



Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста, страдающих артериальной гипертензией

Т.М. Остроумова, к.м.н., В.В. Захаров, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Татьяна Максимовна Остроумова, t.ostroumova3@gmail.com

Для цитирования: Остроумова Т.М., Захаров В.В. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста, страдающих артериальной гипертензией // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 23. С. 6–12.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-23-6-12

Артериальная гипертензия – один из главных модифицируемых факторов риска развития когнитивных нарушений и деменции у пациентов среднего возраста. В статье обсуждается связь между когнитивными нарушениями у пациентов с артериальной гипертензией в среднем возрасте и вероятностью возникновения деменции в пожилом. Основными механизмами формирования когнитивной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией в среднем возрасте считаются нарушение микроциркуляции и появление поражений белого вещества. Нормализация артериального давления на фоне антигипертензивной терапии улучшает когнитивные функции, а также позволяет предупредить усугубление когнитивных нарушений и наступление деменции. Оценивается влияние различных классов антигипертензивных препаратов на риск развития когнитивных нарушений и их прогрессирования. Рассматривается применение препаратов Холитилин, Винпотропил и Цересил Канон у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, Холитилин, Винпотропил, Цересил Канон

Артериальная гипертензия (АГ) – важнейшая медицинская, социальная и экономическая проблема. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, 1,13 млрд людей в мире страдают АГ [1]. В нашей стране, как показало эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ,

50,2% респондентов имеют АГ (по критериям европейских рекомендаций 2018 г.) [2]. Распространенность АГ выше среди людей пожилого и старческого возраста, однако ее частота в молодом и среднем возрасте тоже высока и достигает 44% [3]. Хорошо известно, что АГ – один из главных модифицируемых

факторов риска развития когнитивных расстройств (КР) и сосудистой деменции [4]. У пациентов молодого возраста АГ чаще протекает незаметно, поэтому крайне важно выявлять признаки раннего поражения так называемых органов-мишеней АГ: головного мозга, сердца, почек и сосудов [4].

К маркерам поражения головного мозга как органа-мишени АГ относят гиперинтенсивные изменения белого вещества (ГИБВ) головного мозга и немые лакунарные инфаркты, обнаруживаемые с помощью магнитно-резонансной томографии. Клинически поражение головного мозга при АГ проявляется КР [4]. Наиболее часто у пациентов с АГ вне зависимости от возраста страдают управляющие функции [5]. Однако исследования по состоянию когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ малочисленны, а их результаты не однозначны.

Обращает на себя внимание и достаточно сильная гетерогенность методов оценки когнитивных функций и выборки пациентов. Например, в работе D. Кнорман и соавт. (10 963 участника, средний воз-



раст $56,8 \pm 5,7$ года, 7301 человек с АГ, период наблюдения шесть лет) АГ, установленная на базовом визите, ассоциировалась с более выраженным ухудшением управляющих функций в дальнейшем ($p < 0,05$) [6]. В исследовании R. Gupta и соавт. у пациентов среднего возраста с АГ отмечались более значимые зрительно-пространственные нарушения по сравнению с людьми, имеющими нормальный уровень артериального давления (АД) [7]. Некоторые авторы описывали у пациентов среднего возраста, страдающих АГ, также снижение памяти [8, 9] и нарушение внимания [10]. По собственным наблюдениям, у больных среднего возраста (40–59 лет) с АГ первой-второй степени, ранее не получавших антигипертензивную терапию ($n = 33$), была снижена беглость речи, что отличало их от представителей группы с нормальным уровнем АД ($n = 40$) [11].

Взаимосвязь артериальной гипертензии и когнитивных нарушений у пациентов среднего возраста

Большинство авторов рассматривают связь АГ и КР в основном среди пожилых людей. Однако по некоторым данным, повышенный уровень АД в среднем возрасте увеличивает риск развития КР и деменции в дальнейшем [12]. Несколько работ продемонстрировали ухудшение когнитивных функций у пациентов старше 70 лет, имевших повышенное АД в возрасте 40–50 лет. Так, в исследовании НААС (3703 участника, период наблюдения 25 лет) изучалась связь между уровнем АД в среднем возрасте и риском развития сосудистой деменции и деменции при болезни Альцгеймера [13]. Повышенное систолическое АД (САД) в среднем возрасте статистически значимо коррелировало с риском КР в будущем: при САД ≥ 160 мм рт. ст. риск деменции возрастал в 4,8 раза (95%-ный доверительный интервал 2,0–11,0). Между тем в исследовании Hisayama

(668 участников, период наблюдения 17 лет) у пациентов с АГ первой-второй степени в среднем возрасте увеличивался риск развития только сосудистой деменции, но не деменции при болезни Альцгеймера [14].

