Лечение и профилактика сосудистых когнитивных расстройств при артериальной гипертензии

А.В.Фонякин✉, Л.А.Гераскина

ФГБНУ Научный центр неврологии. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) являются распространенной патологией в неврологической практике, часто встречаются у людей пожилого возраста, постепенно прогрессируют и в среднем у 1/3 больных трансформируются в деменцию. Патогенез СКР тесно связан с такими сердечно-сосудистыми нарушениями, как артериальная гипертензия, перенесенный инсульт, хронические прогрессирующие цереброваскулярные заболевания. Терапия, направленная как на лечение основного заболевания, так и на нейрохимические механизмы когнитивного функционирования, способствует улучшению качества жизни при любой выраженности СКР. К эффективным методам профилактики сосудистой деменции относят модификацию факторов риска и применение средств, улучшающих церебральный метаболизм. Наибольшего эффекта терапии следует ожидать при ее начале на этапе легких и умеренных когнитивных расстройств, не достигающих стадии деменции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистые когнитивные расстройства, метаболическая терапия.

✉Fonyakin@mail.ru

Для цитирования: Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Лечение и профилактика сосудистых когнитивных расстройств при артериальной гипертензии. Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.). 2016; 1: 28–32.

Arterial hypertension and chronic cerebrovascular disease: treatment and prevention

A.V.Fonyakin✉, L.A.Geraskina

Research Center of Neurology. 125367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 80

Vascular cognitive impairment (VCI) are a common pathology in neurological practice, common in the elderly, is gradually progressing and an average of one third of patients are transformed into dementia. Important role in the pathogenesis of VCI play cardiovascular disorders such as hypertension, previous stroke, chronic progressive cerebrovascular disease. Therapy VCI, aimed at both the treatment of the underlying disease, and the neurochemical mechanisms of cognitive disorders, improves the quality of life in any severity of violations. For effective prevention of vascular dementia include modification of risk factors and the use of tools that improve cerebral metabolism. The greatest effect of therapy should be expected at the beginning of her step light and mild cognitive impairment, do not reach the stage of dementia.

Key words: arterial hypertension, vascular cognitive disorders, metabolic therapy.

✉Fonyakin@mail.ru

For citation: Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Arterial hypertension and chronic cerebrovascular disease: treatment and prevention. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2016; 1: 28–32.

Среди основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний особое место занимает артериальная гипертензия (АГ), что связано с ее распространенностью в популяции. Определение АГ как величайшей в истории человечества неинфекционной пандемии, захватывающей все новые слои населения, не утратило своего значения и в настоящее время. Более того, несмотря на достижения мировой науки в раскрытии механизмов развития и прогрессирования АГ, появление новых методов лечения этого заболевания – медикаментозных и немедикаментозных, распространенность АГ сохраняется на стабильно высоком уровне и в России превышает 40% среди взрослого населения [1]. При этом АГ как одно из самых распространенных заболеваний во многом определяет структуру общей заболеваемости и смертности населения, являясь ведущей причиной сердечно-сосудистых расстройств, а лидирующие позиции среди основных причин смертности и инвалидности в последнее десятилетие принадлежат наиболее грозному ее осложнению – инсульту [2]. При этом патогенетическое значение АГ как причины инсульта намного превышает ее роль в развитии инфаркта миокарда. Кроме того, помимо инсульта, существенное влияние на прогноз больных с кардиоваскулярной патологией оказывают хронические прогрессирующие цереброваскулярные нарушения, включая сосудистые когнитивные расстройства (СКР), прежде всего выраженные, достигающие степени деменции [2, 3].

Развитие прогредиентных церебральных нарушений при АГ обусловлено нарастающим ухудшением кровоснабжения головного мозга на фоне разнообразных структурных изменений сосудов, обозначаемых термином «гипертоническая ангиопатия» [3, 4]. Гипертонические изменения сосудистой системы и вещества головного мозга сопровождаются развитием разных церебральных нарушений, клинические проявления которых зависят от длительности, тяжести, особенностей течения АГ [4].

