

Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения

Остроумова О. Д.^{1,2}, Кочетков А. И.¹, Остроумова Т. М.²

Одним из наиболее простых и доступных маркеров поражения сосудов при артериальной гипертензии и увеличения их жесткости является повышенное пульсовое артериальное давление (ПД). На сегодняшний день накоплена обширная доказательная база способности ПД вызывать нарушения в центральной нервной системе, вести к повреждению и гибели нейронов и тем самым способствовать возникновению и прогрессированию когнитивных нарушений. Избыточное ПД обуславливает нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, способно интенсифицировать продукцию активных форм кислорода в центральной нервной системе, вести к эндотелиальной дисфункции, микрокровоизлияниям и непосредственно стимулировать образование β -амилоида — субстрата болезни Альцгеймера и деменции при ней. В связи с важной ролью повышенного ПД в нарушении когнитивного функционирования, важным аспектом эффектов антигипертензивных препаратов служит их влияние на ПД и способность снижать его, поскольку это может позволить снизить риск дебюта и усугубления уже имеющихся когнитивных нарушений. Поэтому среди антигипертензивных препаратов особого внимания заслуживает фиксированная комбинация амлодипин/индапамид ретард, поскольку она имеет доказательную базу своего мощного потенциала в снижении ПД и у пациентов с артериальной гипертензией, что, в свою очередь, может способствовать повышению качества их жизни.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, пульсовое артериальное давление, амлодипин, индапамид ретард.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Pulse pressure and cognitive impairment

Ostroumova O. D.^{1,2}, Kochetkov A. I.¹, Ostroumova T. M.²

Elevated pulse pressure (PP) is the one of simplest and most accessible markers of vascular damage and increased arterial stiffness in hypertension (HTN). To date, an extensive body of evidence has been accumulated in terms of the PP effect on central nervous system (CNS), leading to neuronal damage and death, which contribute to the development and progression of cognitive impairment (CI). Elevated PP violate the blood-brain barrier, can intensify the production of reactive oxygen species in the CNS, lead to endothelial dysfunction, microbleeds and directly stimulate the amyloid beta creation, which is a substrate of Alzheimer's disease. Due to the important role of increased PP in CI, an important aspect of antihypertensives' effects is their impact on PP and the ability to reduce it. Among antihypertensives, a single-pill combination of amlodipine/indapamide sustained release deserves special attention, since it has a body of evidence for reducing PP and thereby improving cognitive functioning in patients with HTN, which in turn will improve their quality of life.

Key words: cognitive impairment, hypertension, pulse pressure, amlodipine, indapamide sustained release.

Остроумова О. Д.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Кочетков А. И. — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, ORCID: 0000-0001-5801-3742, Остроумова Т. М. — к.м.н., врач-невролог, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-4258-1889.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ostroumova.olga@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, КН — когнитивные нарушения, КФ — когнитивная функция, КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , ФР — фактор риска, ЦНС — центральная нервная система, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 18.01.2021

Рецензия получена 25.01.2021

Принята к публикации 27.01.2021



Для цитирования: Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Остроумова Т. М. Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4317. doi:10.15829/1560-4071-2021-4317

Relationships and Activities: none.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Ostroumova O. D.* ORCID: 0000-0002-0795-8225, Kochetkov A. I. ORCID: 0000-0001-5801-3742, Ostroumova T. M. ORCID: 0000-0003-4258-1889.

*Corresponding author:
ostroumova.olga@mail.ru

Received: 18.01.2021 **Revision Received:** 25.01.2021 **Accepted:** 27.01.2021

For citation: Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Ostroumova T. M. Pulse pressure and cognitive impairment. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4317. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4317

Когнитивные нарушения (КН) входят в число наиболее значимых проблем современного здравоохранения. С одной стороны, это связано с тем, что в своем финале они трансформируются в деменцию, состояние, сопровождающееся утратой сразу комплекса когнитивных функций, что оказывает значительное негативное влияние на повседневную жизнь пациента, ведет к частичной или полной утрате им своей независимости и самостоятельности, а в некоторых случаях диктует необходимость в постороннем уходе [1]. С другой стороны, значимость КН обусловлена их высокой распространенностью, причем в последние десятилетия наблюдается тренд увеличения встречаемости КН. Так, за период с 1990 по 2016гг зафиксирован рост численности пациентов с деменцией на 117% [2]. Согласно эпидемиологическим данным по состоянию на 2010г, число пациентов с деменцией во всём мире находилось на отметке 35,6 млн человек, а по прогнозам к 2040г эта цифра может увеличиться более чем в 2 раза, достигнув 81 млн [1].

Когнитивные нарушения имеют множество факторов риска (ФР) развития, среди которых изменение уровня системного артериального давления (АД), дисфункция эндотелия, ремоделирование и повышение жесткости сосудов, особенности образа жизни пациента (в т.ч. курение и употребление алкоголя), собственно изменение метаболизма нервной ткани с накоплением тех или иных субстанций (например, β -амилоида и тау-белка при болезни Альцгеймера), оказывающих негативное влияние на нейрональные трофико-функциональные процессы, системные метаболические расстройства (в частности, сахарный диабет и дислипидемии), нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий) [3].

Одним из важнейших ФР КН является артериальная гипертония (АГ), что подчеркивается в действующих Европейских [4] и Российских [5] клинических рекомендациях по АГ. Эксперты обращают внимание на то, что КН представляют собой одно из клинических проявлений поражения головного мозга как органа-мишени АГ [4]. Во Фрамингемском исследовании было показано, что повышение систолического АД (САД) на каждые 10 мм рт.ст. ассоциируется со снижением памяти и концентрации внимания [6]. КН обнаруживаются у 73% пациентов как среднего, так и пожилого возраста, с длительностью АГ >5 лет, а деменцию рассматривают как осложнение АГ [7]. На сегодняшний день АГ входит в число ФР как сосудистых, так и нейродегенеративных и смешанных КН и рассматривается как важнейший модифицируемый фактор КН [4, 5]. В клинических исследованиях продемонстрировано, что рациональная антигипертензивная терапия (АГТ), обеспечивающая достижение и поддержание АД на целевом уровне, позволяет уменьшить выраженность по-

вреждения сосудов головного мозга и даже вызвать регресс подобных изменений, что, в свою очередь, способствует снижению риска развития и прогрессирования КН [8].

