

Антигипертензивные препараты в профилактике когнитивных нарушений и деменции: фокус на антагонисты кальция и диуретики

Остроумова О. Д.^{1,2}, Черняева М. С.³

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации». Москва, Россия

Артериальная гипертония ассоциирована с повышенным риском снижения когнитивных функций и развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. В этом контексте антигипертензивная терапия может иметь профилактический эффект. Представленные в настоящем обзоре литературные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на наличие некоторых противоречий в результатах исследований, антигипертензивные препараты, особенно дигидропиридиновые антагонисты кальция, диуретики и некоторые блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обладают церебропротективными свойствами, причем не только за счет снижения артериального давления, но также и посредством дополнительных специфических нейропротективных механизмов. Это позволяет рассматривать антагонисты кальция и диуретики в качестве важного компонента лечения артериальной гипертонии, в т.ч. у пациентов пожилого и старческого возрастов, для профилактики снижения когнитивных функций и развития разных типов деменции.

Нитрендипин среди антагонистов кальция и индапамид среди диуретиков обладают наибольшей доказательной базой, свидетельствующей о наличии у них выраженных церебропротективных свойств.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, когнитивные функции, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, нитрендипин, индапамид.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):79–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-79-91>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Поступила 14/08-2018

Принята к публикации 19/09-2018

Antihypertension drugs in prevention of cognition disorder and dementia: focus on calcium channel blockers and diuretics

Ostroumova O. D.^{1,2}, Chernyaeva M. S.³

¹Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow; ²Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health (the Sechenov University). Moscow; ³Central State Medical Academy of the President Office. Moscow, Russia

Arterial hypertension is associated with elevated risk of cognition decline and vascular dementia development, as the Alzheimer disease development. Therefore, antihypertension therapy might be of preventive value. The review is focused on literary data that witness on, despite controversial, evidence of cerebroprotective action of the range of antihypertension medications. Especially, dihydropyridine calcium antagonists, diuretics and some blockers of renin-angiotensin-aldosterone system. These act not only via blood pressure decrease, but due to additional specific neuroprotective mechanisms. This makes it to consider calcium antagonists and diuretics as a major component of systemic hypertension management, incl. elderly and senile patients, aiming to prevent cognition decline and dementia of various types development.

Nitrendipine, among the calcium channels antagonists, and indapamide among diuretics have acquired the broadest evidence that points on their cerebroprotective properties.

Key words: antihypertension therapy, cognitive functioning, vascular dementia, Alzheimer disease, nitrendipine, indapamide.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):79–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-79-91>

Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Chernyaeva M. S. ORCID: 0000-0003-3091-7904.

АГ — артериальная гипертония, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, БА — болезнь Альцгеймера, БАП — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, МРТ — магнитно-резонансная томография, НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, САД — систолическое артериальное давление, β-АБ — бета-адреноблокаторы, MMSE — Mini Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Тел.: +7 (903) 169-68-28

[Остроумова О. Д.* — профессор, д.м.н., ¹профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, ²профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Черняева М. С. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины, ORCID: 0000-0003-3091-7904].

Деменция по распространенности является одним из ведущих сосудистых заболеваний головного мозга [1], а ее частота возрастает с увеличением количества прожитых лет [2]. Число людей с деменцией во всем мире составляет 24 млн человек, и, согласно существующим прогнозам по увеличению ожидаемой продолжительности жизни и численности населения, это количество достигнет 42 млн в 2020г и 81 млн в 2040г [3, 4]. В настоящее время отсутствуют доступные методы лечения деменции, поэтому крайне важно, чтобы были идентифицированы факторы риска, коррекция которых может потенциально предотвратить начало заболевания и/или замедлить темпы его прогрессирования.

Деменция представляет собой полиэтиологический синдром, который развивается при различных заболеваниях головного мозга. Существует ~100 различных заболеваний, которые могут сопровождаться деменцией, однако лидерами в списке причин деменции у лиц пожилого возраста являются болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция. Эти два состояния часто сочетаются — смешанная деменция. Имеются убедительные доказательства, указывающие на связь между сосудистыми факторами риска и деменцией, включая БА [5]. Артериальная гипертензия (АГ) связана с повышенным риском снижения когнитивных функций, развития сосудистой деменции и БА [6, 7]. Поэтому применение антигипертензивных препаратов (АГП) может быть актуальным в профилактике развития разных типов деменции и снижении когнитивных функций. В рекомендациях ESH/ESC 2013г (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) [8] для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии (АГТ) в виде монотерапии и определенных комбинаций предложено использование лекарственных препаратов 5-ти классов: диуретики, включая тиазидоподобные индапамид и хлорталидон, бета-адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Эти препараты доказали свое органопротективное действие на такие органы-мишени, как сердце, почки и сосуды [8]. В последнее время все большее внимание уделяется изучению церебропротективного действия АГТ, в т.ч. в плане профилактики когнитивных нарушений развития деменции. В 2009г были опубликованы первые крупные обзоры, посвященные этому вопросу, результаты которых противоречивы [9, 10]. Известно, что наиболее перспективными АГП в отношении профилактики снижения когнитивных функций и деменции являются АК и БРА [9]. В другом обзоре [10] предпочтение отдают ИАПФ и диуретикам. И, несмотря на то, что сейчас количество публикаций по данной теме

значительно увеличилось, существующие исследования иногда дают весьма противоречивые результаты. Это обусловлено, прежде всего, методологическими проблемами: отсутствие однородности дизайнов исследований, групп пациентов, включенных в эти исследования, продолжительности наблюдения, методов тестирования когнитивных функций. Работы, сравнивающие между собой потенциальные преимущества различных классов АГП, представлены в основном ИАПФ и БРА. В то же время стало появляться все больше работ, указывающих на церебропротективные свойства АК и диуретиков. Целью представленного обзора стал анализ современной литературы, в котором изучались взаимосвязь между приемом АГП и темпами снижения когнитивных функций или развития деменции, а также потенциальные механизмы церебропротективного действия АГП, в частности АК и диуретиков.

Наблюдательные исследования: АГТ и снижение когнитивных функций

В ряде исследований была выявлена взаимосвязь между приемом АГП и состоянием когнитивных функций, что подтверждает положительное влияние АГТ на замедление темпов прогрессирования когнитивных нарушений [11-21].

Исследование EVA (Epidemiology of Vascular Aging) [11] включало в себя 1373 пациента в возрасте 59-71 года, продолжительность наблюдения 4 года. Результаты показали, что снижение когнитивных функций было ниже при лечении АГ — относительный риск (ОР) — 1,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,8-4,4, чем у пациентов с АГ, не принимающих АГП — ОР 4,3; 4,9%, ДИ 2,1-8,8. Среди препаратов для лечения АГ использовались АК, диуретики, β -АБ, ИАПФ, как в монотерапии, так и в виде различных комбинаций. Было обнаружено [12], что у 350 пациентов, средний возраст 77 лет, продолжительность наблюдения в среднем 2 года, имел место более низкий темп снижения когнитивных функций среди пациентов с АГ, получающих лечение АГП: $-0,8 \pm 2$ баллов по шкале MMSE (Mini Mental State Examination), по сравнению с больными АГ, не принимающими АГП: $-5,8 \pm 2,5$ баллов по шкале MMSE ($p=0,007$). Среди препаратов для лечения АГ в этом исследовании использовались β -АБ, АК, ИАПФ, БРА, диуретики и др., как в монотерапии, так и в виде комбинированной АГТ.

