

Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией

Профессор О.Д. Остроумова

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Головной мозг (ГМ) считается самым чувствительным органом-мишенью при артериальной гипертензии (АГ), поэтому важно своевременное выявление субклинического поражения ГМ путем оценки когнитивных функций (КФ) с помощью тестирования, поскольку МРТ остается крайне дорогим методом. На базе кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России было проведено исследование с целью оценки состояния КФ у больных среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ 1–2 степени. По результатам исследования только 2 теста оказались чувствительными к сосудистым когнитивным нарушениям (КН) — Монреальская шкала оценки КФ (MoCA) и тест построения маршрута (TNT). Несмотря на средний возраст пациентов, у 50,5% из которых была впервые выявлена АГ, поражение белого вещества ГМ (по данным МРТ) наблюдалось в 53,7% случаев (против 9,7% в контроле). Доказано, что высокое систолическое артериальное давление в середине жизни коррелирует с риском КН в пожилом возрасте. Антигипертензивная терапия снижает риск развития деменции и улучшает КФ, причем антагонисты кальциевых каналов (АКК) показали класс-эффект в отношении церебропротекции. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, проникающие через гематоэнцефалический барьер, также способны улучшать КФ. Поскольку абсолютному большинству пациентов с АГ требуется назначение фиксированной комбинации (ФК) уже со старта лечения, то внимание привлекают ФК, включающие АКК и второй компонент, обладающий церебропротективным эффектом. По результатам применения ФК амлодипина с лизиноприлом (Экватор®) у пациентов с АГ через 6 мес. выявлены достоверное улучшение мышления и внимания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные функции, средний возраст, субклиническое поражение головного мозга, Монреальская шкала оценки когнитивных функций, тест построения маршрута, фиксированная комбинация.

Для цитирования: Остроумова О.Д. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией. РМЖ. 2020;6:40–44.

ABSTRACT

Cognitive dysfunction in middle-aged patients with arterial hypertension

O.D. Ostroumova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

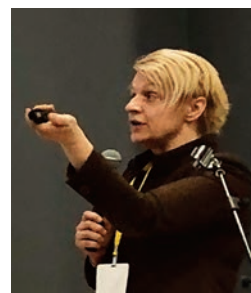
Brain is the most vulnerable target for arterial hypertension, therefore, early detection of subclinical brain damage by cognitive testing is of particular importance since MRI is an expensive screening tool. A study was performed to assess cognitive functions in middle-aged persons with uncomplicated essential arterial hypertension stage 1–2. It was demonstrated that just two tests are sensitive to vascular cognitive dysfunction, i.e., MoCA (Montreal Cognitive Assessment) and TNT (Trail Making Test). Despite middle age of these patients (50.5% were diagnosed with arterial hypertension for the first time), white matter damage was identified (by MRI) in 53.7% of them as compared with 9.7% of controls. High systolic blood pressure in middle age correlates with higher risk of cognitive dysfunction in older age. Antihypertensives reduces dementia risk and improves cognitive functions. Moreover, calcium channel blockers (CCBs) demonstrate cerebroprotective class effect. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors which penetrate blood-brain barrier can also improve cognitive functions. Considering that most patients with arterial hypertension require fixed-dose combinations (FDCs) from the very beginning of treatment, FDCs of CCBs and second component providing cerebroprotection are of particular interest. Significant improvement of thinking and attention were revealed after 6 months of the treatment with FDC of amlodipine and lisinopril (Ekvator®).

Keywords: arterial hypertension, cognitive functions, middle age, subclinical brain damage, Montreal Cognitive Assessment score, Trail Making Test, fixed-dose combination.

For citation: Ostroumova O.D. Cognitive dysfunction in middle-aged patients with arterial hypertension. RMJ. 2020;6:40–44.

11–12 марта 2020 г. в Ярославле прошел XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения», на котором в рамках научно-практического симпозиума «Артериальная гипертензия: сложный случай» выступила профессор Ольга Дмитриевна Остроумова с докладом «Береги ум смолоду. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией».