На сегодняшний день выделены маркеры поражения сосудов как органа-мишени АГ, среди них наиболее простым, доступным и воспроизводимым является повышенное пульсовое АД (ПД) [4, 5]. Согласно действующим рекомендациям ПД ≥ 60 мм рт.ст. представляет собой маркер поражения сосудов у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с АГ [4, 5]. К настоящему времени накоплен достаточно большой объём данных, свидетельствующий о взаимосвязи ПД с КН. Исходя из этого далее нам бы хотелось рассмотреть механизмы ассоциированности ПД с КН и представить возможности антигипертензивных препаратов (АГП) в снижении ПД.

Патофизиологические механизмы развития поражения головного мозга на фоне повышенного ПД

ПД в артериальной системе непосредственно формируется за счёт работы левого желудочка и пульсовых колебаний гидростатического давления крови [9]. ПД (разница между САД и диастолическим АД (ДАД)) в нормальных условиях демпфируется за счет эластических свойств магистральных артерий (прежде всего корня и восходящего отдела аорты), когда в систолу часть кинетической энергии кровотока переходит в потенциальную энергию стенок артерий, которая, в свою очередь, в диастолу вновь трансформируется в кинетическую энергию крови, за счёт чего и достигается непрерывность кровотока. Однако в некоторых случаях ПД может повышаться; особенно чётко это прослеживается по мере старения [10]. В основе увеличения ПД лежат 2 ведущих механизма: прогрессирующее увеличение жесткости магистральных артерий, возникающее на фоне дисфункции эндотелия и непосредственно изменения структуры стенок сосудов [9], и избыточное отражение пульсовых волн от периферических сосудов с высоким сопротивлением, что аналогичным образом отчасти связано с повышением ригидности последних [11]. В такой ситуации происходит аугментация САД за счёт более быстрого возвращения отраженной пульсовой волны к сердцу в связи с увеличенной жесткостью артерий, и эта волна накладывается на систолическую фазу давления в сосуде, повышая его, в то время как ДАД не изменяется либо несколько снижается [10]. Такое изменение гемодинамики имеет ряд важных последствий: во-первых, возрастает постнагрузка на левый желудочек, и повышенное САД начинает оказывать повреждающее действие в периферических органах и тканях, в т.ч. в веществе головного мозга, поскольку его сосудистая сеть имеет низкое сопротивление, что делает ее уязвимой к повышенному гидростатическому давлению крови, во-вторых, в диастолу создаются предпо-

сылки к возникновению эпизодов ишемии на уровне периферических тканей, включая центральную нервную систему (ЦНС) [9]. В конечном счёте такая перестройка гемодинамики и увеличенное ПД создает предпосылки для органных изменений, что со стороны головного мозга клинически может проявляться в виде КН [9].

Церебральные микрососуды имеют особенности строения, заключающиеся в отсутствии наружной эластической пластинки, что делает их более хрупкими по сравнению с сосудами других отделов сосудистого русла [12]. Кровеносные сосуды в головном мозге участвуют в формировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) — структуры, которая обеспечивает избирательный селективный транспорт молекул и клеточных элементов из системного кровотока в вещество головного мозга, благодаря чему обеспечивается химический гомеостаз ЦНС, который, в свою очередь, необходим для нормальной работы нейронов и трансдукции нервных импульсов между ними [9]. ГЭБ состоит из эндотелиальных клеток, соединенных плотными контактами, перицитов и ножек астроцитов, которые окружают микрососуды [13]. Плотные контакты блокируют проникновение компонентов крови в головной мозг через пространства между отдельными церебральными эндотелиальными клетками; перициты регулируют экспрессию генов эндотелиальных клеток и поляризуют концевые ножки астроцитов; а астроциты выделяют факторы, которые регулируют и поддерживают клеточные взаимодействия внутри ГЭБ, между ГЭБ и нейронами [14]. Широко распространено мнение, что нарушение структуры ГЭБ вызывает ряд нейродегенеративных заболеваний, включая деменцию при болезни Альцгеймера [9].

Появляется всё больше данных о том, что повышенное ПД является потенциальным ключевым фактором нарушения целостности ГЭБ и развития КН [15, 16]. Наличие повышенного ПД коррелирует с повреждением микрососудистой системы головного мозга, а также со структурными нарушениями в белом веществе головного мозга, характерными для пациентов пожилого возраста [17]. Так, ценность повышенного ПД как независимого предиктора развития и прогрессирования КН выявлена в ряде крупных популяционных исследований [18–20]. В исследовании 2019г Chiesa ST, et al. [21] обнаружили взаимосвязь между прогрессированием КН и скоростью пульсовой волны на уровне каротидных артерий, которая представляет собой маркер повышенной артериальной жесткости. Было доказано, что у пациентов среднего возраста со значениями скорости пульсовой волны из верхнего квартиля на 50% выше риск развития КН. В дополнение к этому в другой работе [22] на модели грызунов показано, что высокое ПД у мышей дикого типа и мышей с индуци-

рованной болезнью Альцгеймера увеличивает риск микрокровоизлияний в ЦНС. Следует отметить, что предрасположенность к церебральным микрокровоизлияниям является характерной чертой болезни Альцгеймера и деменции, ассоциированной с ней [9]. Принимая во внимание описанные выше факты, можно сделать вывод о важной роли ПД как нового патогенетического фактора возникновения и прогрессирования КН.