Наблюдательные исследования: АГТ и деменция

В 8 из 11 наблюдательных исследованиях была продемонстрирована эффективность АГТ для профилактики деменции. В проекте Kungsholmen Project [13], в котором приняли участие 1270 человек в возрасте ≥ 75 лет, обнаружили, что прием АГП

ассоциируется со сниженным риском развития БА (ОР 0,7, 95% ДИ 0,5-0,9). Продолжительность наблюдения составила 6 лет, среди препаратов для лечения АГ использовались АК, диуретики и β-АБ, как в монотерапии, так и в комбинациях. Этот результат был подтвержден исследованием Cache County Study [14], с участием 3227 человек, в возрасте ≥65 лет, продолжительность наблюдения 3 года, в котором выявлен профилактический эффект АГП: ИАПФ, β-АБ, АК, диуретики, на частоту развития БА — скорректированное ОР 0,64; 95% ДИ 0,41-0,98. В исследовании HAAS (Honolulu-Asia Aging Study) [15], в котором участвовал 1294 человека, средний возраст ≥77 лет, продемонстрировано, что лечение АГП может защитить от развития деменции и БА (ОР 0,35, 95% ДИ 0,16-0,78). Этот анализ особенно интересен, поскольку продолжительность наблюдения составила ≥12 лет. Работа US Veterans Affairs health system [16] с участием 819491 человек в возрасте ≥65 лет, период наблюдения 4 года, показала аналогичные результаты. В Cohort from Veterans Administration, USA, [17] 377838 человек в возрасте ≥65 лет, период наблюдения 2 года, также выявлено снижение риска развития деменции при приеме АГП, причем даже среди пациентов без АГ (!). Последний факт косвенно указывает на то, что АГП, по-видимому, имеют дополнительные церебропротективные механизмы, независимые от их антигипертензивного эффекта. В исследовании GEM (Ginkgo Evaluation of Memory Study) [18] с участием 2248 пациентов в возрасте ≥75 лет, за 6 лет наблюдения обнаружили, что у пациентов с исходно нормальными когнитивными функциями применение АГП было связано со значительным уменьшением риска развития БА: при приеме диуретиков — ОШ 0,51, 95% ДИ 0,31-0,82; БРА — ОШ 0,31, 95% ДИ 0,14-0,68; ИАПФ — ОШ 0,5, 95% ДИ 0,29-0,83; β-АБ — ОШ 0,58, 95% ДИ 0,36-0,93; АК — 0,62, 95% ДИ 0,35-1,09. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями только прием диуретиков ассоциировался со сниженным риском развития БА — ОР 0,38, 95% ДИ 0,20-0,73. В исследовании Rotterdam study [19] среди 6249 пациентов в возрасте ≥55 лет, которые наблюдались в течение 13 лет, было выявлено снижение риска развития деменции при приеме АГП — скорректированное ОШ в год использования 0,95, 95% ДИ 0,9-0,99. Среди препаратов для лечения АГ использовали β-АБ, тиазидные и петлевые диуретики, АК, ИАПФ, БРА и др., как в монотерапии, так и в комбинациях. Однако в более ранней публикации результатов исследования Rotterdam study [20] эта связь не была статистически значимой, вероятно, из-за более короткого периода наблюдения (2,2 года). Тем не менее, в конечном итоге, авторы показали, что прием АГП был связан

с уменьшением частоты развития сосудистой деменции — ОР 0,33, 95% ДИ 0,11-0,99.

В 2014г были опубликованы результаты наблюдения 140140 пациентов >50 лет, средний возраст 61,8±8,0 лет, АГ диагностирована у 68,6% пациентов, период наблюдения — 1438836,8 пациенто-лет [21]. Из 140 тыс. пациентов АК получали 40,3%, β-АБ — 31,4%, ИАПФ — 24,2%, БРА и диуретики — по 22,9%. При анализе влияния основных классов АГП на риск развития деменции (длительность приема препаратов составляла не менее 180 сут.) статистически значимое снижение риска отмечено в 3 группах: БРА — ОР 0,59, 95% ДИ 0,56-0,62; АК — ОР 0,81, 95% ДИ 0,77-0,84; диуретики — ОР 0,87, 95% ДИ 0,83-0,91. В классах β-АБ и ИАПФ достоверного снижения риска деменции не отмечено — 1,00, 95% ДИ 0,95-1,04 и 1,14, 95% ДИ 1,08-1,19, соответственно. Полученные результаты приведены с поправкой на пол, возраст, место жительства (город или сельская местность), наличие АГ, инсульта в анамнезе, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, депрессии [21]. При этом на фоне лечения АК отмечен статистически значимо более низкий риск как сосудистой деменции — 0,80; 95% ДИ 0,72-0,88, так и БА — 0,76; 95% ДИ 0,68-0,86, сходные результаты получены на фоне терапии БРА — 0,61; 95% ДИ 0,54-0,68 и 0,56; 95% ДИ 0,48-0,65, соответственно. В группе диуретиков выявлена статистически значимо более низкая частота деменции альцгеймеровского типа — 0,78; 95% ДИ 0,68-0,90.

Несмотря на то, что большинство наблюдательных исследований показали преимущество использования АГП для профилактики деменции, все же существуют несколько исследований, которые не выявили статистически значимой ассоциации. Среди них East Boston Cohort study [22], CSHA (Canadian Study of Health and Aging) [23] и BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging) [24].

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ): АГТ и снижение когнитивных функций

Влияние АГП на когнитивные функции оценивалось в нескольких РКИ [25-34]. Результаты исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [25, 26], в котором участвовали 9297 больных высокого риска в возрасте ≥55 лет, период наблюдения 4,5 года, свидетельствуют о статистически значимом снижении риска развития постинсультных когнитивных нарушений на 41%, 95% ДИ 6-63 в группе активного лечения ИАПФ по сравнению с группой плацебо, несмотря на весьма умеренное снижение артериального давления (АД).

В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [27], эффекты снижения АД на фоне приема ИАПФ, в т.ч. в комбинации с тиазидоподобным диуретиком индапамидом были оценены у 6105 пациентов, средний возраст 64 года, с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. АГТ, включавшая примерно в половине случаев назначение индапамида, обеспечила статистически значимое снижение количества случаев прогрессирования когнитивных нарушений за период наблюдений на 19% — 95% ДИ 4-32 ($p=0,01$), особенно в подгруппе пациентов, у которых за период наблюдения развился повторный инсульт — ОР 45%; 95% ДИ 21-61 ($p=0,001$).

В то же время в ряде других РКИ статистически значимого влияния АГП на когнитивные функции обнаружено не было. В исследовании MRC (The Medical Research Council) [28] участвовали 2584 пациента, когнитивные функции которых оценивали по 2 нейропсихологическим тестам: PALT (Paired Associate Learning Test) и TMT-A (Trail Making Test Part A), период наблюдения составлял 4,5 года. В результате статистически значимых различий между группой активного лечения (диуретики, β -АБ) и группой плацебо не выявлено. Отсутствие влияния АГП на когнитивные функции могло быть связано с тем, что производилась оценка только двух когнитивных доменов [29]. Результаты исследования SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [30] в составе 4964 больных АГ в возрасте 70-89 лет, исходный балл по MMSE ≥ 24 баллов, не выявили существенной разницы между группой лечения (кандесартан \pm гидрохлоротиазид) и группой плацебо (любая другая АГТ) в снижении когнитивных функций. Но нужно учитывать тот факт, что тест MMSE не достаточно чувствителен к обнаружению когнитивного снижения у пациентов, не страдающих деменцией, что и могло привести к смещению результатов к нулевому эффекту. Исследование HYVET-COG (Hypertension in the Very Elderly Trial — Cognitive Function Assessment) [31, 32], также не показало значимого эффекта влияния терапии периндоприл/индапамид в сравнении с плацебо на когнитивные функции у больных АГ в возрасте >80 лет. В исследовании PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) [33] не наблюдалось существенной разницы в снижении когнитивных функций между группой телмисартана и группой плацебо. И, наконец, в двух параллельных исследованиях ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease) [34] также не обнаружено статистически значимых изменений когнитивных функций между группами.