По данным проспективного когортного исследования MAAS, АГ у пациентов моложе 65 лет способствовала более быстрому снижению памяти и ухудшению управляющих функций через 6 и 12 лет наблюдения (результаты статистически значимы, $p < 0,01$) [15].

Исследование Whitehall II ($n = 5838$) показало, что повышенный уровень САД в среднем возрасте приводил к замедлению беглости речи впоследствии [9].

В проспективном когортном исследовании (22 164 участника, возраст ≥ 45 лет, период наблюдения около восьми лет) скорость прогрессирования КР нарастала с увеличением уровня САД и снижением уровня диастолического АД (ДАД) [16]. При этом у мужчин повышенное САД ассоциировалось с более медленным запоминанием новой информации. Однако взаимосвязи уровня АД в среднем возрасте и нарушения управляющих функций в будущем выявлено не было.

В другой работе у пациентов с АГ ($n = 278$, средний возраст 54 года), не получавших антигипертензивную терапию, средний балл в разделе краткой шкалы оценки психического статуса (mini-mental state examination – MMSE), оценивающим ориентацию, был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем в группе контроля ($n = 155$, средний возраст 56 лет) [17]. В похожем кросс-секционном исследовании ($n = 1799$) повышенные уровни САД и ДАД коррелировали с более низким средним баллом по MMSE только в подгруппе 40–60 лет [18].

A. Shebab и соавт. обнаружили, что по сравнению со здоровым контролем пациенты молодого и среднего возраста с АГ первой степени хуже выполняли тесты на скорость реакции [19].

В другом исследовании у больных среднего и пожилого возраста от 45 до 75 лет (средний возраст $58,4 \pm 7,8$ года), длительно страдавших АГ, в 27% случаев с инсультом в анамнезе отмечалось снижение слухоречевой памяти, концентрации внимания, речевой продукции и пространственной ориентации по сравнению с контрольной группой без АГ (сопоставимой по полу, возрасту, уровню образования) [20]. Особенно значимым было ухудшение когнитивных функций по нейропсихологическим шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга (усвоение и закрепление программы действия, способности к обобщению и анализу, концептуализации, количество персевераций и хаотичных ответов). Нарушения затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в максимальной степени нейродинамические компоненты (речевую активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов). В то же время В. Visuc и соавт. не выявили взаимосвязи состояния управляющих функций с уровнем АД в среднем возрасте [21].

Механизмы развития когнитивных нарушений на фоне артериальной гипертензии у пациентов среднего возраста

Принято считать, что основную роль в формировании КР при АГ играет цереброваскулярная недостаточность. У пациентов с АГ происходит реорганизация церебрального кровотока, что приводит к возникновению немых лакунарных инфарктов и ГИБВ. В многоцентровом исследовании CASCADE (1625 человек пожилого возраста, 50% страдали АГ, 34% получали антигипертензивную терапию) более высокие значения САД и ДАД ассоциировались с риском развития более обширного поражения белого вещества [22]. При этом как повышение, так и снижение офисного ДАД увеличивало риск раз-



вития перивентрикулярных ГИБВ почти в два раза, даже при корректировке по статусу лечения. Аналогичное подтверждение корреляции офисного ДАД и ГИБВ было получено в Роттердамском исследовании [23].

Работы, анализирующие связь ГИБВ с АГ и КР у пациентов среднего возраста, практически отсутствуют. Имеются только единичные небольшие проспективные исследования. Например, С. Sierra и соавт. установили, что ГИБВ у пациентов среднего возраста с АГ, не получавших антигипертензивную терапию, ассоциировалось с ухудшением внимания [24]. В исследовании ARIC увеличение уровня САД с возрастом статистически значимо усиливало риск прогрессирования ГИБВ [25].