ПД может вызывать повреждение клеток эндотелия церебральных сосудов [9]. ПД оказывает регуляторные эффекты как на уровне отдельных эндотелиоцитов, так и в масштабах всего микроциркуляторного русла головного мозга. В частности, известно, что при повышении ПД >70 мм рт.ст. возникает циклическое патологическое растяжение сосудов на 15–20%, тогда как при нормальном ПД (30–50 мм рт.ст.) растяжение кровеносных сосудов достигает уровня только в 5% и носит физиологический характер [23, 24]. Физиологическое растяжение необходимо для поддержания должной экспрессии генов эндотелиоцитов и функционирования последних, в частности для передачи сигналов между клетками, сбалансированной генерации активных форм кислорода и обеспечения постоянства клеточного гомеостаза эндотелия. И наоборот, патологическое растяжение несет за собой прямо противоположные последствия: окислительный стресс, воспаление и апоптоз эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, может негативным образом сказываться не только на состоянии эндотелия мозговых сосудов, но и может нарушать целостность ГЭБ [24].

Патологическое растяжение мозговых сосудов потенцирует продукцию активных форм кислорода и воспалительных цитокинов эндотелиальными клетками. Повышение содержания супероксид-аниона ведет к окислительному повреждению тканей головного мозга и увеличивает образование пероксида водорода, который, в свою очередь, активизирует воспалительный путь с участием ядерного фактора-кВ. Воспалительные цитокины, образующиеся на фоне окислительного стресса, включая VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1, сосудистая молекула клеточной адгезии типа 1), ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, молекула межклеточной адгезии типа 1), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины 6 и 8, служат дополнительными триггерами интенсификации воспаления в кровеносных сосудах и активации сигнального пути с участием ядерного фактора-кВ [24]. Следует отметить, что косвенным подтверждением важной роли провоспалительных цитокинов в развитии КН является факт наличия повышенной концентрации VCAM-1, ФНО- α и интерлейкина-6 в крови у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению со здоровыми лицами [25]. Хроническое воспаление в пределах ГЭБ может

вести к апоптозу эндотелиоцитов, астроцитов и перицитов [9]. Утрата этих клеток ассоциируется со стойким нарушением интегративной целостности ГЭБ, поскольку активация сигнального пути ядерного фактора-кВ и индукция хронического воспаления в сочетании с окислительным стрессом также вызывают дисфункцию стволовых клеток и клеток-предшественниц, а это напрямую угнетает регенеративный потенциал ГЭБ и создает условия для стойкого персистирования возникших в нем нарушений структурной целостности [9]. Более того, сигнальный путь ядерного фактора-кВ активирует амилоидогенез [26].

Сходным образом и само повышенное ПД через механизмы растяжения эндотелия может стимулировать синтез β -амилоида. Это было доказано в исследовании Gangoda SV, et al. [27], в котором в ответ на патологическое растяжение непосредственно в эндотелии отмечалась повышенная экспрессия β -секретазы-1 и продукция белка-предшественника амилоида, а также увеличение образования β -амилоида. В свою очередь, β -амилоида, помимо своей центральной роли в патогенезе болезни Альцгеймера и деменции при болезни Альцгеймера, также обуславливает снижение количества белков плотных контактов в веществе головного мозга, увеличивает уровень интерлейкина-6 и активирует матричные металлопротеиназы, которые разрушают экстрацеллюлярный матрикс [9]. Аналогично и ФНО- α на фоне патологического растяжения сосудов при повышенном ПД также усиливает экспрессию матриксной металлопротеиназы в эндотелиальных клетках и тем самым создает предпосылки для повышения проницаемости ГЭБ [28]. Таким образом, патологическое растяжение сосудистого русла в веществе головного мозга модулирует активность множества сигнальных молекул, что в конечном счёте приводит к хроническому окислительному стрессу, воспалению, амилоидогенезу и повреждению ГЭБ и тем самым может способствовать нарушению когнитивного функционирования, поскольку, как уже указывалось выше, КН являются результатом взаимодействия множества факторов, среди которых одно из важнейших значений имеют сосудистые нарушения.

Патологическое растяжение сосудов при повышенном ПД также может оказывать влияние на целостность ГЭБ с помощью других механизмов. Так, избыточное растяжение сосудистого русла может стимулировать интегрин $\beta 3$ и угнетать активность белка титина в церебральных эндотелиоцитах, результатом чего является снижение эластичности клеточных элементов ГЭБ и, таким образом, способствует нарушению его структурной целостности [9]. Более того, подавление эукариотического фактора инициации трансляции-4-гамма-3 в мозговых эндотелиальных клетках при чрезмерном растяжении при

повышенном ПД подавляет общий белковый синтез и тем самым снижает репаративный потенциал сосудов [29]. Еще одним белком, активность которого угнетается в эндотелиальных клетках головного мозга при повышенном растяжении, является сортирующий нексин-1 (sorting nexin-1) — белок, обеспечивающий рециркуляцию рецепторов на поверхности клеток [30]. Хотя специфическое взаимодействие между сортирующим нексином-1 и рецепторами церебральных эндотелиальных клеток требует дальнейшего изучения, известно, что нарушение регуляции сортирующих нексинов часто приводит к аномальной экспрессии рецепторов и патологической перестройке трансдукции межклеточных сигналов, что нарушает гомеостаз [31]. Например, при угнетении активности сортировочных нексинов снижается экспрессия поверхностного рецептора эндотелиальных клеток FEEL-1/стабилин-1, а это, в свою очередь, уменьшает интенсивность межклеточных взаимодействий в эндотелии и подавляет ангиогенез [32]. Таким образом, снижение активности сортировочного нексина-1 при патологическом растяжении мозговых сосудов может вести к дисрегуляции ключевых рецепторов эндотелиальных клеток и тем самым усугублять микрососудистое повреждение головного мозга.