РКИ: АГТ и деменция

В исследовании PROGRESS [27] не отмечено статистически значимого влияния АГТ за 4-летний период наблюдения на риск развития постинсультной деменции, за исключением подгруппы пациентов, у которых в течение периода наблюдения развился повторный инсульт — снижение риска развития постинсультной деменции на 34% по сравнению с плацебо; 95% ДИ 3-55 ($p=0,03$). Обнаружена тенденция к большему эффекту в профилактике деменции комбинированной АГТ (периндоприл + индапамид) — снижение риска на 23%; 95% ДИ 0-41 ($p=0,05$), чем монотерапии периндоприлом — снижение ОР на 8%; 95% ДИ от -48 до 21 ($p=0,6$). В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [35] не обнаружено статистически значимой разницы в частоте развития деменции между группой активного лечения (диуретики \pm β -АБ) и группой плацебо в течение 4,5 лет наблюдения: 4,2 vs 3,6 случаев деменции на 100 пациенто-лет, соответственно, снижение ОР на 14%, 95% ДИ 26-54 ($p=0,44$) [36]. Этот результат сопоставим с результатом исследования SCOPE [30]. Отрицательные результаты этих двух исследований, однако, могут быть связаны с небольшими различиями в уровне АД между группами, низкой чувствительностью шкалы MMSE для выявления снижения когнитивных функций у пациентов без деменции, а также с недостаточной статистической мощностью исследований. В исследовании HYVET-COG [31, 32] также отсутствуют статистически значимые различия между группой активного лечения (ИАПФ \pm диуретик) и плацебо в плане риска деменции — ОШ 0,86, 95% ДИ 0,67-1,09. Однако в данном случае наличие лишь тенденции к снижению риска деменции, по всей вероятности, объясняется коротким периодом наблюдения, т.к. исследование было прервано досрочно из-за явных преимуществ АГТ в плане снижения смертности, а также тем фактом, что в исследовании принимали участие только пациенты в возрасте ≥ 80 лет.

В свете вышеизложенного особый интерес представляют результаты исследования SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe Study) [37], это было первое исследование, демонстрирующее значительное снижение риска деменции на фоне АГТ. Представители Европейской рабочей группы по изучению АГ у пожилых, которая планировала исследование SYST-EUR, осуществила беспрецедентный шаг, который заключался в использовании ранее не исследовавшейся схемы терапии первой линии с применением одного из новых дигидропиридиновых АК длительного действия, нитрендипина. Соответствовавшие критериям отбора 2902 пациента в возрасте ≥ 60 лет с изолированной систолической АГ были стратифицированы по возрасту, полу и ранее перенесенным сердечно-сосудистым ослож-

ИНДАП

индапамид

НИТРЕМЕД

нитрендипин



УДАЧНАЯ КОМБИНАЦИЯ С ВЫРАЖЕННЫМИ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМ И ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЯМИ,
МОЩНЫЙ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ

АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ БЕЗ ИНСУЛЬТА И ДЕМЕНЦИИ



- Надежный контроль артериального давления¹
- Доказанные преимущества в снижении риска инсультов¹ и деменции²
- Способствуют увеличению продолжительности и качества жизни пациентов с артериальной гипертензией²

1. Staessen JA, et al. Lancet. 1997; 350:757764; PATS Collaborating Group, Chin Med J (Engl). 1995 Sep;106(9):710-7.; PROGRESS Collaborative Group, Lancet. 2001 Sep 29;358(9267):1033-41.

2. Forette F et al. Arch Intern Med. 2002; 162(18):204652.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Реклама.
Информация для специалистов здравоохранения.

ЛП-003289 от 05.11.2015; П.Н. 014236/01 от 18.08.2008

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

нениям в каждом центре, и были рандомизированы в группу плацебо (n=1417) или в группу активной терапии нитрендипином 10-40 мг/сут. (n=1485) с возможным дополнением в лечении ИАПФ и диуретика по двойному слепому дизайну. Медиана периода наблюдения составила 2 года, различия между группами плацебо и активной терапии по уровням АД в положении сидя на момент завершения исследования составили 10/5 мм рт.ст.; при этом 21,4% и 43,5%, соответственно, достигли целевых уровней АД ($p<0,001$), и ~60% пациентов в группе активной терапии продолжали получать монотерапию нитрендипином. Первичной конечной точкой в исследовании была частота фатального или нефатального инсульта, и на основании этой конечной точки исследование было досрочно прекращено на момент второго промежуточного анализа. Активная терапия способствовала снижению общей частоты возникновения инсульта на 42% ($p=0,003$), нефатального инсульта — на 44% ($p=0,007$). В исследовании SYST-EUR впервые было показано снижение заболеваемости деменцией на 50% за 2 года в группе активного лечения нитрендипином — 3,8 vs 7,7 случаев в группе плацебо на 1 тыс. пациентов в год ($p=0,05$). Средний показатель MMSE при рандомизации составлял 29 в обеих группах. При последней доступной оценке в группе активной терапии нитрендипином снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) составляло 8,3 мм рт.ст. и 3,8 мм рт.ст. ($p<0,001$), соответственно [38]. Таким образом, исследование SYST-EUR показало, что АГТ, основанная на нитрендипине, защищает от развития деменции у пожилых пациентов с систолической АГ.

По окончании первого периода, всем участникам было предложено продолжить активную терапию нитрендипином еще на 2 года, и был начат второй период — SYST-EUR II [39]. Медиана наблюдения увеличилась с 2,0 лет в первом периоде до 3,9 лет в целом. По сравнению с группой плацебо, в группе АГТ, основанной на нитрендипине, риск развития деменции был статистически значимо ниже на 55% — 3,3 и 7,4 случаев на 1 тыс. пациентов-лет, соответственно ($p<0,001$), при этом статистически значимо был ниже риск развития как БА — 1,9 и 5,0 случаев на 1 тыс. пациентов-лет, соответственно ($p<0,001$), так и риск развития смешанной и сосудистой деменции — 1,1 и 2,1 случая на 1 тыс. пациентов-лет, соответственно ($p<0,001$). Результаты расширенного периода SYST-EUR II были еще более значительными, чем первого: длительная АГТ нитрендипином у пожилых пациентов с АГ в большей степени снижает заболеваемость общей деменции, БА, сосудистой и смешанной деменции с 50% за два года до 55% за 3,9 лет, что позволяет рассматривать нитрендипин как препарат первой очереди выбора для профилактики

деменции у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ. Результаты исследования SYST-EUR являются абсолютно уникальными: ни более ранние, ни более поздние исследования по АГТ не показали такое выраженное снижение риска развития деменции. Вероятно, что, помимо прямого антигипертензивного действия, способность нитрендипина регулировать обмен кальция в клетках, который участвует во многих обменных процессах головного мозга, обусловила его церебропротективное действие, что стало основанием для таких весомых результатов.