Свое выступление профессор О.Д. Остроумова начала с утверждения, что головной мозг (ГМ) считается самым чувствительным органом-мишенью при артериальной гипертензии (АГ). Однако в сложившейся практике ГМ обследуют на этапе развития осложнений — транзиторной ишемической атаки или инсульта,



а субклиническое поражение (СКП) ГМ меньше известно терапевтам и кардиологам. Многие аспекты проблемы СКП все еще находятся в процессе изучения [1, 2].

К проявлениям СКП ГМ относятся когнитивные нарушения (КН), которые можно выявить с помощью специальных тестов. Этот метод дешевый, и его необходимо внедрять в клиническую практику, однако остается множество методологических проблем, связанных с тестированием. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить ранние признаки поражения ГМ — «немые» лакуны и/или лейкоареоз (мелкоочаговые и диффузные изменения в белом веществе головного мозга), однако это слишком дорогой метод для использования его как скринингового, кроме того, применение МРТ-скрининга потребовало бы решения многих методологических вопросов.

О высокой распространенности СКП ГМ у больных АГ (почти у каждого второго, т. е. гораздо чаще, чем поражение сердца или почек) свидетельствуют результаты исследования: СКП ГМ выявлены у 44%, сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка, ГЛЖ) — у 21%, почек (микроальбуминурия (МАУ), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 59–30 мл/мин/1,73 м² или их сочетание) — у 24% [3].

На сегодня выделяют 7 основных когнитивных функций (КФ) (табл. 1).





Исходно изучение КН у больных с АГ как возраст-ассоциированным заболеванием началось в группах пациентов пожилого и старческого возраста. Поскольку АГ распространилась на более раннюю возрастную группу, исследования по изучению КН включили в сферу своего внимания

Таблица 1. Основные КФ

КФ	Определение
Восприятие (гнозис)	Способность воспринимать и распознавать информацию, поступающую от органов чувств
Память	Способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию
Психомоторная функция (праксис)	Способность составлять, сохранять и выполнять двигательные программы
Речь	Способность к вербальной коммуникации, включая понимание обращенной к субъекту речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо
Внимание	Способность своевременно реагировать на поступающие от органов чувств сигналы, концентрироваться и сохранять в течение необходимого времени умственную работоспособность, разделять информационные потоки
Управляющие функции	Способность к планированию и контролю познавательной деятельности и поведения, включая выбор цели (целеполагание), построение программы (программирование), переход с одного этапа программы на другой (переключаемость, интеллектуальная гибкость) и сопоставление полученного результата с целью (контроль)
Социальный интеллект	Способность к пониманию эмоций и логики других людей

ЭКВАТОР®
АМЛОДИПИН + ЛИЗИНОПРИЛ

БАЛАНС В КОНТРОЛЕ ДАВЛЕНИЯ НА СТАРТЕ ТЕРАПИИ

-  Плавное снижение артериального давления¹
-  Равномерное действие в течение суток¹
-  Легкий контроль артериального давления¹
-  Усиление органопротективных свойств двух компонентов²

1. Задюнченко В.С. и соавторы. Результаты клинических исследований препарата Экватор® в лечении артериальной гипертензии. «РМЖ». 2012; 11; 554. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экватор®, 5+10 мг ЛП-002321; 5+20 мг ЛП-001645; 10+20 ЛП-006141/10

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭКВАТОР®

Регистрационный номер: 5+10 мг ЛП-002321; 5+20 мг ЛП-001645; 10+20 ЛП-006141/10. **Торговое наименование:** Экватор®. **Международное непатентованное или группировочное название:** амлодипин + лизиноприл. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор и блокатор «медленных» кальциевых каналов). Код АТХ: С09ВВ03. **Форма выпуска:** таблетки, 5 мг + 10 мг, 5 мг + 20 мг, 10 мг + 10 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ фольги/полиэтилена/ПВДХ и лакированной твердой алюминиевой фольги. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (больным, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ; к амлодипину или другим производным дигидропиридина; к другим компонентам препарата; отек Квинке в анамнезе, в т. ч. на фоне применения ингибиторов АПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; гемодинамически значимый стеноз аорты или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); кардиогенный шок; нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда (в течение первых 28 дней), беременность и период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы:** Экватор® следует принимать внутрь 1 таблетку 1 раз в сутки независимо от времени приема пищи, заливая достаточным количеством жидкости. Максимальная суточная доза 1 таблетка 1 раз в сутки. **Побочные действия:** головная боль; кашель; головокружение; учащенное сердцебиение; сонливость; ортостатическая гипотензия; гиперемия кожи; диарея; рвота; боль в животе; тошнота; нарушение функции почек; периферические отеки. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата. **Условия хранения:** в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Перед применением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.** Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