Нарушение целостности ГЭБ на фоне повышенного ПД может вести к микрокровоизлияниям в веществе головного мозга. Их причинами в этом случае, с одной стороны, является ассоциированное с ПД кумулятивное повреждение клеточных элементов сосудов ЦНС, а с другой стороны — прямое воздействие механической силы пульсовых колебаний [9]. В экспериментальном исследовании de Montgolfier O, et al. [22] на фоне хирургического сужения аорты у грызунов, достигалось увеличение ПД только в правой половине головного мозга, в то время как в левой половине ПД оставалось нормальным. Авторы обнаружили, что рост ПД сопровождался увеличением количества микрокровоизлияний, а также способствовал дисфункции ГЭБ, снижению плотности микрососудистой сети головного мозга и его гипоперфузии. Примечательно, что в группе грызунов с исходно индуцированной болезнью Альцгеймера в правом полушарии, которое подвергалось воздействию высокого ПД, также отмечался больший объём депозитов β -амилоида в сравнении с левым полушарием, где ПД находилось на нормальном уровне.

Воздействие повышенного ПД на головной мозг не ограничивается только нарушением структуры ГЭБ, оно скорее служит иницирующим фактором в каскаде дальнейших патофизиологических процессов, ведущих к усугублению повреждения ЦНС. Так, активные формы кислорода, воспалительные цитокины, β -амилоид и компоненты крови проникают

в нервную ткань через поврежденный ГЭБ, вызывая дисфункцию и гибель нейронов, что может являться морфологическим субстратом в развитии различных видов деменции [9]. Окислительный стресс и воспаление в веществе головного мозга, ассоциированные с повреждением ГЭБ, также могут стимулировать выработку β -амилоида мозга [9]. Это повышение уровня продукции β -амилоида непосредственно в самом веществе головного мозга в сочетании с повышенной секрецией данного белка в церебральном эндотелии, испытывающем избыточные пульсовые колебания на фоне повышенного ПД, ускоряют образование бляшек β -амилоида, нарушают работу синаптических структур и разрывают межнейронные контакты и еще больше усугубляют и/или потенцируют нейровоспаление, апоптоз и свободнорадикальное окисление [33]. Дополнительным фактором, ведущим к кумуляции β -амилоида в головном мозге, является гибель пероцитов на фоне воспалительных изменений в ГЭБ, поскольку именно пероциты способны элиминировать β -амилоид из ЦНС [34].

Микрокровоизлияния, происходящие на фоне повышенного ПД, в условиях нарушенной структуры ГЭБ ведут к проникновению компонентов крови в нервную ткань. Так, например, гемоглобин, попадая в вещество головного мозга, способен повреждать его [9]. Распад гемоглобина в головном мозгу приводит к высвобождению железа, обладающего окислительно-восстановительным потенциалом, способствует образованию активных форм кислорода, что в конечном счете вызывает повреждение ЦНС [35]. Гемовые депозиты, как правило, локализуются совместно с бляшками β -амилоида, и это указывает на роль микрокровоизлияний в формировании последнего [36]. Другой белок крови — фибриноген, при выходе из сосудистого русла превращается в фибрин, который также может повреждать нервную ткань. Следует отметить, что у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдается избыточное отложение в веществе головного мозга фибриногена, что потенциально указывает на его роль в нейродегенеративных процессах [9]. Это может быть обусловлено тем, что образующийся из фибриногена фибрин ассоциируется с нейровоспалением, дисфункцией нейронов, а также с нарушением целостности ГЭБ [9]. В дополнение к этому фибрин может связываться с β -амилоидом, в результате чего блокируется как его элиминация из ЦНС через ГЭБ, так и непосредственно дегградация в веществе мозга, а это, в свою очередь, еще больше способствует прогрессированию нейродегенеративных процессов [37]. В результате микрокровоизлияний создаются условия для таксиса циркулирующих иммунных клеток в головной мозг, что влечет за собой активацию микроглии и стимуляцию астроцитов, оказывающих нейротоксические и нейродегенеративные влияния [9].

Как уже отмечалось выше, к числу факторов, ведущих к росту ПД и повреждению ткани головного мозга, относится повышенная жесткость магистральных артерий. Так, например, увеличение ригидности сонных артерий может вести к развитию церебральных осложнений посредством множества механизмов. С одной стороны, она непосредственно способствует увеличению ПД и повышению нагрузки на сосудистую систему головного мозга [38, 39], которая оказывается весьма уязвимой к таким изменениям гемодинамики, т.к. обладает низким сопротивлением, позволяющим повышенному гидростатическому давлению крови напрямую воздействовать на микроциркуляторное русло, что в конечном счете проявляется ишемией и возникновением участков геморрагий. Кроме того, возрастающее ПД ведет к компенсаторному на начальных этапах ремоделированию стенки церебральных артерий, их гипертрофии для того, чтобы противостоять распространению повышенного давления в микроциркуляторном звене ЦНС [38]. С течением времени этот защитный механизм трансформируется в патологический, способствует нарушению сосудистой реактивности, возникновению гипоперфузии и хронической ишемии. С другой стороны, повышение жесткости артерий эластического типа ведет к избыточной вариабельности АД [40], что увеличивает чувствительность органов с высоким удельным кровотоком, в т.ч. головного мозга, к флуктуациям АД на фоне измененной реактивности микроциркуляторного русла и потенцирует образование склонных к разрывам атеросклеротических бляшек [38].

Таким образом, как представлено выше, избыточное ПД обуславливает нарушение целостности ГЭБ, на фоне чего происходит инфильтрация вещества головного мозга компонентами крови и иммунокомпетентными клетками. ПД способно интенсифицировать продукцию активных форм кислорода в ЦНС, вести к эндотелиальной дисфункции, микрокровоизлияниям и непосредственно стимулировать образование β -амилоида — субстрата болезни Альцгеймера и деменции при ней. Эти события в конечном счете вызывают повреждение ЦНС и гибель нейронов через различные механизмы, результатом чего является возникновение сосудистых и нейродегенеративных нарушений, клинически выражающихся в виде снижения когнитивного функционирования.