Мета-анализы

Мета-анализ [40] показал преимущества АГТ для снижения риска деменции и улучшения когнитивных функций. В этот мета-анализ включены 19 двойных-слепых РКИ, в которых в общей сложности приняли участие 18515 больных, средний возраст 64 ± 13 лет. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 мес. (медиана — 6 мес.). По результатам мета-анализа на фоне АГТ (всеми 5 основными классами АГП) отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций. При этом АГТ обуславливала статистически значимое по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых когнитивных функций: исполнительные функции, оперативная и эпизодическая память, скорость когнитивных процессов, внимание, кроме речи. Авторами показано, что АГТ уменьшала риск развития деменции по всем причинам на 9% по отношению к контрольной группе — ОР 0,91, 95% ДИ 0,89-0,94. Представляет интерес тот факт, что взаимосвязи между антигипертензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций не выявлено, а между основной и контрольной группами не наблюдалось статистически значимых различий в снижении как САД — $-20,3\pm 6,5$ мм рт.ст. и $-14,7\pm 6,2$ мм рт.ст., соответственно ($p=0,22$), так и ДАД — $-7,3\pm 10$ и $-3,2\pm 11$ мм рт.ст., соответственно ($p=0,52$). Этот факт позволил авторам мета-анализа предположить, что у АГП существуют какие-то дополнительные механизмы, помимо снижения АД, которые обуславливают улучшение когнитивных функций.

Анализ результатов крупных исследований в систематическом обзоре 2015г [3] показал, что АГП, особенно АК, диуретики и некоторые блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), снижают риск развития когнитивного снижения и деменции. Этот систематический обзор включал 38 исследований: 18 продольных, 11 РКИ, 9 мета-анализов, в общей сложности в них приняли участие 1 346 176 больных, средний возраст которых составлял 74 года.

Еще один крупный систематический обзор опубликован в 2016г [41]. Проведен анализ литера-

туры (15 наблюдательных исследований и РКИ) за последние 5 лет. В 6 исследованиях были представлены результаты лечения АК [17, 18, 42-45], в 5 из них показана польза использования АК — снижался риск развития когнитивных нарушений или деменции [17, 18, 42, 43, 45], в 2 исследованиях результаты достигли статистической значимости — Newcastle 85+ [42] и Veteran's Affairs medical database США [17]. В исследовании Newcastle 85+ приняли участие 238 пациентов в возрасте ≥ 85 лет с АГ, получающих АГТ. Исходно и через 3 года у пациентов была проведена оценка когнитивных функций (шкала MMSE). В результате установлено, что у пациентов, принимающих АК, темп снижения когнитивных функций в течение 3 лет был ниже на 1,29 балла по шкале MMSE — 95% ДИ 0,16-2,42 ($p=0,03$), по сравнению с теми, кто принимал другие АГП. Этот результат был еще более выраженным в группе пациентов без когнитивных нарушений — исходно по шкале MMSE >24 баллов, где у пациентов, принимающих АК, скорость снижения когнитивных функций была ниже на 1,33 пункта по шкале MMSE — 95% ДИ 0,30-2,37 ($p=0,01$), в сравнении с пациентами, принимающими другие АГП. Выводы этого исследования, подтверждающие профилактическое влияние АК на состояние когнитивных функций у очень пожилых пациентов с АГ.

В 8 исследованиях изучали применение диуретиков, в 7 из них выявлена польза диуретиков в плане снижения риска развития когнитивных нарушений или деменции [17, 18, 42-46], в трех результаты достигли статистической значимости: GEMS [18], Cache County [43], Veteran's Affairs medical database, США [17]. Среди последних, в исследованиях GEMS [18] и Cache County [43] показано, что терапия диуретиками статистически значимо снижает риск развития БА [18, 43], а в исследовании Veteran's Affairs medical database, США [17] на фоне приема диуретиков обнаружено статистически значимое снижение риска развития деменции [17].

В шести из семи наблюдательных исследований сообщается о церебропротективных эффектах ИАПФ [18, 42-45, 47, 48], в двух из них результаты достигли статистической значимости [18, 47]. В 8 наблюдательных исследованиях оценивали результаты использования БРА [16-18, 34, 44, 47, 49], из которых только в четырех отмечено снижение риска развития когнитивных нарушений или деменции [16, 17, 18, 47]. В четырех из шести наблюдательных исследований выявлено снижение риска развития когнитивных нарушений на фоне применения β -АБ [16, 18, 44, 45]. Таким образом, в представленном [41] обзоре, результаты большинства исследований свидетельствуют о профилактическом влиянии АГТ на развитие когнитивных нарушений и возникновение деменции, а в ряде исследований выявлены статистически значимые различия

в пользу конкретной группы АГП, среди которых АК, диуретики, а также некоторые блокаторы РААС. Данные наиболее неоднозначны в отношении БРА, где четыре из восьми исследований отчетливо свидетельствуют о преимуществах БРА, а четыре других, включая два двойных слепых РКИ, никаких статистически значимых различий в пользу БРА не выявили.

Несмотря на наличие некоторых противоречий в результатах, оба систематических обзора [3, 41] говорят о том, что АГП, особенно АК, диуретики и некоторые блокаторы РААС, обладают церебропротективными свойствами, причем не только за счет снижения АД, но, вероятно, также и посредством дополнительных специфических нейропротективных механизмов.

В дополнение к выше описанным исследованиям, относительно недавние публикации также подтверждают профилактическое действие АК на снижение когнитивных функций и развитие деменции [50, 51]. Результаты наблюдательного исследования 2016г [50] свидетельствуют о наличии взаимосвязи между терапией АК и меньшим риском развития деменции у пожилых пациентов с АГ, средний период наблюдения составил $4,4 \pm 2,5$ года. Среди 16956 больных (средний возраст — 70,3 лет) частота деменции у пациентов, принимающих АК, была статистически значимо ниже, чем у пациентов, лечившихся другими АГП (ИАПФ, БРА, β -АБ) — 3,9 vs 6,9 на 1 тыс. человеко-лет, соответственно ($p<0,01$). Риск развития деменции у пациентов, принимающих АК, был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения — ОР = 0,53, 95% ДИ 0,39-0,72 ($p<0,01$) [50]. Результаты крупного мета-анализа 2018г [51], включающего в себя 75239 пациентов (средний возраст 72,24 года), продолжительность наблюдения в среднем 8,21 года, показали, что использование АК было связано со статистически значимым снижением риска развития деменции у пожилых пациентов с АГ — ОР 0,70; 95% ДИ: 0,58-0,85 ($p=0,0003$) по сравнению с пациентами, которые не принимают АК. При анализе подгрупп было обнаружено, что лечение дигидропиридиновыми АК было взаимосвязано с уменьшением риска развития деменции на 44% — ОШ 0,56; 95% ДИ: 0,40-0,78 ($p=0,0005$), тогда как недигидропиридиновые АК снижали риск развития деменции на 19% — 0,81, 95% ДИ: 0,57-1,15 ($p=0,24$) и эти результаты были статистически незначимыми [51].

Систематический обзор [52] сравнивал конкретные АК между собой. Из 16 исследований, только три соответствовали критериям отбора. При сравнении препаратов (нитрендипин, никардипин, цилнидипин, леркандипин, нимодипин, азелнидипин, нилвадипин) большее количество доказательств в профилактике когнитивных нарушений отмечено у нитрендипина.