и более молодых пациентов с АГ, однако таких работ крайне мало. Самым цитируемым остается продолжавшееся около 30 лет исследование Honolulu-Asia Aging Study [4], в котором приняли участие 3735 человек в возрасте от 45 до 50 лет. Было показано, что высокое систолическое артериальное давление (САД) в середине жизни коррелировало с риском КН в пожилом возрасте, что указало на важность своевременного контроля именно САД (не диастолического, ДАД) в снижении риска КН в пожилом возрасте.

Врачу принципиально важно не полагаться на жалобы больных, а проводить тестирование КФ, поскольку наблюдаются противоречия между жалобами и объективной ситуацией: в среднем возрасте есть жалобы, но они носят субъективный характер (субъективные КН), а пациенты с реальными проявлениями деменции, напротив, жалоб не предъявляют.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ КФ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

На кафедре профессора О.Д. Остроумовой (кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) совместно с кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Москва) проведено исследование с целью оценить состояние КФ у больных среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ 1–2 степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АГ:

- пациенты обоих полов с АГ II стадии 1-2 степени, т. е. с наличием поражения хотя бы одного органа-мишени: сердца (ГЛЖ — по данным Эхо-КГ), сосудов (утолщение комплекса интима-медиа или наличие атеросклеротических бляшек), почек (МАУ и/или снижение СКФ по СКD-EPI до 30–60 мл/мин/1,73 м²);
- уровень артериального давления: САД 140–179 мм рт. ст. и/или ДАД 90–109 мм рт. ст.;
- возраст пациентов на момент включения 40–59 лет;
- письменное информированное согласие.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В КОНТРОЛЬНУЮ ГРУППУ:

- письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 40 до 59 лет;
- отсутствие АГ.

Пациенты с АГ не получали регулярной антигипертензивной терапии (АГТ). Исходная характеристика групп представлена в таблице 2.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- клинический осмотр и оценка неврологического статуса;
- оценка КФ: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA); тест «связи цифр и букв» (тест построения маршрута, Trail Making Test, TNT); тест Струпа; тест вербальных ассоциаций; тест запоминания 10 слов;
- суточное мониторирование АД;
- МРТ головного мозга на аппарате MAGNETOM Skyra 3T (Siemens, Германия), протокол МРТ-исследования

с включением режимов: T2 TSE, T2 FLAIR, T1 MPRAGE, DTI, ASL, TOF 2D и 3D, SWI.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из задач исследования было выявление тестов, наиболее чувствительных именно к сосудистым КН, поскольку при АГ и болезни Альцгеймера поражаются разные когнитивные домены. По результатам исследования только 2 теста оказались чувствительными к сосудистым КН: MoCA и TNT (табл. 3).

MoCA позволяет выявить додементные КН средней и легкой выраженности. В данном тесте используются специально сгруппированные вопросы, чувствительные именно к сосудистым недементным КН. Тест длится не менее 10–15 мин, поэтому его выполнение возможно либо в стационаре, либо на частном приеме (на сайте www.mocatest.org доступен тест на русском языке и инструкция по его расшифровке).

Тест TNT состоит из 2 частей, но длится около 5 мин при достаточной скорости выполнения заданий пациентом. Часть А содержит только цифры, которые пациент должен последовательно соединить. Эта часть характеризует внимание пациента и служит подготовкой ко второй части. Часть В содержит и буквы, и цифры. Если пациент выполнил часть А хорошо, а часть В плохо, то это однозначно свидетельствует о нарушении управляющих функций.