Результаты клинических исследований, в которых изучалась связь ПД и КН

Возраст-зависимая взаимосвязь уровня офисного ПД и риска развития КН была продемонстрирована в ряде работ [18, 41-44]. Так, в Балтиморском исследовании старения (Baltimore Longitudinal Study of Aging) [18] ($n=1749$, 53,3% — мужчины, средний возраст: $57,1 \pm 17,2$ лет, 22,1% получали антигипертензив-

ную терапию) с увеличением уровня ПД отмечалось прогрессирующее ухудшение когнитивных функций (КФ) ($p < 0,05$).

В китайском ретроспективном когортном исследовании [41] изучалась связь офисного ПД и распространенности КН ($n=1925$, возраст ≥ 65 лет, АГ на базовом визите имела место у 64,4%, без инсульта или деменции). Оценка КФ проводилась исходно и далее ежегодно с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), теста запоминания трёх слов, клинической рейтинговой шкалы деменции. Первичной конечной точкой являлась распространенность выраженных КН, которые определялись по баллам КШОПС (≤ 18 баллов для неграмотных участников, ≤ 20 баллов для участников, имевших 1-2 класса образования, ≤ 22 балла для участников, получивших образование в течение > 2 лет) и клинической рейтинговой шкалы деменции (1-3 балла). Период наблюдения составил 6 лет. В конце периода наблюдения выраженные КН были выявлены у 8,4% участников ($n=161$), которые на базовом визите были статистически значимо старше (средний возраст 75 и 73 года, соответственно, $p < 0,001$), а также имели более высокий уровень офисного ПД (70 и 60 мм рт.ст., соответственно, $p=0,03$) по сравнению с лицами, не имевшими КН. При этом не было выявлено статистически значимых различий между группами по распространенности сахарного диабета, дислипидемии, АГ, ожирения, заболеваний сердца, депрессии, количеству курильщиков и лиц, употребляющих алкоголь еженедельно, а также уровням офисного САД и ДАД. Среди всех участников исследования в модели множественной логистической регрессии только возраст был статистически значимо связан с развитием КН (отношение шансов (ОШ): 1,07, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,04-1,11, $p < 0,001$). Для изучения влияния возраста на риск КН авторы разделили пациентов на подгруппы: ≥ 70 лет, ≥ 75 лет и ≥ 80 лет, после чего было выявлено, что офисное ПД ассоциировано с повышенным риском КН лишь у пациентов в возрастной группе 70-74 года (ОШ: 1,02, 95% ДИ: 1,00-1,05, $p=0,03$), в то время как возраст являлся ФР КН лишь в подгруппах ≥ 75 лет и ≥ 80 лет ($p < 0,001$).

Похожие результаты были получены в проспективном исследовании с периодом наблюдения 9 лет — Women's Health and Aging Study II [42], в которое были включены 336 женщин в возрасте 70-80 лет, без деменции на исходном визите. Оценка КФ проводилась с использованием КШОПС, части А и В теста построения маршрута (англ. — Trail Making Test, TMT), теста вербального научения Хопкинса (англ. — Hopkins Verbal Learning Test-Revised, HVLT-R). Участниц исследования разделили на 3 группы в зависимости от наличия у них АГ: группа контроля ($n=103$, средний возраст: 73,5 \pm 2,9 лет), па-

циентки с АГ I ст. ($n=124$, средний возраст: 73,7 \pm 2,8 лет) и пациентки с АГ II ст. ($n=109$, средний возраст: 74,1 \pm 2,7). Авторы выявили, что у участниц в возрастной группе 70-75 лет и ПД ≥ 71 мм рт.ст. как минимум в 2 раза выше риск развития нарушения памяти по сравнению с лицами с ПД < 68 мм рт.ст. (отношение рисков (ОР): 2,44, 95% ДИ: 1,11-5,39), а у участниц в возрасте 76-80 лет с уровнем САД ≥ 160 мм рт.ст. и ПД ≥ 84 мм рт.ст. в 5 раз увеличен риск развития нарушения управляющих функций, которые оценивались с помощью части В теста построения маршрута, по сравнению с группой контроля (ОР: 5,05, 95% ДИ: 1,42-18,04 и ОР: 5,12, 95% ДИ: 1,11-23,62, соответственно). Подобная связь уровня ПД и САД с риском нарушения памяти и управляющих функций также была продемонстрирована в итальянском когортном исследовании [43].

Кроме того, имеются данные о связи КН с уровнем ПД в течение суток и по данным суточного мониторинга артериального давления. В работу Riba-Llena I, et al. [45] были включены 699 участников (50,1% женщины, средний возраст: 62,8 \pm 5,3 лет, средняя длительность АГ: 8 \pm 5,12 лет) проспективного наблюдательного исследования ISSYS (Investigating Silent Strokes in hYpersensitive individuals, a magnetic resonance imaging Study) без инсульта и/или деменции. Для скрининга деменции на базовом визите использовалась шкала оценки деменции (англ. — dementia rating scale-2, DRS-2), после чего пациентам проводилось развернутое нейропсихологическое тестирование, включавшее тест Рея на слухоречевое заучивание (англ. — rey auditory verbal learning test, RAVLT), тест рисования часов, тест Струпа, части А и В теста построения маршрута, субтест “конструирование блоков” теста Векслера, субтест “визуальное воспроизведение” шкалы памяти Векслера, тест вербальных ассоциаций, субшкалы “имитация жестов” и “последовательности и имитация поз” теста Барселона (англ. — Barcelona test) [46]. Критериям диагноза умеренных КН соответствовал 71 человек (56,3% женщины, средний возраст: 63,2 \pm 5,5 лет), остальные участники исследования были отнесены в группу нормальных возрастных изменений КФ ($n=628$, 49,2% женщины, средний возраст: 62,7 \pm 5,3 лет). Кроме того, всем участникам исследования проводилось суточное мониторирование артериального давления и магнитно-резонансная томография головного мозга (оценивалось наличие лакунарных инфарктов и состояния белого вещества по шкале Фазекас).