Церебральные осложнения АГ весьма разнообразны. Многочисленными широкомасштабными исследованиями было установлено, что АГ является важнейшим фактором риска инсульта. Так, АГ диагностируется в среднем у 80–86% всех больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения [2, 5]. Помимо высокой летальности, характеризующей острый инсульт, у 2/3 пациентов сохраняются остаточные явления нарушения мозгового кровообращения, и от 15 до 30% больных остаются стойкими инвалидами. Кроме того, примерно у 1/2 больных после инсульта диагностируются когнитивные нарушения, проявляющиеся расстройствами памяти, внимания, умственной работоспособности, снижением интеллекта приводящие к социально-бытовой дезадаптации ничуть не меньше, чем двигательные нарушения [5].

Когнитивные нарушения при АГ могут быть обусловлены обширным ишемическим поражением мозга, мультиинфарктным состоянием и даже ограниченным повреждением по типу лакунарного инфаркта в стратегически важной зоне. К функционально значимым областям головного мозга для обеспечения когнитивных функций относят следующие регионы: лобные доли, теменно-височно-затылочные области, медиобазальные отделы височной доли, передние и средние отделы зрительных бугров, связанные с лобными долями мозга и лимбической системой, заднеинжне-боковой отдел и зубчатое ядро полушария мозжечка, контралатерального доминантному полушарию головного мозга, бледные шары [6].

Другим морфологическим субстратом когнитивных расстройств при АГ могут быть диффузное поражение белого вещества, кортикальная атрофия и мозговая гипоперфузия вследствие специфических структурных изменений мелких интрацеребральных артериол. Кортикальная (гранулярная) атрофия полушарий развивается вследствие гибели нейронов коркового вещества мозга, что и объясняет возникающие при этом функциональные нарушения. В случае множественного мелкоочагового поражения глубоких отделов мозга, спонгиоза белого вещества нарушения высших психических функций обусловлены разобщением структур головного мозга, в частности, повреждением связей лобных отделов с височными, теменными, а также структурами лимбико-ретикулярного комплекса [6].

Клиническая картина СКР

Сосудистая деменция

Длительное время среди когнитивных нарушений основным предметом изучения была деменция, которую определяют как диффузное расстройство психических функций в результате органического поражения мозга, проявляющееся первичными нарушениями мышления и памяти и вторичными эмоциональными и поведенческими нарушениями. При этом нарушения памяти и других когнитивных функций выражены настолько, что препятствуют осуществлению профессиональной и социальной деятельности в прежнем объеме и качестве [7]. Деменция является крайней степенью снижения высших психических функций. Ее частота составляет 5–20% у лиц старше 60 лет, а в старческом возрасте (свыше 85 лет) достигает 50%. Появление деменции значительно снижает качество жизни больных, их социальную активность, а кроме того, существенно увеличивает затраты на лечение и почти в 3 раза повышает смертность больных пожилого возраста. Так, летальность в течение 3 лет среди больных сосудистой деменцией составляет 66,7%, тогда как среди пробандов без деменции – 23,2% [7].

Известно свыше 100 разных заболеваний, которые могут сопровождаться развитием деменции, что демонстрирует значимость разработки четких алгоритмов дифференциальной диагностики этого состояния. Ведущими причинами деменции в современном обществе являются нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона и др.) и сосудистые заболевания головного мозга. Цереброваскулярные заболевания, включая инсульт, являются второй по значимости причиной деменции после болезни Альцгеймера. В целом, около 25% всех случаев деменции имеют сосудистое происхождение, а после инсульта деменция развивается у каждого 4-го больного. Кроме того, острый сосудистый церебральный эпизод может спровоцировать развитие когнитивных расстройств в рамках дебюта болезни Альцгеймера. Поэтому нередко происхождение деменции определяют как «смешанное».

Умеренные СКР

В настоящее время благодаря развитию превентивной медицины акцент внимания смещается в сторону менее тяжелых нарушений когнитивных функций, не препятствующих профессиональной деятельности и/или не вызывающих дезадаптации пациента в быту. Легкая степень СКР определяется, если у пациента с жалобами на снижение внимания и памяти выявляются нарушения, превышающие возрастную норму. Умеренные СКР характеризуются более выраженными мнестическими трудностями, эмоционально-волевыми нарушениями и сопровождаются профессиональной дезадаптацией больного, однако бытовые навыки остаются сохранными. Умеренные когнитивные расстройства часто встречаются в клинической практике и могут предшествовать развитию деменции. Обоснованно полагают, что модификация факторов риска и лечение, начатые на максимально раннем этапе, могут оказаться эффективными и позволят задержать дальнейшее ухудшение когнитивных функций.