Диуретики, особенно тиазидоподобные, составляя основу лечения АГ, как уже было отражено ранее в статье, снижают риск развития когнитивных нарушений и деменции [17, 18, 42-44, 46]. Недавно (2016г) были представлены данные мета-анализа, специально посвященного этому вопросу [46]. В него были включены результаты 15 исследований [14, 18-20, 22, 27, 32, 35, 53-58], выборка состояла из 52599 человек, отмечено 3444 случая деменции. На фоне лечения диуретиками авторы выявили статистически значимое снижение риска развития деменции на 17% — скорректированный ОР 0,83%, 95% ДИ 0,76-0,91 ($p=0,0001$), снижение риска развития БА на 18% — скорректированный ОР 0,82, 95% ДИ 0,71-0,94 ($p=0,004$). Регрессионный анализ показал, что эффективность диуретиков не зависела от наличия инсульта или сердечной недостаточности в анамнезе и от наличия у пациентов сопутствующих заболеваний печени и/или почек. Сравнение использования диуретиков в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии не показало разницы ($I^2=53,8\%$, $p=0,12$) между монотерапией — скорректированный ОР 0,68, 95% ДИ 0,55-0,84 ($p=0,0004$) vs комбинированной терапии с другим диуретиком — скорректированный ОР 0,58, 95% ДИ 0,40-0,84 ($p=0,004$) и комбинированной терапии с другими АГП — скорректированный ОР 0,81, 95% ДИ 0,73-0,90 ($p<0,0001$). В краткосрочной перспективе в течение <5 лет наблюдалось сопоставимое снижение риска развития деменции — скорректированный ОР 0,84; 95% ДИ 0,75-0,94 ($p=0,002$) по сравнению с более отдаленной >5 лет наблюдения — скорректированный ОР 0,81, 95% ДИ 0,71-0,92 ($p=0,001$) [46].

Механизмы церебропротективного действия АГП

Потенциальные преимущества АГТ, связанные со снижением АД, были продемонстрированы в ряде исследований, где изучалась взаимосвязь между АД и когнитивными функциями и деменцией [6, 7]. Длительная АГ повышает артериальную жесткость сосудов, что приводит к прогрессированию атеросклероза и способствует липогиалинозу в мелких сосудах. Эти сосудистые изменения могут быть причиной инсульта, хронической гипоперфузии и гипоксии, что приводит к повреждению белого вещества головного мозга или лейкоараииозу [6, 55-61]. Связанные с АГ атеросклеротические и гемодинамические механизмы способствуют также развитию субклинической БА [62]. Индуцированные высоким АД изменения сосудов могут также повредить гематоэнцефалический барьер, увеличивая проницаемость сосудов и экстравазацию белка в паренхиме головного мозга. Эта дисфункция приводит к накоплению амилоидных белков [63]. Было высказано предположение, что участие индуциро-

ванных гипоксией факторов, увеличивает образование бета-амилоида [64]. АГ может также влиять на развитие деменции, особенно БА, путем активации никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ)-оксидазы, функция которой заключается в клеточной противомикробной защитной системе, а также в клеточной пролиферации, дифференцировке и регуляции экспрессии генов [65]. Индуцированный активацией НАДФ-оксидазой церебральный воспалительный ответ может спровоцировать повышение образования бета-амилоида. Следовательно, АГТ может быть полезной для снижения риска развития деменции через эффект снижения АД. В дополнение к этому эффекту, существуют данные о том, что некоторые классы АГП, а также отдельные представители этих классов, снижают риск развития когнитивных нарушений за счет дополнительных специфических механизмов. В рамках этой статьи представлена более подробно информация о механизме нейропротективного эффекта АК и диуретиков.

В нескольких исследованиях было показано, что АК не только снижают АД, но и обладают дополнительными нейропротективными свойствами. В мета-анализе [66] было обнаружено, что у пациентов с АГ АК уменьшают риск развития инсульта в большей степени, чем другие АГП, независимо от степени снижения АД. Кохрейновский обзор [67] показал преимущества нимодипина в профилактике дальнейшего снижения когнитивных функций у пациентов с уже существующей деменцией. В этом контексте становится явным непосредственное нейропротективное антидегенеративное действие АК. Действительно, кальций, проникая в клетки через специальные кальциевые каналы, участвует во многих специфических процессах в головном мозге, особенно в обучении и памяти [68]. В настоящее время выделяют несколько типов кальциевых каналов (L, T, N, P, Q, R), обладающих разными свойствами, в т.ч. проводимость, длительность открытия и имеющих разную тканевую локализацию. В экспериментальных исследованиях, проведенных на лабораторных животных, установлено, что с возрастом увеличивается активность кальциевых каналов L-типа (long-lasting large-capacitance, от англ. long-lasting — долгоживущий, large — большой; имеется в виду проводимость канала) и транспорт кальция через мембрану гиппокампальных и кортикальных нейронов [69, 70]. Этот повышенный внутриклеточный кальций может вызвать апоптоз и повысить уязвимость нейронов к нейрогенерации. Действительно, устойчивый уровень внутриклеточного кальция может вызывать расщепление бета-секретазы — предшественника белка бета-амилоида [71] и привести к образованию бета-амилоида, который является основным составляющим компонентом амилоидных бляшек при БА [72].

Показано, что кальций способствует гиперфосфорилированию Tau-белка, который образует нейрофибрилярные клубки, прекращая стабилизировать микротрубочки, участвующие в транспорте моторных белков, что является одним из патофизиологических механизмов развития БА [73]. Еще одна система активируется в ответ на увеличение в клетке концентрации ионов кальция — это Ca^{2+} -зависимая кальпаиновая система (внутриклеточные протеазы). Кроме того известно, что с возрастом повышается ее активность, а гиперактивация кальпаиновой системы в клетках центральной нервной системы приводит к ряду нейродегенеративных заболеваний, в т.ч. БА [74].

С другой стороны, нейродегенерация вызывает дисрегуляцию кальция [75]. В трансгенной модели БА у мышей было обнаружено, что осаждение бета-амилоида увеличивает внутриклеточный кальций путем создания катион-селективных пор, через которые ионы кальция проникают в клетки [76]. Активные формы кислорода, которые образуются в результате накопления бета-амилоида, могут оказывать влияние на ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат (NMDA-рецепторы) и кальциевые каналы L-типа, что также приводит к большему притоку кальция в клетку [77, 78]. Было показано, что мутации в Tau-белке, который обычно встречается при БА, увеличивают приток кальция в клетки, изменяя функцию кальциевых каналов L-типа [79]. Таким образом, АК которые нацелены на кальциевые каналы L-типа и снижают внутриклеточные повышения кальция, будут играть ключевую роль в профилактике снижения когнитивных функций и деменции, особенно БА. Причем дигидропиридиновые АК, способные проникать через гематоэнцефалический барьер, из-за своей липофильной природы в этом отношении имеют большую значимость [67, 80].

Дополнительные нейропротективные механизмы диуретиков изучены мало. Предполагается, что они могут быть обусловлены увеличением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, что происходит при приеме диуретиков, которая, в свою очередь, оказывает нейропротективный эффект [81, 82] и таким образом может влиять на риск развития когнитивных нарушений [83, 84]. Диуретики увеличивают мозговой кровоток и снижают окислительный стресс [85].

В числе механизмов церебропротективного эффекта блокаторов системы ренин-ангетензина рассматривают увеличение мозгового кровотока, снижение окислительного стресса, влияние на нейропластичность, снижение активации воспалительных цитокинов головного мозга, влияние на синтез бета-амилоида, а для β -АБ — вазодилатирующий эффект некоторых из них и уменьшение отложения бета-амилоида в тканях мозга [85].

Церебропротективные эффекты нитрендипина.