Среди всех участников исследования только среднесуточное ПД являлось независимым предиктором нарушения концентрации внимания (бета=0,22, 95% ДИ: 0,41-0,03) после корректировки по полу, возрасту, уровню образования, классу АГП, приему статинов и антиагрегантов, а также по выраженности по-

ражения белого вещества головного мозга. Кроме того, среднесуточное ПД ($p < 0,001$), а также среднесуточное ($p < 0,05$) и средненочное ($p < 0,05$) ПД было статистически значимо выше у пациентов с умеренными КН по сравнению с группой нормальных возрастных изменений КФ, при этом результаты офисного ПД в данных группах не различались. При анализе взаимосвязи ПД и умеренных КН статистически значимый результат был получен только для средненочного ПД (ОШ на каждое увеличение стандартного отклонения ПД: 2,552, 95% ДИ: 1,137-5,728) после корректировки по полу, возрасту, уровню образования, приему антиагрегантов, уровню САД и другим сосудистым ФР. Умеренные КН были также независимо ассоциированы с наличием глубоких гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга (ОШ: 1,903, 95% ДИ: 1,096-3,306).

ПД как основная цель терапии для предотвращения развития и прогрессирования КН

Как уже было упомянуто выше, повышенное ПД может инициировать каскады оксидативного стресса, воспаления, амилоидогенеза, нарушения целостности ГЭБ и нейродегенеративные процессы, приводя, таким образом, к развитию КН. Соответственно, необходимо обращать особое внимание на то, как антигипертензивные препараты влияют именно на уровень ПД, поскольку это потенциально позволит предотвратить развитие и прогрессирование КН и деменции. На сегодняшний день в Российской Федерации доступна фиксированная комбинация амлодипин/индапамид ретард (препарат Арифам, Сервье, Франция), которая имеет собственную доказательную базу способности снижать повышенное ПД.

Возможности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид ретард в снижении ПД изучались в многоцентровой проспективной наблюдательной программе АРБАЛЕТ [47], представлявшей собой исследование реальной клинической практики среди амбулаторных пациентов с АГ в возрасте 55 лет и старше. В число критериев включения входила недостаточная эффективность проводимой ранее АГТ (уровень офисного САД 140-179 мм рт.ст.), а также значение ПД ≥ 60 мм рт.ст. В программу не включались больные с офисным АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на фоне применения ранее АГП или с уровнем офисного АД $\geq 200/110$ мм рт.ст. на фоне отсутствия ранее АГТ. Основными критериями исключения также служила резистентная АГ, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA; инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия в течение 6 мес., предшествующих визиту включения. Фиксированная комбинация Арифам назначалась в стандартных дозировках амлодипин 5 мг+индапамид ретард 1,5 мг или амлодипин 10 мг+индапамид ретард 1,5 мг. Решение

о назначении препарата Арифам принимал лечащий врач. Препарат мог быть назначен не только больным с отсутствием контроля АГ на фоне предшествующей АГТ, но и тем, у кого лечащий доктор решал заменить эффективную свободную комбинацию амлодипина и индапамида ретард на фиксированную. Период наблюдения составлял 3 мес., в течение которых пациент совершал 4 визита — визит включения и контрольные визиты через 2 нед. и 1 и 3 мес. В рамках программы АРБАЛЕТ анализировалось офисное АД, измеренное на приеме у врача, а также АД по данным дневника его самоконтроля пациентом. Кроме того, в число критериев эффективности терапии входила динамика ПД. Всего в исследование было включено 2217 пациентов (средний возраст $64,2 \pm 7,4$ лет; 43,2% пациентов старше 65 лет; 31% участников — мужчины). Абдоминальное ожирение имели 51,78% участников, гипертрофию миокарда левого желудочка — 70,6%, ишемическую болезнь сердца — 29%. Средняя длительность АГ составила $10,2 \pm 7,3$ лет, у 49,3% длительность АГ превышала 10 лет. Исходно до включения в программу 67,5% пациентов получали АГТ, при этом доля комбинированной АГТ составляла 57,2%. В конце периода наблюдения препарат Арифам в дозе 5/1,5 мг получали 60,67%, в дозе 10/1,5 мг — 39,28% больных. Исходно доля пациентов с ПД < 60 мм рт.ст. составляла лишь 7,75%, через 2 нед. после перевода на фиксированную комбинацию амлодипин/индапамид ретард (Арифам) она возросла до 47,3%, через 1 мес. составила 69,06%, а в конце периода наблюдения достигла 81,97%, что подтверждает высокую эффективность препарата Арифам в снижении и контроле уровня ПД. Кроме того, в конце периода наблюдения продемонстрировано статистически значимое ($p < 0,01$) снижение офисного АД с уровня $161,7 \pm 10,3/90,7 \pm 9,7$ мм рт.ст. до $127,3 \pm 8,0/76,4 \pm 6,5$ мм рт.ст. В дополнение к этому, терапия фиксированной комбинации Арифам отличалась хорошим профилем безопасности и переносимости.

Опубликованы данные о том, что амлодипин и индапамид, входящие в состав Арифам, обладают способностью улучшать когнитивное функционирование. Так, имеются данные, что амлодипин способен улучшать КФ у пациентов с АГ. Так, в исследовании Зуева И. Б. и др. [48] (78 пациентов с АГ и ожирением, средний возраст $46,8 \pm 5,5$ лет, период наблюдения 12 мес.) на фоне монотерапии амлодипином отмечалось более значимое улучшение КФ: увеличился средний балл по КШОПС, увеличилось количество слов в тесте категориальных ассоциаций, уменьшилось время выполнения теста Шульце. Похожие результаты были получены в работе Илова Н. Н. и др. [49], в которой на фоне терапии амлодипином выявлялось увеличение суммарного

балла КШОПС, а также баллов КШОПС по шкалам “Внимание” и “Память”. В экспериментальных работах было показано, что с возрастом увеличивается активность потенциал-зависимых кальциевых каналов в коре головного мозга и гиппокампе [50, 51]. За счет этого увеличивается внутриклеточное содержание кальция, что приводит к повышенной уязвимости нейронов и может привести к развитию нейродегенеративных заболеваний и КН [52]. Амлодипин является липофильным антагонистом кальция, что позволяет ему проникать через ГЭБ, что, потенциально, может предотвратить развитие КН.