Оба теста чувствительны на начальных стадиях АГ в средней возрастной группе, больные с АГ в старшей возрастной группе тестируются по другим тестам.

Важно, что, несмотря на средний возраст пациентов, у 50,5% из которых была впервые выявленная АГ, поражение белого вещества ГМ (по данным МРТ) наблюдалось более чем у половины больных, в то время как в контроле — менее чем у 10% (рис. 1).

РОЛЬ АГТ В УЛУЧШЕНИИ КФ И СНИЖЕНИИ РИСКА ДЕМЕНЦИИ

Метаанализ (2013) [5], цитируемый в Европейских рекомендациях по АГ (2018) (которые легли в основу Российских клинических рекомендаций по АГ у взрослых, 2020 г.), включал 3764 источника из баз данных, из них 129 были полнотекстовые, в т. ч.:

- деменция как «жесткая» конечная точка — 23 полнотекстовые статьи. Окончательно включены в метаанализ 11 клинических исследований (4 рандо-

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика групп пациентов

Показатель	Контрольная группа (n=50)	Группа пациентов с АГ (n=103)
Пол, м/ж, %	34,0/66,0	44,7/55,3
Возраст, лет	51,5±1,0	53,6±0,8
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	24,2±3,4*	28,9±4,2*
Длительность АГ, лет	–	2,9±5,7
Впервые выявленная АГ, n (%)	–	52 (50,5)

* Различия между группами статистически достоверны (p<0,05).

Таблица 3. Показатели КФ у обследованных лиц

Показатель	Контрольная группа (n=50)	Пациенты с АГ (n=103)
MoCA, баллов	28,9±1,3	28,4±1,4*
Слухоречевая память, запоминание 10 слов		
Непосредственное воспроизведение	5,8±1,1	5,6±1,4
Отсроченное воспроизведение	6,1±1,9	6,3±1,8
Литеральные ассоциации	12,7±3,3	11,7±3,6
Категориальные ассоциации	7,1±2,2	6,9±2,2
TNT		
TNT (часть А), с	42,6±13,2	38,7±13,2
TNT (часть В), с	105,5±31,4	119,4±43,9*
TNT В – TNT А, с	62,9±27,9	80,7±42,5*
Тест Струпа		
T1, с	50,1±7,1	52,9±8,5
T2, с	64,8±10,3	66,1±11,97
T3, с	114,1±26,1	123,5±37,2
Кoeffициент интерференции (Т3–Т2)	49,3±20,0	57,3±31,8

* Различия между группами статистически достоверны (p<0,01).

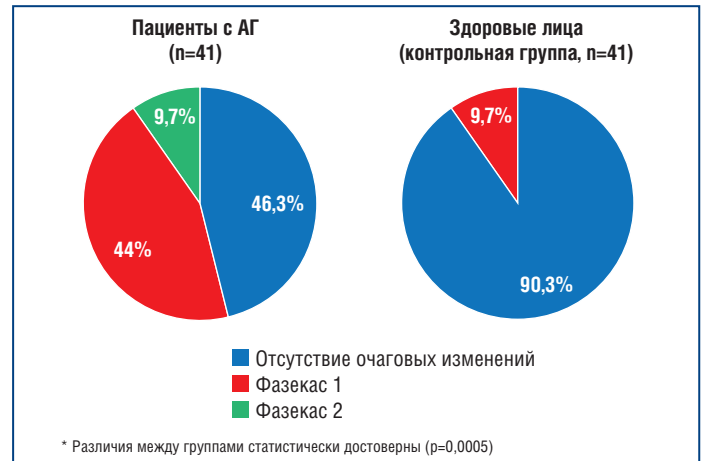
мированных клинических исследования (РКИ) и 7 наблюдательных);

- КФ как «суррогатная» конечная точка — 106 полнотекстовых статей. Окончательно включены в метаанализ 17 РКИ.