В клинической практике АК появились в 70-х гг XX века. За прошедшие годы они заняли важнейшее место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. К первому поколению АК относятся верапамил, дилтиазем и нифедипин. Второе поколение АК состоит из производных дигидропиридинов (например, нитрендипин), оно заняло ключевое место в лечении АГ [86]. Нитрендипин — дигидропиридиновый АК, доказавший снижение риска инсульта и деменции у пациентов, получающих АГТ в крупных плацебо-контролируемых, международных исследованиях [38, 39, 87]. Особенностью препарата является быстрое начало действия, уже через 30 мин после приема, что позволяет применять препарат для быстрого снижения АД. Таким образом, пациенты, принимающие нитрендипин планово, могут принимать его дополнительно для купирования резкого повышения АД [86]. Побочные эффекты, характерные для дигидропиридиновых АК: отеки ног, приливы и покраснение лица, ощущение сердцебиения, головокружение, слабость и т.д., обычно выражены слабо или умеренно, дозозависимы, носят временный характер и не требуют отмены препарата. Важнейшим для оценки эффективности нитрендипина является исследование SYST-EUR, которое более подробно уже было описано выше; результаты SYST-EUR свидетельствуют о том, что АГТ, основанная на нитрендипине, способствует снижению общей частоты возникновения инсульта на 42% ($p=0,003$), нефатального инсульта — на 44% ($p=0,007$). В исследовании SYS-EUR впервые было показано снижение заболеваемости деменцией на 50% за 2 года в группе активного лечения нитрендипином, а более длительная АГТ нитрендипином в большей степени снижает заболеваемость БА и сосудистую деменцию у пожилых пациентов с АГ до 55% в среднем за 3,9 лет. Данное исследование является уникальным, поскольку впервые было доказано такое высокое снижение риска развития деменции, и до сих пор нет исследований, которые бы показали подобные результаты для АГП в профилактике деменции. В Российском консенсусе по лечению АГ у пациентов >80 лет, также были особо отмечены результаты исследования SYST-EUR [88], подчеркивается его огромное клиническое значение для гериатрических больных.

Хорошо изучены механизмы церебропротективного действия нитрендипина: он уменьшает количество внутриклеточного Ca^{2+} , стимулирующего апоптоз нейроцитов и образование свободных радикалов; осуществляет вазодилатацию сосудов головного мозга; снижает повышенную активность тромбоцитов, вырабатывающих тромбин — основной источник бета-амилоида; а также за счет его способности проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать продукцию нейротрансмиттеров,

угнетающих образование бета-амилоида [89, 90]. Самым отличительным механизмом церебропротективного эффекта нитрендипина от ряда других препаратов группы АК, является его двойное действие на бета-амилоид, играющий важную роль в патогенезе БА — с одной стороны он уменьшает его продукцию, а с другой стороны, он облегчает его клиренс (выведение) через гематоэнцефалический барьер [89, 90].

Таким образом, экспериментальные и клинические данные позволяют рассматривать нитрендипин как препарат, обладающий уникальными выраженными церебропротективными эффектами, причем не только за счет снижения АД. Имеющаяся информация позволяет рассматривать нитрендипин как потенциально важный компонент АГТ для широкого спектра пациентов с АГ и особенно у тех из них, кто имеет предрасположенность к развитию цереброваскулярных событий или БА, а также у пациентов пожилого и старческого возрастов.

Церебропротективные эффекты индапамида. Применение диуретиков для лечения АГ насчитывает полувековую историю. Диуретики — гетерогенный класс АГП, различающихся точкой приложения действия в нефроне, антигипертензивной и диуретической эффективностью, продолжительностью действия и оказываемыми метаболическими эффектами. Мочегонные средства классифицируются на “петлевые” диуретики, калий-сберегающие диуретики, осмодиуретики, тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики используются в клинической практике дольше, чем все другие классы АГП — с конца 50-х годов прошлого века. Их условно можно разделить на два поколения. Первое поколение включает производные бензотиадиазина (гидрохлортиазид, бендрофлюметиазид, политиазид и др.) и фталимидина (хлорталидон и др.), второе поколение — производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон). Среди диуретиков второго поколения в первую очередь привлекает внимание индапамид, который по химической структуре представляет собой производное хлорбензамида, содержащего метилиндолиновую группу. Уникальный спектр фармакологических свойств индапамида позволяет отнести его к третьему поколению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Индапамид вызывает натрийурез и диурез при назначении в высоких дозах. Между тем, в дозах до 2,5 мг/сут., которые рекомендуются для лечения АГ, индапамид действует, в основном, как артериальный вазодилататор. Суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут., но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилататором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие [91].

Тиазидоподобный диуретик индапамид является уникальным представителем своего класса, в т.ч. в связи с наличием большого количества научных исследований, свидетельствующих о его эффективности и безопасности, а также органопротективных свойствах, в частности, церебропротективных [92-95]. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты исследования PROGRESS [27], о чем подробно изложено выше. В этой связи также представляет интерес отечественное исследование [92], в котором изучали структурные изменения головного мозга у больных АГ на фоне приема индапамида ретард в сравнении с эналаприлом. Анализ результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга показал, что исходно у 89,5% включенных в исследование больных АГ без неврологической симптоматики были выявлены структурные изменения головного мозга. Результаты проспективной части исследования через 5 лет наблюдения согласно МРТ головного мозга указывают на отчетливую отрицательную динамику в виде увеличения степени выраженности и повышения частоты распространения структурных признаков гипертензивной энцефалопатии, обнаруживаемых уже у 99% пациентов. При изучении церебропротективной активности используемых в работе препаратов при проведении перфузионной сцинтиграфии головного мозга было обнаружено, что под влиянием терапии индапамидом ретард происходило более выраженное уменьшение количества гипоперфузируемых секторов, причем в затылочной доле головного мозга оно было статистически достоверным, тогда как на фоне терапии эналаприлом отмечалась только тенденция к некоторому снижению их количества. При изучении влияния индапамида ретард на МРТ-изменения головного мозга было обнаружено статистически значимое уменьшение частоты распространения и степени выраженности структурных признаков гипертонической энцефалопатии, тогда как положительное влияние эналаприла на эти показатели было значительно менее выраженным и статистически недостоверным. В значительной степени это можно объяснить особенностями фармакологического действия индапамида, которому присущи сосудорасширяющие свойства и способность улучшать показатели эндотелий-зависимой вазодилатации. Диуретическое действие препарата может быть одним из важных компонентов его церебропротективной активности при гидроцефалических изменениях и признаках перивентрикулярного отека, обнаруженных при МРТ у большинства пациентов [92].

Другое исследование [93] показало, что индапамид ингибирует продукцию пептида Аβ (бета-амилоид). В обработанной индапамидом культуре клеток, обнаружено статистически значимое снижение уровня экспрессии секретируемого пептида APP-β

(sAPP β) и ассоциированного с клеточной мембраной белка CTF β (C-terminal fragment), также уменьшалась ферментативная активность β -сайта APP-расщепляющего фермента 1 (BACE1). В дополнение к этому, было показано, что индапамид улучшает клиренс A β . Эти данные позволяют предположить, что индапамид может замедлять темпы прогрессирования БА [93]. В другом экспериментальном исследовании [94] назначение индапамида в высоких и низких дозах обеспечивало нормализацию площади поперечного сечения стенки сосуда, а также увеличивало растяжимость мозговых артериол независимо от снижения среднего и пульсового АД. Эти данные свидетельствуют о том, что индапамид ослабляет процессы гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки, причем этот механизм не связан с его антигипертензивным эффектом, и улучшение структуры мозговых артериол происходит за счет церебропротективного эффекта. Индапамид уменьшает индуцированную ишемией гиперпроницаемость клеток капиллярного эндотелия головного мозга, т.е. снижает повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера [95].

Действительно, сегодня индапамид является современным тиазидоподобным диуретиком, который довольно широко и успешно используется для лечения АГ. Оригинальный препарат индапамида известен в России сравнительно давно и уже хорошо зарекомендовал себя в качестве АГП. Более 20 лет назад в России был зарегистрирован препарат-дженерик индапамида — Индап (PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic). Проведенные исследования по биоэквивалентности продемонстрировали его полное соответствие оригинальному препарату. С практической точки зрения в сравнительном исследовании по клиническому эффекту, оказываемого препаратом Индап, с эффектом оригинального индапамида, получены объективные доказа-

тельства терапевтической эквивалентности Индапа обоим формам оригинального индапамида [96].