Также имеется ряд исследований о том, что тиазидоподобный диуретик индапамид способен предотвращать КН и обладает церебропротективными свойствами. В экспериментальном исследовании [53] индапамид ингибировал продукцию бета-амилоида и, потенциально, может замедлять темпы прогрессирования болезни Альцгеймера. В другой работе была показана способность индапамида улучшать микроструктуру мозговых артериол [54]. Кроме того, индапамид снижает повышенную про-

ницаемость ГЭБ [55] и улучшает церебральную перфузию [56].

Таким образом, как было представлено выше, избыточное ПД через многообразные механизмы негативным образом влияет на ЦНС, повреждает ГЭБ, вызывает гиперпродукцию активных форм кислорода, кумуляцию β -амилоида в веществе головного мозга, потенцирует развитие микрокровоизлияния и эндотелиальной дисфункции в церебральном сосудистом ложе. Всё это приводит к повреждению и гибели нейронов, предрасполагает к возникновению и прогрессированию КН. Можно ожидать, что назначение антигипертензивных препаратов, способных снижать и стабилизировать ПД, позволит уменьшить риск возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений, тем самым повысить качество жизни больных и сохранив их функциональную независимость и социальную активность.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Fisher TJ, Schwartz AC, Greenspan HN, et al. Dementia: A complex disease with multiple etiologies and multiple treatments. *Int J Psychiatry Med.* 2016;51(2):171-81. doi:10.1177/0091217416636579.
- Silva RMFLD, Miranda CM, Liu T, et al. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: Epidemiology, Mechanisms, and Effect of Anticoagulation. *Front Neurosci.* 2019;13:18. doi:10.3389/fnins.2019.00018.
- Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al.; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(6):e67-e94. doi:10.1161/HYP.0000000000000053.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1993;138(6):353-64. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116868.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA.* 1995;274(23):1846-51. doi:10.1001/jama.1995.03530230032026.
- Vicario A, Coca A, Gasecki D, et al.; on behalf of the ESH WG on Hypertension and Brain. Effects of antihypertensive treatment on cognitive decline. *Scientific Newsletter. Update on Hypertension Management.* 2019;20(73). https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2020/01/Newsletter-ESH-73_antihypertensive-treatment_rev3_OK.pdf.
- Levin RA, Carnegie MH, Celermajer DS. Pulse Pressure: An Emerging Therapeutic Target for Dementia. *Front Neurosci.* 2020;14:669. doi:10.3389/fnins.2020.00669.
- Pinto E. Blood pressure and ageing. *Postgrad Med J.* 2007;83(976):109-14. doi:10.1136/pgmj.2006.048371.
- Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2008;2(1):13-24. doi:10.1177/1753944707086652.
- Lee RM. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacol Ther.* 1995;66(1):149-73. doi:10.1016/0163-7258(94)00071-a.
- Bailabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004;16(1):1-13. doi:10.1016/j.nbd.2003.12.016.
- Armulik A, Genové G, Mäe M, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature.* 2010;468(7323):557-61. doi:10.1038/nature09522.
- Stone J, Johnstone DM, Mitrofanis J, et al. The mechanical cause of age-related dementia (Alzheimer's disease): the brain is destroyed by the pulse. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(2):355-73. doi:10.3233/JAD-141884.
- Thorin-Trescases N, de Montgolfier O, Pinçon A, et al. Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(6):H1214-H1224. doi:10.1152/ajpheart.00637.2017.
- Tarumi T, Ayaz Khan M, Liu J, et al. Cerebral hemodynamics in normal aging: central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility [published correction appears in *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014 Jul;34(7):1255. Tseng, Benjamin M [corrected to Tseng, Benjamin Y]]. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(6):971-8. doi:10.1038/jcbfm.2014.44.
- Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, et al. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension.* 2008;51(1):99-104. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674.
- Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility — Reykjavik study. *Brain.* 2011;134(Pt 11):3398-407. doi:10.1093/brain/awr253.
- Meyer ML, Palta P, Tanaka H, et al. Association of Central Arterial Stiffness and Pressure Pulsatility with Mild Cognitive Impairment and Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study-Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Alzheimers Dis.* 2017;57(1):195-204. doi:10.3233/JAD-161041.
- Chiesa ST, Masi S, Shipley MJ, et al. Carotid artery wave intensity in mid- to late-life predicts cognitive decline: the Whitehall II study. *Eur Heart J.* 2019;40(28):2300-9. doi:10.1093/eurheartj/ehz189.
- de Montgolfier O, Pinçon A, Pouliot P, et al. High Systolic Blood Pressure Induces Cerebral Microvascular Endothelial Dysfunction, Neurovascular Unit Damage, and Cognitive Decline in Mice. *Hypertension.* 2019;73(1):217-28. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12048.
- Gao J, Huang T, Zhou LJ, et al. Preconditioning effects of physiological cyclic stretch on pathologically mechanical stretch-induced alveolar epithelial cell apoptosis and barrier dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;448(3):342-8. doi:10.1016/j.bbrc.2014.03.063.
- Jufri NF, Mohamedali A, Avolio A, et al. Mechanical stretch: physiological and pathological implications for human vascular endothelial cells. *Vasc Cell.* 2015;7:8. doi:10.1186/s13221-015-0033-z.
- Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2010;68(10):930-41. doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.012.
- Ju Hwang C, Choi DY, Park MH, et al. NF- κ B as a Key Mediator of Brain Inflammation in Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2019;18(1):3-10. doi:10.2174/187527316666170807130011.