Ремоделирование и повышение жесткости сосудистой стенки при АГ могут приводить к снижению церебральной перфузии и нарушению микроциркуляции, что потенциально является одним из звеньев формирования ГИБВ и КР при АГ [26]. Так, Т. Wang и соавт. изучали церебральную гемодинамику у пациентов среднего возраста ($47,9 \pm 8,3$ года) с АГ в нормально выглядящем белом веществе (41 пациент с АГ и 32 здоровых добровольца) [27]. У пациентов с АГ первой степени церебральный кровоток в семиовальном центре, белом веществе возле передних и задних рогов боковых желудочков, валике мозолистого тела был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. У пациентов с АГ второй степени церебральный кровоток был хуже во всех исследованных зонах.

В нашем собственном исследовании оценивалась перфузия головного мозга у нелеченых пациентов среднего возраста ($n = 33$, 40–59 лет) с неосложненной АГ первой-второй степени в сравнении с контрольной группой ($n = 40$) [28]. Установлено, что у больных АГ церебральный кровоток в кортикальной пластинке лобных долей головного мозга был статистически значимо

($p < 0,001$) ниже, чем у здоровых добровольцев: справа – $39,1 \pm 5,6$ и $45,8 \pm 3,2$ мл/100 г/мин соответственно, слева – $39,2 \pm 6,2$ и $45,2 \pm 3,6$ мл/100 г/мин соответственно. При этом статистически значимое ослабление церебрального кровотока у пациентов с АГ выявлялось даже в отсутствие ГИБВ головного мозга.

Одни авторы отмечали ухудшение церебрального кровотока у пациентов с АГ даже в нормально выглядящем белом веществе [29, 30]. По мнению других авторов, гипоперфузия – следствие, а не причина формирования ГИБВ при АГ [31].

В работах с использованием трактографии у пациентов среднего возраста с АГ наблюдалось нарушение микроструктурной целостности белого вещества как при наличии, так и в отсутствие ГИБВ, что может быть одним из ранних маркеров поражения белого вещества при АГ [26]. Например, в субанализе исследования CARDIA Brain MRI (698 участников, средний возраст $50 \pm 3,5$ года, 28,9% страдали АГ) микроструктурная целостность белого вещества при АГ была ниже, чем при нормальном уровне АД, в том числе в зонах без ГИБВ [32].

Терапия артериальной гипертензии и когнитивных нарушений у пациентов среднего возраста

Тактика ведения пациентов среднего возраста с АГ и КР включает в себя в первую очередь коррекцию уровня АД. Однако на настоящий момент недостаточно данных о преимуществе какого-либо класса антигипертензивных препаратов. В ряде крупных многоцентровых рандомизированных исследований было показано, что антигипертензивная терапия может снижать риск развития новых случаев деменции. Так, в метаанализе проспективных когортных исследований (31 090 участников старше 55 лет) у пациентов с повышенным уровнем АД, получавших антигипертензивную терапию,

риск развития деменции и болезни Альцгеймера был ниже, чем у тех, кому лечение не назначалось. Однако авторы не обнаружили статистически значимых различий между антигипертензивными препаратами [33].

В другом метаанализе (19 рандомизированных двойных слепых исследований, 18 515 пациентов с АГ, средний возраст 64 ± 13 лет) антигипертензивная терапия достоверно улучшала все анализируемые когнитивные функции (управляющие функции, оперативную и эпизодическую память, внимание, речь) [34]. При сравнении эффекта различных классов препаратов статистически значимое ($p = 0,02$) улучшение когнитивных функций было выявлено только среди пациентов, получавших блокаторы рецепторов ангиотензина II. Кроме того, блокаторы рецепторов ангиотензина II в большей степени влияли на когнитивные функции по сравнению с диуретиками ($p = 0,04$), бета-блокаторами ($p = 0,01$) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента ($p = 0,04$).

Одни авторы считают наиболее перспективными в уменьшении риска развития деменции у пациентов с АГ блокаторы рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновые антагонисты кальция [35], другие – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и диуретики [36].

Данных о влиянии антигипертензивной терапии на когнитивные функции в среднем возрасте крайне малочисленны. Авторам недавно опубликованного метаанализа проспективных когортных исследований не удалось выявить статистически значимой связи между приемом антигипертензивных препаратов разных классов и снижением риска развития деменции у пациентов в возрасте ≤ 65 лет [37]. Однако и количество работ с участием пациентов среднего возраста было гораздо меньше.

Таким образом, подход к ведению пациентов с АГ и КР должен быть мультимодальным и включать в себя антигипертензив-



ную и патогенетическую терапию (препараты, направленные на улучшение микроциркуляции, нейрометаболические препараты). При этом необходимо определить степень выраженности КР у пациента, поскольку различные нейрометаболические препараты эффективны при разной степени КР.