Эти данные позволяют использовать Индап как в качестве монотерапии, так и в комбинации с различными АГП, что может быть полезным не только в снижении АД у пациентов с АГ, но предотвратить снижение когнитивных функций и развитие деменции, за счет церебропротективного эффекта.

Заключение

В настоящее время накоплено большое количество исследований, изучающих влияние АГТ на профилактику снижения когнитивных функций и развитие деменции. И, несмотря на то, что иногда они дают противоречивые результаты за счет определенных методологических ограничений, все же потенциальные преимущества АГТ очевидны. Расширение знаний в области патофизиологических механизмов этого эффекта, обусловленных не только снижением АД, но и прямым нейропротективным эффектом некоторых АГП, позволяет нам более осознанно использовать те или иные АГП в определенных клинических ситуациях. Представленные в настоящем обзоре литературные источники позволяют рассматривать АК и диуретики в качестве важного компонента лечения АГ у пациентов, в т.ч. пожилого и старческого возрастов, для профилактики снижения когнитивных функций и развития БА или сосудистой деменции. Нитрендипин среди АК и индапамид среди диуретиков обладают наибольшей доказательной базой, свидетельствующей о наличии у них выраженных церебропротективных свойств.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Yahn NN, Zaharov VV, Lokshina AB, et al. Dementia: guidelines for doctors. Moscow: MED press-inform; 2011. 264 p. (In Russ.) Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменция: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 264 с. ISBN 978-5-98322-723-1.
2. Damulin IV. Cognitive disorder. Some issues of clinical picture, diagnosis, therapy. Moscow; 2012. 19 p. (In Russ.) Дамулин И.В. Когнитивные расстройства. Некоторые вопросы клиники, диагностики, лечения. М.; 2012. 19 с.
3. Rouch L, Cestac P, Hanon O, et al. Antihypertensive Drugs, Prevention of Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses, with Discussion of Potential Mechanisms. CNS Drugs. 2015;29(2):113-30. doi:10.1007/s40263-015-0230-6.
4. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005;366(9503):2112-7. doi:10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
5. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? Neurology. 2009;72(4):368-74. doi:10.1212/01.wnl.0000341271.90478.8e.
6. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol. 2005;4(8):487-99. doi:10.1016/S1474-4422(05)70141-1.
7. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2016;68(6):e67-94. doi:10.1161/HYP.0000000000000053.
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Russ J Cardiol. 2014;19(1):7-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;19(1):7-94. doi:10.1093/euroheartj/eh1151.
9. Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot JM, et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. Expert Rev Neurother. 2009;9(9):1413-31. doi:10.1586/ern.09.89.
10. 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;7(5):250-61. doi:10.1016/j.amjopharm.2009.11.001.
11. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of vascular aging. Neurology. 1999;53(9):1948-52.
12. Hajjar I, Catoe H, Sixta S, et al. Cross-sectional and longitudinal association between antihypertensive medications and cognitive impairment in an elderly population. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60(1):67-73.
13. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. Arch Neurol. 2003;60(2):223-8.
14. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. Arch Neurol. 2006;63(5):686-92. doi:10.1001/archneur.63.5.noc60013.

15. Peila R, White LR, Masaki K, et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006;37(5):1165-70. doi:10.1161/01.STR.0000217653.01615.93.
16. Li N-C, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ*. 2010;340:b5465. doi:10.1136/bmj.b5465.
17. Johnson ML, Parikh N, Kunik ME, et al. Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus. *Alzheimers Dement*. 2012;8(5):437-44. doi:10.1016/j.jalz.2011.05.2414.
18. Yasar S, Xia J, Yao W, et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology*. 2013;81(10):896-903. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a35228.
19. Haag MDM, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology*. 2009;72(20):1727-34. doi:10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f.
20. In't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*. 2001;22(3):407-12.
21. Chiu WC, Ho WC, Lin MH, et al. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens*. 2014;32(4):938-47. doi:10.1097/HJH.000000000000086.
22. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, et al. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol*. 2001;58(10):1640-6.
23. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*. 2002;156(5):445-53.
24. Yasar S, Corrada M, Brookmeyer R, et al. Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging*. 2005;26(2):157-63. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.009.
25. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomized trial. *BMJ*. 2002;324(7339):699-702.
26. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
27. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069-75. doi:10.1001/archinte.163.9.1069.
28. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ*. 1992;304(6824):405-12.
29. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*. 1996;312(7034):801-5.
30. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21(5):875-86. doi:10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89.
31. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
32. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):683-9. doi:10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
33. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamol versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):875-84. doi:10.1016/S1474-4422(08)70198-4.
34. Anderson C, Teo K, Gao P, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):43-53. doi:10.1016/S1474-4422(10)70250-7.
35. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255-64.
36. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med*. 1994;154(19):2154-60.
37. 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.
38. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352(9137):1347-51.
39. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al. 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.
40. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073-82. doi:10.1097/HJH.0b013e318238603f53.
41. Yasar S, Schuchman M, Peters J, et al. Relationship Between Antihypertensive Medications and Cognitive Impairment: Part I. Review of Human Studies and Clinical Trials. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(8):67. doi:10.1007/s11906-016-0674-1.
42. Peters R, Collerton J, Granic A, et al. Antihypertensive drug use and risk of cognitive decline in the very old: an observational study — the Newcastle 85+ Study. *J Hypertens*. 2015;33(10):2156-64. doi:10.1097/HJH.0000000000000653.
43. Chuang YF, Breitner JCS, Chiu YL, et al. Use of diuretics is associated with reduced risk of Alzheimer's disease. The Cache County Study. *Neurobiol Aging*. 2014;35(11):2429-35. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.002.
44. Wagner G, Icks A, Abholz HH, et al. Antihypertensive treatment and risk of dementia: a retrospective database study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(3):195-201. doi:10.5414/CP201284.
45. Gelber R, Ross G, Petrovitch H, et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology*. 2013;81:888-95. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a351d4.
46. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, et al. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens*. 2016;34(6):1027-35. doi:10.1097/HJH.0000000000000868.
47. Davies N, Kehoe P, Shlomo YB, et al. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *J Alzheimers Dis*. 2014;26(4):699-708. doi:10.3233/JAD-2011-110347.
48. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Age (Dordr)*. 2013;35(2):441-53. doi:10.1007/s11357-011-9360-z.
49. Hsu CY, Huang CC, Chan WL, et al. Angiotensin-receptor blockers and risk of Alzheimer's disease in hypertension population—a nationwide cohort study. *Circ J*. 2013;77(2):405-10. doi:10.1253/circj.CJ-12-0658.
50. Wu CL, Wen SH. A 10-year follow-up study of the association between calcium channel blocker use and the risk of dementia in elderly hypertensive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4593. doi:10.1097/MD.00000000000004593.
51. Hussain S, Singh A, Rahman SO, et al. Calcium channel blocker use reduces incident dementia risk in elderly hypertensive patients: A meta-analysis of prospective studies. *Neurosci Lett*. 2018;671:120-7. doi:10.1016/j.neulet.2018.02.027.
52. 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. doi:10.1177/2040622315582353.
53. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40. doi:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
54. Rastas S, Pirttilä T, Mattila K, et al. Vascular risk factors and dementia in the general population aged >85 years. Prospective population-based study. *Neurobiol Aging*. 2010;31(1):1-7. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.02.020.
55. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol*. 1999;56(8):991-6.
56. Ohru T, Matsui T, Yamaya M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(4):649-50. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52178.7.x.
57. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiol*. 2003;22(6):316-25. doi:10.1159/000072920.
58. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, et al. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old the 90p study. *Ann Neurol*. 2010;67(1):114-21. doi:10.1002/ana.21915.
59. Hainsworth AH, Markus HS. Do in vivo experimental models reflect human cerebral small vessel disease? A systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(12):1877-91. doi:10.1038/jcbfm.2008.91.
60. Liao D, Cooper L, Cai J, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 1996;27(12):2262-70.
61. Suter OC, Sunthorn T, Kraftsik R, et al. Cerebral hypoperfusion generates cortical watershed microinfarcts in Alzheimer disease. *Stroke*. 2002;33(8):1986-92.
62. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*. 1997;244(3):135-42.
63. Hardy JA, Mann DM, Wester P, et al. An integrative hypothesis concerning the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1986;7(6):489-502.