По выражению G.Roman (2003 г.), СКР приобрели статус пандемии XX в. Широкое распространение, позднее выявление клинически выраженных форм СКР (включая постинсультную деменцию) и, как следствие, отсутствие ранней превентивно-терапевтической коррекции существенно снижают эффективность реабилитации, ассоциируются с сокращением продолжительности и снижением качества жизни [8]. Таким образом, ранняя своевременная диагностика СКР и предупреждение развития некурабельной деменции являются насущной задачей клиницистов.

Антигипертензивная терапия и профилактика СКР

Терапевтические мероприятия при СКР должны быть направлены на лечение основного сосудистого заболевания, а также на улучшение микроциркуляции и церебрального метаболизма. Изменения головного мозга, приводящие к формированию СКР, всегда являются осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы, поэтому в первую очередь необходимо осуществлять коррекцию сосудистых факторов риска. Во главу угла должна быть поставлена антигипертензивная, антитромботическая и гиполипидемическая терапия с достижением целевых значений артериального давления (АД) и показателей липидного обмена. Немаловажное значение имеют лечение сахарного диабета, устранение симптомов сердечной недостаточности, отказ от курения, нормализация массы тела, увеличение физической активности.

На сегодняшний день доказано, что терапия антигипертензивными средствами остается ведущей стратегией профилактики острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, включая СКР [9]. Наибольшая польза от терапии прямо ассоциирована с более ранним ее началом и продолжительностью. Впервые возможность профилактики развития деменции в процессе лечения АГ была убедительно продемонстрирована в исследовании Syst-Eur [10]. Длительное применение дигидропиридинового антагониста кальция нитрендипина у очень пожилых больных изолированной систолической АГ привело к снижению риска деменции альцгеймеровского типа на 50%, хотя общее количество случаев деменции, зарегистрированных в этом исследовании, было весьма небольшим – всего у 32 пациентов [10]. В широкомасштабном обсервационном исследовании когнитивной функции и снижения систолического АД (OSCAR) лечение эпросартаном сопровождалось нормализацией повышенного АД и положительной динамикой когнитивных функций [11].

В российском многоцентровом рандомизированном исследовании ДОМИНАНТА у больных АГ было отмечено улучшение когнитивных функций в течение 1 мес антигипертензивного лечения периндоприлом: увеличился объем слухоречевой памяти, возросла точность запоминания, улучшилась способность к концентрации внимания [12]. Сходные тенденции были зафиксированы и в других исследованиях, основанных на применении разных антигипертензивных препаратов [12]. Через 24 нед гипотензивная терапия приводила к улучшению интеллектуальной деятельности: внимания, слухоречевой памяти, наглядно-образного мышления. Эта благоприятная динамика обнаруживалась у лиц не только среднего, но и пожилого возраста.

У больных, ранее перенесших нарушения мозгового кровообращения, превентивная эффективность лечения периндоприлом и индапамидом с целью снижения риска когнитивных расстройств впервые была продемонстрирована в исследовании PROGRESS [13]. При включении пациентов в исследование оценка их когнитивных функций

составила 29 (от 27 до 30) баллов по шкале MMSE (Minimental State Examination – Краткая шкала оценки психического статуса), причем максимальную оценку (30 баллов) имели из них 41% больных. В итоге лечения в общей популяции наблюдавшихся больных достигнуты значимое уменьшение риска когнитивных нарушений – на 19% и менее отчетливое снижение риска деменции – на 12%. При этом у больных с повторным инсультом риск развития деменции снизился на 34%, а выраженных когнитивных нарушений – на 45% [13]. В исследовании MOSES, посвященном вторичной профилактике инсульта у больных АГ, когнитивные нарушения исходно были более выраженными, чем в исследовании PROGRESS: оценка по MMSE составила 25,6 балла [14]. Кроме того, пациенты были старше (средний возраст 68 лет). Тем не менее, на протяжении 4 лет наблюдения, несмотря на постарение участников, не зарегистрировано заметного прогрессирования когнитивных расстройств: счет по шкале MMSE в сравниваемых когортах практически не изменился, что можно расценить как сопоставимый положительный эффект лечения эпросартаном и нитрендипином [14].