27. Gangoda SVS, Avadhanam B, Jufri NF, et al. Pulsatile stretch as a novel modulator of amyloid precursor protein processing and associated inflammatory markers in human cerebral endothelial cells. *Sci Rep.* 2018;8(1):1689. doi:10.1038/s41598-018-20117-6.
28. Wang BW, Chang H, Lin S, et al. Induction of matrix metalloproteinases-14 and -2 by cyclical mechanical stretch is mediated by tumor necrosis factor- α in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2003;59(2):460-9. doi:10.1016/s0008-6363(03)00428-0.
29. Jufri NF, Mohamedali A, Ahn SB, et al. Effects of acute and chronic biomechanical strain on human cerebral endothelial cells in altering their proteome profile. *Current Proteomics.* 2017;14(3):214-23. doi:10.2174/1570164614666170213141932.
30. Haft CR, de la Luz Sierra M, Barr VA, et al. Identification of a family of sorting nexin molecules and characterization of their association with receptors. *Mol Cell Biol.* 1998;18(12):7278-87. doi:10.1128/mcb.18.12.7278.
31. Zhao Y, Wang Y, Yang J, et al. Sorting nexin 12 interacts with BACE1 and regulates BACE1-mediated APP processing. *Mol Neurodegener.* 2012;7:30. doi:10.1186/1750-1326-7-30.
32. Adachi H, Tsujimoto M. FEEL-1, a novel scavenger receptor with in vitro bacteria-binding and angiogenesis-modulating activities. *J Biol Chem.* 2002;277(37):34264-70. doi:10.1074/jbc.M204277200.
33. Miranda S, Opazo C, Larrondo LF, et al. The role of oxidative stress in the toxicity induced by amyloid beta-peptide in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol.* 2000;62(6):633-48. doi:10.1016/s0301-0082(00)00015-0.
34. Sagare AP, Bell RD, Zhao Z, et al. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun.* 2013;4:2932. doi:10.1038/ncomms3932.
35. Robinson SR, Dang TN, Dringen R, et al. Hemin toxicity: a preventable source of brain damage following hemorrhagic stroke. *Redox Rep.* 2009;14(6):228-35. doi:10.1179/135100009X12525712409931.
36. Cullen KM, Kócsi Z, Stone J. Microvascular pathology in the aging human brain: evidence that senile plaques are sites of microhaemorrhages. *Neurobiol Aging.* 2006;27(12):1786-96. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.016.
37. Cortes-Canteli M, Zamolodchikov D, Ahn HJ, et al. Fibrinogen and altered hemostasis in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;32(3):599-608. doi:10.3233/JAD-2012-120820.
38. van Sloten TT, Stehouwer CD. Carotid Stiffness: A Novel Cerebrovascular Disease Risk Factor. *Pulse (Basel)* 2016;4(1):24-7. doi:10.1159/000445354.
39. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* 2008;105:1652-60. doi:10.1152/jappphysiol.90549.2008.
40. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375(9718):938-48. doi:10.1016/S0140-6736(10)60309-1.
41. Lee AT, Chan WC, Chiu HF, et al. Widened pulse pressure is a potential risk factor for significant cognitive impairment among community-dwelling Chinese younger old people. *J Alzheimers Dis.* 2013;35(4):687-96. doi:10.3233/JAD-122116.
42. Yasar S, Ko JY, Nothelle S, et al. Evaluation of the effect of systolic blood pressure and pulse pressure on cognitive function: the Women's Health and Aging Study II. *PLoS One.* 2011;6(12):e27976. doi:10.1371/journal.pone.0027976.
43. Giordano N, Tikhonoff V, Palatini P, et al. Cognitive functions and cognitive reserve in relation to blood pressure components in a population-based cohort aged 53 to 94 years. *Int J Hypertens.* 2012;2012:274851. doi:10.1155/2012/274851.
44. McDade E, Sun Z, Lee CW, et al. The association between pulse pressure change and cognition in late life: Age and where you start matters. *Alzheimers Dement (Amst).* 2016;4:56-66. doi:10.1016/j.dadm.2016.03.008.
45. Riba-Llena I, Nafria C, Filomena J, et al. High daytime and nighttime ambulatory pulse pressure predict poor cognitive function and mild cognitive impairment in hypertensive individuals. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):253-63. doi:10.1038/jcbfm.2015.90.
46. Riba I, Jarca CI, Mundet X, et al. Cognitive assessment protocol design in the ISSYS (Investigating Silent Strokes in hYpertensives: a magnetic resonance imaging Study). *J Neurol Sci.* 2012;322(1-2):79-81. doi:10.1016/j.jns.2012.06.015.
47. Kobalava ZD, Tolkacheva VV, Bagmanova NK, et al. Efficacy and tolerance of Arifam in patients with arterial hypertension over 55 years old: main results of the observational program ARBALET. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(12):64-74. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Багманова Н. Х. и др. Эффективность и переносимость Арифам у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(12):64-74. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-64-74.
48. Zueva IB, Vanaeva KI, Sanecz EL, et al. Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in hypertensive patients with obesity. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2012;18(4):325-33. (In Russ.) Зуева И. Б., Ванаева К. И., Санец Е. Л. и др. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная гипертензия.* 2012;18(4):325-33. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-4-325-333.
49. Ilov NN, Shvarts RN, Panova TN. Cognitive-mnemonic functions in able-bodied aged patients with essential arterial hypertension in amlodipine treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(3):313-8. (In Russ.) Илов Н. Н., Шварц Р. Н., Панова Т. Н. Когнитивно-мнестические функции у больных гипертонической болезнью трудоспособного возраста при лечении амлодипином. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2011;7(3):313-8. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-3-313-318.
50. Thibault O, Landfield PW. Increase in single L-type calcium channels in hippocampal neurons during aging. *Science.* 1996;272(5264):1017-20. doi:10.1126/science.272.5264.1017.
51. 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.
52. Berridge MJ. Calcium signalling and Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 2011;36(7):1149-56. doi:10.1007/s11064-010-0371-4.
53. Lu M, Ma L, Wang X. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Chiu WC, Ho WC, Lin MH, et al. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens.* 2014;32(4):938-47. doi:10.1097/HJH.0000000000000086.