Одним из перспективных препаратов, используемых для коррекции выраженных КР у пациентов с АГ, является холина альфосцерат (Холитилин). Положительное влияние холина альфосцерата на когнитивные функции было подтверждено в плацебо-контролируемых клинических исследованиях, причем препарат продемонстрировал эффективность и при КР сосудистого генеза, и при болезни Альцгеймера, и при сочетании данных заболеваний [38, 39].

Холитилин содержит 40,5% защищенного холина, который при попадании в организм расщепляется на холин и глицерофосфат. Электрическая нейтральность холина позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где он участвует в синтезе ацетилхолина, дефицит которого играет важную роль в развитии КР при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. Стимуляция синтеза ацетилхолина улучшает холинергическую нейротрансмиссию в головном мозге. Альфосцерат биотрансформируется до глицерофосфата – предшественника фосфолипидов мембраны нейронов (фосфатидилхолина), что способствует увеличению их эластичности. За счет механизма действия Холитилин усиливает метаболические процессы в головном мозге, положительно влияет на нейрональную пластичность и оказывает нейропротективное действие [40, 41]. В экспериментальном исследовании холина альфосцерат уменьшал гибель нейронов гиппокампа у спонтанно гипертензивных крыс, не сказываясь при этом на уровне АД, что позволяет на-

значать его пациентам с АГ и КР, не опасаясь эпизодов гипотонии [42]. В другой работе по некоторым гистохимическим параметрам отмечалось преимущество холина альфосцерата над галантамином, но наиболее выраженный нейропротективный эффект проявлялся при их совместном использовании [43].

Особый интерес представляют результаты многоцентрового двойного слепого исследования ASCOMALVA, в котором сравнивался клинический профиль комбинации «ингибитор холинэстеразы донепезил + холина альфосцерат» и монотерапии донепезилом при болезни Альцгеймера, сочетающейся с цереброваскулярным поражением [39]. В исследовании приняли участие 210 пациентов с болезнью Альцгеймера (132 женщины и 78 мужчин) в возрасте от 59 до 93 лет (в среднем 77 лет). Критерием включения было наличие признаков сосудистого поражения белого вещества головного мозга (≥ 2 балла по новой рейтинговой шкале оценки возрастных изменений белого вещества головного мозга) по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии и как минимум двух сосудистых факторов риска (АГ, диабет, курение, дислипидемия и др.). Участники были рандомизированы в группу активной терапии (донепезил 10 мг/сут + холина альфосцерат 1200 мг/сут) и контрольную группу (донепезил 10 мг/сут + плацебо). Период наблюдения изначально составлял два года, но исследование было продлено. В настоящее время опубликованы результаты двухлетней терапии, которую прошли 113 больных (67 женщин и 46 мужчин). Состояние пациентов отслеживалось в динамике через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца по MMSE, когнитивной субшкале шкалы оценки нарушений при болезни Альцгеймера (Alzheimer disease assessment scale – cognitive subscale – ADAS-Cog), показателям базовой и инструментальной ежедневной актив-

ности. Спустя 12 и 24 месяца в контрольной группе (донепезил + плацебо) отмечалось прогрессирующее ухудшение по MMSE и ADAS-cog, в то время как терапия донепезилом в комбинации с холина альфосцератом, наоборот, препятствовала негативным изменениям по данным шкалам ($p < 0,05$). Кроме того, с помощью метода линейной регрессии было обнаружено, что тяжелая деменция на фоне комбинированной терапии формируется позже, чем при монотерапии донепезилом. Результаты исследования ASCOMALVA продемонстрировали, что комбинация холина альфосцерата и ингибитора ацетилхолинэстеразы донепезила обладает более выраженным клиническим эффектом, нежели монотерапия донепезилом, а также замедляет прогрессирующее снижение терапевтического ответа, что встречается довольно часто [39]. Отметим, что недавно были подведены итоги трехлетнего наблюдения 56 больных, которые принимали участие в исследовании ASCOMALVA и проходили магнитно-резонансную томографию головного мозга раз в год. Оказалось, что у пациентов, получавших холина альфосцерат и донепезил ($n = 29$), была менее выражена атрофия коры лобных и височных долей, а также гиппокамп по сравнению с пациентами, получавшими терапию донепезилом и плацебо ($n = 27$) [44]. При выборе терапии для пациентов с АГ и легкими/умеренными КР особое внимание нужно уделить комбинированному препарату Винпотропил. В состав Винпотропила входят винпоцетин и пирацетам. Винпотропил 5/400 капсулы содержит 5 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама, Винпотропил 10/800 таблетки, покрытые оболочкой, – 10 мг винпоцетина и 800 мг пирацетама. Данные литературы и многолетний опыт применения как пирацетама, так и винпоцетина свидетельствуют об их положительном влиянии на когнитивные функции, в том числе у па-



