $p<0,001$) [45]. После коррекции по полу, возрасту, уровню образования и АД при включении, ОР деменции на фоне нитрендипина по сравнению с плацебо составил 0,38 (95% ДИ 0,23–0,64; $p<0,001$).

Таким образом, экспериментальные и клинические данные позволяют рассматривать нитрендипин как препарат, обладающий выраженными АД-зависимыми и АД-независимыми церебропротективными эффектами. Результаты крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований указывают на то, что препарат эффективно снижает риск инсульта. Экспериментальные данные указывают на его более выраженный по сравнению с дру-

гими АК потенциал в отношении влияния на предполагаемые механизмы развития БА. Церебропротективный потенциал нитрендипина как препарата, снижающего риск деменции, в том числе БА, получил клиническое подтверждение в исследовании Syst-Eur. Имеющиеся данные позволяют рассматривать нитрендипин как потенциально важный компонент антигипертензивной терапии для широкого спектра пациентов с АГ, возможно, особенно для тех, кто имеет предрасположенность к развитию цереbro-васкулярных событий или БА.

Заключение

АГ является важным потенциально модифицируемым фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции. Своевременный и эффективный контроль АД у пациентов среднего и пожилого возраста значительно снижает этот риск. Данные экспериментальных исследований и РКИ указывают на высокий потенциал дигидропиридиновых АК для снижения риска развития деменции по АД-зависимым и АД-независимым механизмам. Одним из наиболее перспективных в этом отношении является нитрендипин, показавший свою эффективность в исследовании Syst-Eur.

Литература/References

- Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17 (2): 63–7.
- Hendrie HC. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6 (2 Suppl. 1): S3–18.
- Ruitenbergh A, Ott A, van Swieten JC et al. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging* 2001; 22 (4): 575–80.
- Roman GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2002; 86 (3): 477–99.
- Shehab A, Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 3.
- Mahoney JR, Verghese J, Goldin Y et al. Alerting, orienting, and executive attention in older adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16 (5): 877–89.
- Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *Am J Hypertens* 2011; 24 (3): 299–303.
- Sczewieczek J, Dulawa J, Gminski J et al. Better cognitive and physical performance is associated with higher blood pressure in centenarians. *J Nutr Health Aging* 2011; 15 (8): 618–22.
- Skooog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347 (9009): 1130.
- Elias MF, Elias PK, Sullivan LM et al. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 (2): 260–8.
- Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61 (1): 67–73.
- Launer LJ, Hughes T, Yu B et al. Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 2010; 55 (6): 1352–9.
- Reijmer YD, van den Berg E, Dekker JM et al. Development of vascular risk factors over 15 years in relation to cognition: the Hoorn Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60 (8): 1426–33.
- Hebert L, Scherr PA, Bennett DA et al. Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. *Neurology* 2004; 62 (11): 2021–4.
- Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T et al. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17 (3): 196–203.
- Bohannon AD, Fillenbaum GG, Pieper CF et al. Relationship of race/ethnicity and blood pressure to change in cognitive function. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (3): 424–9.
- Xu W, Tan L, Wang H-F et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (12): 1299–306.
- Hajjar I, Zhao P, Alsop D, Novak V. Hypertension and cerebral vasoreactivity: a continuous arterial spin labeling magnetic resonance imaging study. *Hypertension* 2010; 56 (5): 859–64.
- Qiu C, Winblad B, Viitanen M, Fratiglioni L. Pulse pressure and risk of Alzheimer disease in persons aged 75 years and older: a community-based, longitudinal study. *Stroke* 2003; 34 (3): 594–9.
- Nation DA, Delano-Wood L, Bangen KJ et al. Antemortem pulse pressure elevation predicts cerebrovascular disease in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 30 (3): 595–603.
- Rabkin SW, Jarvie G. Comparison of vascular stiffness in vascular dementia, Alzheimer dementia and cognitive impairment. *Blood Press* 2011; 20 (5): 274–83.
- Diz DI, Lewis K. Dahl memorial lecture: the renin-angiotensin system and aging. *Hypertension* 2008; 52 (1): 37–43.
- Gustafson DR, Melchior L, Eriksson E et al. The ACE insertion deletion polymorphism relates to dementia by metabolic phenotype, APOEepsilon4, and age of dementia onset. *Neurobiol Aging* 2010; 31 (6): 910–6.
- Jennings JR, Heim AF. From brain to behavior: hypertension's modulation of cognition and affect. *Int J Hypertens* 2012; 2012: 701385.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42 (9): 2672–713.
- Bosch J, Lonn E, Yusuf S; HOPE-3 Investigators. The effect of blood pressure and cholesterol lowering on cognition. Program and abstracts of the American Heart Association 2016 Scientific Sessions; November 13, 2016; New Orleans, Louisiana. Abstract LBCT-01.
- Staessen JA, Thijs L, Richart T et al. Placebo-controlled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia. *Hypertension* 2011; 57: e6–7.
- Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract* 2011; 65 (12): 1295–305.
- Petrella RJ, Shlyakhto E, Konradi AO et al. Blood pressure responses to hypertension treatment and trends in cognitive function in patients with initially difficult-to-treat hypertension: a retrospective subgroup analysis of the Observational Study on Cognitive Function and SBP Reduction (OSCAR) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14 (2): 78–84.
- Kume K, Hanyu H, Sakurai H et al. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12 (2): 207–14.
- Chiu WC, Ho WC, Lin MH et al. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014; 32: 938–47.
- Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 75 (1): 79–92.
- Pase MP, Beiser A, Himali JJ et al. Aortic Stiffness and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke* 2016; 47: 2256–61.
- Mattace-Raso F, van der Cammen TJM, Hofman A et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. The Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–63.
- Toescu EC, Xiong J. Metabolic substrates of neuronal aging. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019: 19–23.
- Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M, Paris D. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of beta-amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol* 2011; 659: 124–9.
- Paris D, Bachmeier C, Patel N et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower abeta accumulation by targeting both the production and the clearance of abeta across the blood-brain barrier. *Mol Med* 2011; 17: 149–62.
- Corbett A, Pickett J, Burns A et al. Drug repositioning for Alzheimer's disease. *Nature Reviews Drug Discovery* 2012; 11: 833–46.
- Watta G, Rossignol P, Kearney-Schwartz A et al. Use of calcium channel blockers is associated with better cognitive performance in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *J Hypertens* 2010; 28 (12): 2485–93.
- Trompet S et al. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging* 2008; 29 (2): 306–8.
- 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.
- Thijs L, Staessen JA, Beleva S et al. How well can blood pressure be controlled? Progress report on the Systolic Hypertension in Europe Follow-Up Study (Syst-Eur 2). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 298–306.
- Tuomilehto J 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.
- Liu L, Wang JG, Gong L et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertension* 1998; 16: 1823–9.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352 (9137): 1347–51.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии и персонализированной медицины ФПК МР МИ ФГАОУ ВО РУДН, рук. лаб. сердечно-сосудистого старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: kotovskaya@bk.ru

Остапенко Валентина Сергеевна – ассистент каф. болезней старения ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», мл. науч. сотр. лаб. гериатрии Российского геронтологического научно-клинического центра

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. Российского геронтологического научно-клинического центра, зав. каф. болезней старения ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», ассистент каф. болезней старения ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», мл. науч. сотр. лаб. гериатрии Российского геронтологического научно-клинического центра