По результатам метаанализа, АГТ способна снижать риск деменции (95% ДИ, отношение рисков 0,84 [0,75; 0,93]) и улучшать КФ (95% ДИ, отношение рисков 0,29 [0,17; 0,40]). Однако не все антигипертензивные препараты (АГП) одинаково влияли на КФ: старые АГП (клонидин, нифедипин короткого действия, неселективные бета-адреноблокаторы, ББ) ухудшали КФ, в то время как антагонисты кальциевых каналов (АКК) — улучшали, а некоторые АГП были нейтральными (табл. 4).

Из 5 групп АГП выделяются АРА и АКК, у которых показан класс-эффект в отношении церебропротекции. Несколько отстают по результатам метаанализа иАПФ, которые не обладают класс-эффектом, однако отдельные иАПФ, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), способны улучшать КФ.

Так, в субисследовании по оценке КФ Cardiovascular Health Study [6] наблюдались больные с АГ без хронической сердечной недостаточности на фоне приема АГП (n=1054, средний возраст 75 лет, средний срок наблюдения 6 лет). Целью было сравнение влияния иАПФ как класса АГП и отдельных иАПФ, проникающих через ГЭБ, с другими АГП на риск развития деменции и снижения КФ (Modified Mini-Mental State Examination, 3MSE). Известно, что через ГЭБ проникают каптоприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл. Всего 414 больных получали иАПФ, 640 — другие АГП. За период наблюдения зафиксировано 158 случаев деменции. Как правило,

**Рис. 1.** Гиперинтенсивные изменения белого вещества ГМ у обследованных лиц**Таблица 4.** Сравнение разных групп АГП по влиянию на КФ [5]

Класс АГП / группа сравнения	Плацебо	АКК	иАПФ	ББ	Д
АРА	0,60±0,18 (p=0,02)	0,57±0,24 (p=0,06)	0,47±0,17 (p=0,04)	0,67±0,18 (p=0,01)	0,54±0,19 (p=0,04)
АКК	0,02±0,19 (p=0,91)	–	0,11±0,22 (p=0,65)	0,10±0,17 (p=0,58)	0,03±0,24 (p=0,89)
иАПФ	0,13±0,17 (p=0,49)	–	–	0,21±0,15 (p=0,23)	0,07±0,17 (p=0,70)
ББ	0,08±0,13 (p=0,59)	–	–	–	0,13±0,19 (p=0,50)
Д	0,06±0,17 (p=0,76)	–	–	–	–

Примечание. АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Д – диуретики.

иАПФ не снижали риск деменции. Однако иАПФ, проникающие через ГЭБ, замедляли темпы ухудшения КФ на 65% (по баллам 3MSE) в год (p=0,01).

Кальций участвует в огромном числе как сосудистых, так и нейродегенеративных патофизиологических процессов (при болезни Альцгеймера): ионы кальция влияют на метаболизм и функцию нейронов, участвуют в проведении сигнала возбуждающих медиаторов, повышении концентрации циклического аденозинмонофосфата, гликолизе и окислении липидов, росте дендритов и формировании новых синапсов (нейропластичности).

Роль кальция в патогенезе сосудистых и дегенеративных заболеваний [7].

В норме концентрация кальция должна быть больше во внеклеточной среде. Открытие медленных кальциевых каналов приводит к перемещению кальция внутрь клетки. Выход ионов кальция из внутриклеточных резервуаров может привести к гибели нейрона.

Патологическое увеличение концентрации кальция во внутриклеточной среде нейронов наблюдается при:

- ишемии и гипоксии,
- нейродегенеративных процессах,
- избыточном влиянии возбуждающих медиаторов (феномен эксайтотоксичности).

«Блокада кальциевых каналов и уменьшение внутриклеточного накопления кальция... могут оказывать универсальный нейропротективный эффект» [7].

Учитывая, что абсолютному большинству пациентов с АГ требуется назначение фиксированной комбинации (ФК) уже со старта лечения, важны исследования ФК АГП на КФ, однако на сегодня таких исследований крайне мало [8]. Особое внимание привлекают ФК с АКК, в которых и второй компонент обладает церебропротективным эффектом. Таким препаратом является ФК амлодипина (АКК, дигидропиридина 3-го поколения) и лизиноприла (иАПФ, который проникает через ГЭБ). В 2013 г. было опубликовано исследование [9], проведенное совместно с нейропсихологами, по изучению КФ по схеме А.Р. Лурия, включавшее, в частности, субтесты по произвольному запоминанию и мышлению. Исследовалась слухоречевая и зрительная память. Срок наблюдения составил 6 мес. Пациентам титровали дозу ФК, дополнительные АГП не назначались. Через 6 мес. были выявлено достоверное улучшение внимания, наглядно-образной, зрительно-логической и вербально-логической сфер (рис. 2).