64. Zhang X, Zhou K, Wang R, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha)-mediated hypoxia increases BACE1 expression and beta-amyloid generation. *J Biol Chem.* 2007;282(15):10873-80. doi:10.1074/jbc.M608856200.
65. Iadecola C, Park L, Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. *Stroke.* 2009;40(3 Suppl):S40-4. doi:10.1161/STROKEAHA.108.533638.
66. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am J Hypertens.* 2004;17(9):817-22. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.06.002.
67. Lopez-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;3:CD000147. doi:10.1002/14651858.CD000147.
68. Berridge MJ. Calcium signalling and Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 2011;36(7):1149-56. doi:10.1007/s11064-010-0371-4.
69. Thibault O, Gant JC, Landfield PW. Expansion of the calcium hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: minding the store. *Aging Cell.* 2007;6(3):307-17. doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00295.x.
70. Thibault O, Landfield PW. Increase in single L-type calcium channels in hippocampal neurons during aging. *Science.* 1996;272(5264):1017-20.
71. Pierrot N, Ghisdal P, Caumont AS, et al. Intraneuronal amyloid-beta1-42 production triggered by sustained increase of cytosolic calcium concentration induces neuronal death. *J Neurochem.* 2004;88(5):1140-50.
72. Querfurth HW, Selkoe DJ. Calcium ionophore increases amyloid beta peptide production by cultured cells. *Biochemistry (Mosc).* 1994;33(15):4550-61.
73. Mattson MP. Antigenic changes similar to those seen in neurofibrillary tangles are elicited by glutamate and Ca²⁺ influx in cultured hippocampal neurons. *Neuron.* 1990;4(1):105-17.
74. Nixon RA. The calpains in aging and aging-related diseases. *Ageing Res Rev.* 2003;2(4):407-18.
75. Green KN, LaFerla FM. Linking calcium to Abeta and Alzheimer's disease. *Neuron.* 2008;59(2):190-4. doi:10.1016/j.neuron.2008.07.013.
76. Kuchibhotla KV, Goldman ST, Lattarulo CR, et al. Abeta plaques lead to aberrant regulation of calcium homeostasis in vivo resulting in structural and functional disruption of neuronal networks. *Neuron.* 2008;59(2):214-25. doi:10.1016/j.neuron.2008.06.008.
77. Yu JT, Chang RCC, Tan L. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Prog Neurobiol.* 2009;89(3):240-55. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.07.009.
78. Mattson MP. Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol Rev.* 1997;77(4):1081-132. doi:10.1152/physrev.1997.77.4.1081.
79. Furukawa K, Wang Y, Yao PJ, et al. Alteration in calcium channel properties is responsible for the neurotoxic action of a familial frontotemporal dementia tau mutation. *J Neurochem.* 2003;87(2):427-36.
80. Trompet S, Westendorp RGJ, Kamper AM, et al. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging.* 2008;29(2):306-8. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.006.
81. Lu N, Dubreuil M, Zhang Y, et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):547-51. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206917.
82. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, et al. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain.* 2009;132(Pt 2):377-82. doi:10.1093/brain/awn316.
83. Al-khateeb E, Althaher A, Al-khateeb M, et al. Relation between uric acid and Alzheimer's disease in elderly Jordanians. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(3):859-65. doi:10.3233/JAD-142037.
84. Reyes AJ. Heart failure, dementia, and diuretics: is uric acid involved? *Arch Intern Med.* 2006;166(20):2286. doi:10.1001/archinte.166.20.2286.
85. Hernandez I, Duron E, Vidal JS, et al. Treatment options and considerations for hypertensive patients to prevent dementia. *Exp Opin Pharmacother.* 2017;18(10):989-1000. doi:10.1080/14656566.2017.1333599.
86. Syrov AV, Sturov NV. Patient of senile age with arterial hypertension in outpatient treatment. *Clinical Gerontology.* 2018;3-4:28-34. (In Russ.) Сыров А. В., Стуров Н. В. Пациент старческого возраста с артериальной гипертензией на амбулаторном приеме. *Клиническая геронтология.* 2018;3-4:28-34. doi:10.26347/1607-2499201803-04028-034.
87. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo for older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens.* 1998;16(12Pt 1):1823-9.
88. Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YuV, et al. Treatment of arterial hypertension in patients at the age of 80 years or older and patients with senile asthenia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(1):8-21 (In Russ.) Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Котовская Ю. В. и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(1):8-21. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-8-21.
89. Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M, et al. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of beta-amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol.* 2011;659(2-3):124-9. doi:10.1016/j.ejphar.2011.03.048.
90. Paris D, Bachmeier C, Patel N, et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower Aβ accumulation by targeting both the production and the clearance of Aβ across the blood-brain barrier. *Mol Med.* 2011;17(3-4):149-62. doi:10.2119/molmed.2010.00180.
91. Preobrazhensky DV, Sidorenko BA, Shatunova IM, et al. Thiazide and thiazide-like diuretics as a principal choice of modern antihypertension treatment. *Russ J Cardiol.* 2004;9(4):5-13. (In Russ.) Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Шатунова И. М. и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2004;9(4):5-13.
92. Карпов RS, Мордовин VF. Chronic forms of cerebrovascular pathology in patients with arterial hypertension: detection frequency, dynamics of development, features of therapy. *Diseases of the heart and blood vessels.* 2006;1(3):17-21. (In Russ.) Карпов Р. С., Мордовин В. Ф. Хронические формы цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертензией: частота выявления, динамика развития, особенности терапии. *Болезни сердца и сосудов.* 2006;1(3):17-21.
93. Lu M, Ma L, Wang X, et al. Indapamide suppresses amyloid-β production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity. *Int J Clin Exp Med.* 2017;10(4):5922-30.
94. Chillon JM, Baumbach GL. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertension.* 2004;43(5):1092-7. doi:10.1161/01.HYP.0000122874.21730.81.
95. Nishioku T, Takata F, Yamauchi A, et al. Protective Action of Indapamide, a Thiazide-Like Diuretic, on Ischemia-Induced Injury and Barrier Dysfunction in Mouse Brain Microvascular Endothelial Cells. *J Pharmacol Sci.* 2007;103(3):323-7. doi:10.1254/jphs.SC0060222.
96. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Deev AD, et al. Indap effectiveness and tolerability, in comparison to Arifon and Arifon retard, as monotherapy or in combination with ACE inhibitors, among patients with mild to moderate arterial hypertension. Multi-center, open, randomized, cross-over study. *Russ J Cardiol.* 2006;11(2):73-7. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Деев А. Д. и др. Изучение эффективности и переносимости препарата Индап в сравнении с препаратами Арифон и Арифон Ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. *Российский кардиологический журнал.* 2006;11(2):73-7.