циентов с АГ, причем наиболее часто они назначаются в комплексе [45–47]. Хорошо известно, что терапия в виде фиксированной комбинации имеет преимущества. Например, она позволяет уменьшить число принимаемых пациентом препаратов и улучшить приверженность к лечению [45].

В открытом исследовании изучалось влияние Винптропила на недементные КР [48]. В нем приняли участие 349 пациентов (33% мужчин и 67% женщин, средний возраст $59,1 \pm 10,3$ года, 59,6% страдали АГ) с легкими и умеренными КР. Пациенты получали Винптропил 5/400 в течение трех месяцев. Эффективность Винптропила в отношении когнитивных функций оценивалась с помощью MMSE, тестов вербальных ассоциаций и «Символы и цифры». Нейропсихологическое тестирование проводилось до приема первой дозы Винптропила и по завершении трехмесячного курса лечения. В конце периода наблюдения статистически значительно увеличилась концентрация и избирательность внимания (по тесту вербальных ассоци-

аций), а также активность когнитивных процессов (по тесту «Символы и цифры»). Нежелательные побочные явления были минимальными, слабыми по интенсивности, краткосрочными и купировались самостоятельно.

Винптропил положительно влияет на реологические свойства крови, снижает резистентность сосудов головного мозга, стимулирует активность митохондрий, в связи с чем улучшает энергетический обмен клеток мозга, обладает антиоксидантным, метаболическим и нейропротективным эффектом [49]. Компоненты Винптропила характеризуются доказанным синергичным действием на молекулярном уровне, что позволяет препарату влиять на различные звенья патогенеза КР, улучшая состояние когнитивных функций [49].

При развитии постинсультных КР у пациентов с АГ эффективно использовать цитиколин (Церсил Канон) [50–52], эффективность которого подтверждена в ряде плацебоконтролируемых исследований [53–55]. Применение цитиколина способствует увеличению нейропластичности

и нейрорегенерации, а также улучшает церебральную перфузию, что обуславливает его благоприятный эффект в отношении когнитивных функций [56, 57].

Заключение

КР – одни из ранних клинических проявлений поражения головного мозга как органа-мишени АГ у пациентов среднего возраста. Для их обнаружения необходимо провести тщательное нейропсихологическое обследование, направленное в особенности на оценку состояния управляющих функций. Рациональная антигипертензивная терапия способна предотвратить прогрессирование КР, но нет однозначных данных о преимуществе какого-либо класса препаратов. Нейрометаболическую терапию следует подбирать в зависимости от выраженности КР. При выраженных КР преимущество имеет холина альфосцерат, при легких и умеренных КР можно использовать фиксированную комбинацию винпоцетина и пирацетама, при постинсультных КР эффективно лечение цитиколином. *

Литература

1. Hypertension / World Health Organization // www.who.int/health-topics/hypertension.
2. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики // Кардиология. 2019. Т. 59. № 6. С. 5–11.
3. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 4. С. 4–14.
4. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.
5. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии // Медицинский совет. 2015. № 5. С. 34–39.
6. Knopman D., Boland L.L., Mosley T. et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults // Neurology. 2001. Vol. 56. № 1. P. 42–48.
7. Gupta R., Solanki R.K., Pathak V. Blood pressure is associated with cognitive impairment in young hypertensives // World J. Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 9. № 1. P. 43–50.
8. Izquierdo-Porrera A.M., Waldstein S.R. Cardiovascular risk factors and cognitive function in African Americans // J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci. 2002. Vol. 57. № 4. P. 377–380.
9. 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. Vol. 58. № 12. P. 1308–1315.
10. Huang C.Q., Dong B.R., Zhang Y.L. et al. Cognitive impairment and hypertension among Chinese nonagenarians and centenarians // Hypertens. Res. 2009. Vol. 32. P. 554–558.
11. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Перепелова Е.М. и др. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией // Кардиология. 2018. Т. 58. № 5. С. 23–31.