Таким образом, данное исследование ФК амлодипина и лизиноприла (Экватор®) выявило улучшение КФ у больных АГ. Проведение дальнейших исследований у пациентов с АГ по изучению влияния ФК на состояние ГМ как органа-мишени сохраняет свою востребованность и актуальность.

Благодарность

Автор и редакция журнала выражают благодарность компании «Гедон Рихтер» за поддержку доклада «Береги ум смолоду. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией» в рамках научно-практического симпозиума «Артериальная гипертензия: сложный случай».

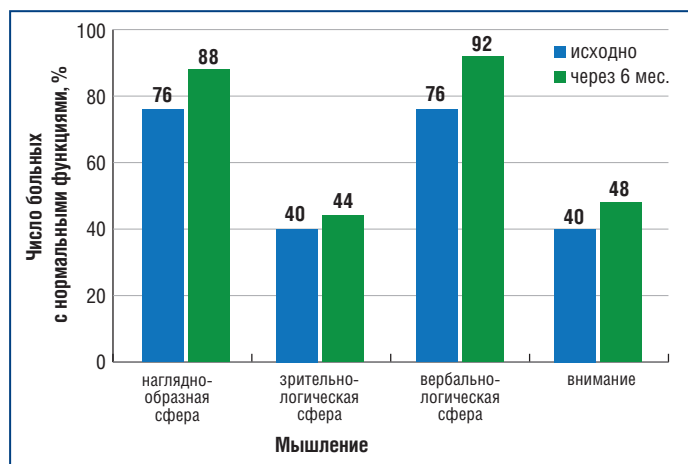


Рис. 2. Влияние ФК амлодипина и лизиноприла (Экватор®) на КФ у больных АГ [6]

Литература

1. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А. и др. Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):59–64. [Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Beliaev A.A. et al. Brain as a target of stress and hypertension. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):59–64 (in Russ.).]
2. Камчатнов П.Р. Коррекция когнитивных и эмоциональных расстройств у больных артериальной гипертензией. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;7(3):28–29. [Kamchatnov P.R. Correction of cognitive and emotional disorders in patients with arterial hypertension. RMJ. Medical Review. 2019;7(3):28–29 (in Russ.).]
3. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. Stroke. 2009;40:1229–1236.
4. Launer L.J., 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):1846–1851.
5. Levi M.N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. J Hypertens. 2013 Jun;31(6):1073–1082.
6. Sink K.M., Leng X., Williamson J. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. 2009 Jul 13;169(13):1195–1202.
7. Захаров В.В. Блокаторы кальциевых каналов в лечении когнитивных нарушений и деменции. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2009;2:60–64. [Zakharov V.V. Calcium channel blocks in the treatment of cognitive disorders and dementia. Neurology and rheumatology. Annex to the Consilium Medicum magazine. 2009;2:60–64 (in Russ.).]
8. Загидуллин Н.Ш., Сухарева Н.Н. Возможности антигипертензивной терапии при недостаточном контроле артериальной гипертензии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017;11:780–785. [Zagidullin N. Sh., Sukhareva N.N. Possibilities of antihypertensive therapy in inadequate blood pressure control. RMJ. 2017;11:780–785 (in Russ.).]
9. Остроумова О.Д., Первичко Е.И. Влияние фиксированной комбинации Экватор на уровень артериального давления и КФ у пожилых больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2013;1(10):76–79. [Ostroumova O.D., Pervichko E.I. Effect of the fixed-dose combination Ekvator on blood pressure level and cognitive functions in elderly patients with arterial hypertension. Systemic hypertension. 2013;1(10):76–79 (in Russ.).]