12. Gottesman R.F., Schneider A.L., Albert M. et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study // *JAMA Neurol.* 2014. Vol. 71. № 10. P. 1218–1227.
13. Launer L.J., Ross G.W., Petrovitch H. et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study // *Neurobiol. Aging.* 2000. Vol. 21. № 1. P. 49–55.
14. Ninomiya T., Ohara T., Hirakawa Y. et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study // *Hypertension.* 2011. Vol. 58. № 1. P. 22–28.
15. Köhler S., Baars M.A., Spauwen P. et al. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span // *Hypertension.* 2014. Vol. 63. № 2. P. 245–251.
16. Levine D.A., Galecki A.T., Langa K.M. et al. Blood pressure and cognitive decline over 8 years in middle-aged and older black and white Americans // *Hypertension.* 2019. Vol. 73. № 2. P. 310–318.
17. Cui J., Yu R., Li M. et al. Intervention affects the cognitive performance of middle-aged patients with essential hypertension // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016. Vol. 9. № 1. P. 308–315.
18. Shang S., Li P., Deng M. et al. The age-dependent relationship between blood pressure and cognitive impairment: a cross-sectional study in a rural area of Xi'an, China // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 7. ID e0159485.
19. Shehab A., Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2011. Vol. 11. ID 3.
20. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011. Т. 3. № 1. С. 27–33.
21. Bucur B., Madden D.J. Effects of adult age and blood pressure on executive function and speed of processing // *Exp. Aging Res.* 2010. Vol. 36. № 2. P. 153–168.
22. Van Dijk E.J., Breteler M.M.B., Schmidt R. et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study // *Hypertension.* 2004. Vol. 44. № 5. P. 625–630.
23. De Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M. et al. A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions // *Ann. Neurol.* 1999. Vol. 46. № 6. P. 827–833.
24. Sierra C., de la Sierra A., Salameo M. et al. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2004. Vol. 17. № 6. P. 529–534.
25. Gottesman R.F., Coresh J., Catellier D.J. et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Stroke.* 2010. Vol. 41. № 1. P. 3–8.
26. Iadecola C., Gottesman R.F. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension // *Circ. Res.* 2019. Vol. 124. № 7. P. 1025–1044.
27. Wang T., Li Y., Guo X. et al. Reduced perfusion in normal-appearing white matter in mild to moderate hypertension as revealed by 3D pseudocontinuous arterial spin labeling // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2016. Vol. 43. № 3. P. 635–643.
28. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018. Т. 10. № 1. С. 17–23.
29. Fernando M.S., Simpson J.E., Matthews F. et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury // *Stroke.* 2006. Vol. 37. № 6. P. 1391–1398.
30. Sam K., Crawley A.P., Conklin J. et al. Development of white matter hyperintensity is preceded by reduced cerebrovascular reactivity // *Ann. Neurol.* 2016. Vol. 80. № 2. P. 277–285.
31. Shi Y., Thrippleton M.J., Makin S.D. et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: a systematic review and meta-analysis // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016. Vol. 36. № 10. P. 1653–1667.
32. Haight T., Nick Bryan R., Erus G. et al. White matter microstructure, white matter lesions, and hypertension: an examination of early surrogate markers of vascular-related brain change in midlife // *Neuroimage Clin.* 2018. Vol. 18. P. 753–761.
33. Ding J., Davis-Plourde K.L., Sedaghat S. et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies // *Lancet Neurol.* 2020. Vol. 19. № 1. P. 61–70.
34. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. № 6. P. 1073–1082.
35. Fournier A., Oprisiu-Fournier R., Serot J.M. et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors // *Expert Rev. Neurother.* 2009. Vol. 9. № 9. P. 1413–1431.
36. Shah K., Qureshi S., Johnson M. et al. Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2009. Vol. 7. № 5. P. 250–261.
37. Peters R., Yasar S., Anderson C.S. et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: a meta-analysis // *Neurology.* 2020. Vol. 94. № 3. P. e267–e281.
38. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data // *Mech. Ageing Dev.* 2001. Vol. 122. № 16. P. 2041–2055.



39. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M. et al. The ASCOMALVA (Association Between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment // J. Alzheimers Dis. 2014. Vol. 42. Suppl. 3. P. S281–288.
40. Doggrell S.A., Evans S. Treatment of dementia with neurotransmission modulation // Expert Opin. Investig. Drugs. 2003. Vol. 12. № 10. P. 1633–1654.
41. Scapicchio P.L. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? // Int. J. Neurosci. 2013. Vol. 123. № 7. P. 444–449.
42. Tomassoni D., Avola R., Mignini F. et al. Effect of treatment with choline alphoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats // Brain Res. 2006. Vol. 1120. № 1. P. 183–190.
43. Tayebati S.K., Di Tullio M.A., Tomassoni D. et al. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alphoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats // J. Neurol. Sci. 2009. Vol. 283. № 1–2. P. 187–194.
44. Traini E., Carotenuto A., Fasanaro A.M., Amenta F. Volume analysis of brain cognitive areas in Alzheimer's disease: interim 3-year results from the ASCOMALVA Trial // J. Alzheimers Dis. 2020. [Epub ahead of print].
45. Захаров В.В., Локишина А.Б., Стаховская А.В. и др. Опыт применения комбинированного препарата Винпотропил на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 9. С. 76–78.
46. Waegemans T., Wilsher C.R., Danniau A. et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2002. Vol. 13. № 4. P. 217–224.
47. Patyar S., Prakash A., Modi M., Medhi B. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases // Pharmacol. Rep. 2011. Vol. 63. № 3. P. 618–628.
48. Захаров В.В. Применение Винпотропила при дисциркуляторной энцефалопатии с недементными когнитивными нарушениями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 11. С. 13–16.
49. Старчина Ю.А., Захаров В.В. Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 31. С. 8–18.
50. Alvarez-Sabin J., Román G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // Stroke. 2011. Vol. 42. № 1. Suppl. P. S40–S43.
51. Левин О.С. Применение цитиколина в лечении инсульта // РМЖ. 2008. Т. 16. № 26. С. 1772–1777.
52. Гурьянова Е.А., Максимов Р.С. Опыт применения препаратов Холитилин и Цересил Канон при хронической ишемии мозга и в раннем восстановительном периоде инсульта в реабилитационном отделении // Поликлиника. 2019. № 3. С. 27–32.
53. Eberhardt R., Dehrr I. Eficacia y tolerancia de CDP-colina en pacientes geriátricos con insuficiencia cerebral senil // Rev. Esp. Geriatr. Gerontol. 1989. Vol. 24. Suppl. 1. P. 73–81.
54. Alvarez X.A., Mouzo R., Pichel V. et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1999. Vol. 21. № 9. P. 633–644.
55. Bonavita E., Chioma V., Dall'Oca P. et al. Double-blind study on CDP-choline activity in primitive mild cognitive deterioration cases // Minerva Psichiatr. 1983. Vol. 24. № 2. P. 53–62.
56. Saver J.L. Цитиколин: новые сведения о перспективном лекарственном средстве, осуществляющем нейропротекцию и нейрорепарацию // Международный неврологический журнал. 2010. Т. 1. № 31. С. 108–117.
57. Tanaka Y., Minematsu K., Hirano T. et al. Effects of CDP-choline on dynamic changes in LCBF and cognitive function in demented subjects: an H₂ 150-PET study // Rinsho Shinkeigaku. 1994. Vol. 34. № 9. P. 877–881.

Cognitive Impairment in Middle-Aged Patients with Arterial Hypertension

T.M. Ostroumova, PhD, V.V. Zakharov, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Tatiana M. Ostroumova, t.ostroumova3@gmail.com

Arterial hypertension is one of the main modifiable risk factors for the development of cognitive impairment and dementia in middle-aged patients. The relationship between the presence of cognitive impairment in middle-aged patients with hypertension and the risk of developing dementia in the elderly is discussed. The main mechanism of cognitive impairment in middle-aged patients with hypertension is considered to be alterations in microcirculation and the development of white matter hyperintensities. Normalization of blood pressure due to antihypertensive therapy improves cognitive function, and is also able to prevent the progression of cognitive impairment and the development of dementia. The impact of various classes of antihypertensive drugs on the risk of the development of cognitive impairment their progression is discussed. The usage of Cholitilin, Vinpotropil and Cerecil Canon in patients with hypertension and cognitive impairment is discussed.

Key words: arterial hypertension, cognitive impairment, Cholitilin, Vinpotropil, Cerecil Canon