Ключевым вопросом потенциального влияния антигипертензивной терапии на состояние когнитивных функций является понятие целевого уровня АД. Данные, которыми мы сегодня располагаем, свидетельствуют о разнонаправленных эффектах гипотензивного лечения, напрямую связанных с достигнутыми показателями АД. В частности, установлено, что на фоне антигипертензивной терапии наименьшие темпы снижения когнитивных функций наблюдаются при систолическом АД 130–145 мм рт. ст. Напротив, использование гипотензивных препаратов у больных, имеющих систолическое АД менее 128 мм рт. ст., ассоциировалось с опережающим ухудшением когнитивного функционирования [15]. Таким образом, оценивая взаимосвязь состояния высших психических функций и АД, следует признать, что помимо выбора конкретного антигипертензивного средства необходим рациональный подход к собственно снижению АД.

Подходы к терапии СКР у больных АГ

Специфическая терапия когнитивных нарушений на фоне АГ базируется на общепринятых принципах лечения, включая единообразный подход к ведению разных этиологических вариантов когнитивных расстройств (сосудистые, дегенеративные изменения головного мозга, их сочетание), выбор группы лекарственных средств в зависимости от выраженности когнитивных расстройств: при легких и умеренных нарушениях препаратами первого выбора являются нейрометаболические и вазоактивные средства, а при деменции – ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин [7]. Терапия должна быть достаточно длительной (не менее 3–6 мес), последовательной (не должно быть необоснованной смены разных препаратов) и проводиться адекватными терапевтическими дозами [16].

Для коррекции когнитивных нарушений предложено большое количество лекарственных препаратов, традиционно обозначаемых как ноотропы [17]. Улучшение когнитивных функций возможно при применении средств, усиливающих активность холинергических, норадренергических, дофаминергических, серотонинергических систем, а также средств, блокирующих глутаматные рецепторы. Применяются препараты с воздействием на разные специфические нейромедиаторные системы: холина альфосцерат, галантамин, ривастигмин, мемантин и др. Можно говорить о том, что каждая система воздействует на определенный спектр когнитивных функций, но конкретная функция зависит от взаимодействия нескольких систем, что следует учитывать при выборе лекарственных средств.

С учетом персистирующей гемодинамической церебральной недостаточности препаратом выбора лечения хронических цереброваскулярных расстройств у больных АГ может выступать Актовегин®, активизирующий обмен веществ в тканях, уменьшающий их гипоксию и улучшающий трофику. Основой фармакологического действия препарата Актовегин®, содержащего аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, олигосахариды и гликолипиды, а также электролиты (натрий, кальций, фосфор, магний), является его позитивное влияние на процессы внутриклеточного метаболизма [18].

В проведенных экспериментальных работах продемонстрировано, что эффективность препарата Актовегин® обусловлена инсулиноподобным, антигипоксическим и антиоксидантным действием. Под влиянием этого препарата улучшаются транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях, что увеличивает энергетический потенциал клетки [19]. Показано, что применение препарата Актовегин® положительно влияет на когнитивные функции, улучшает психологические и поведенческие реакции, наиболее эффективно при легких и умеренных когнитивных нарушениях [20–22].

Так, в открытом исследовании по оценке терапевтического эффекта препарата Актовегин®, включившем больных в возрасте от 50 до 70 лет с АГ и умеренными СКР, достигнутым целевым АД, при оценке внимания через 12 нед лечения было отмечено достоверное улучшение внимания, что проявлялось в меньшем количестве времени, которое потребовалось на выполнение задания. Через 24 нед достигнутое улучшение сохранялось: исследуемый показатель времени был достоверно меньше в сравнении с исходными данными, хотя и оставался несколько выше, чем в конце курса лечения [23].

Особый интерес представляют результаты недавно закончившегося международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования в параллельных группах ARTEMIDA (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months, International Double-blind Actovegin) [24]. Целью исследования была оценка эффективности и безопасности препарата Актовегин® в терапии постинсультных когнитивных расстройств [25]. АГ была диагностирована в среднем у 87% пациентов. После рандомизации (5-е сутки острого инсульта) пациентам назначали внутривенно либо Актовегин® 2000 мг в день в течение 3 нед, либо плацебо (внутривенно). Далее в течение 21 нед больные получали Актовегин® в таблетках 1200 мг в день per os либо плацебо (таблетки). Таким образом, общий срок лечения составил 24 нед, затем следовал период наблюдения (24 нед). Первичной конечной точкой являлась оценка по шкале ADAS-cog+ (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale) через 6 мес (изменение в сравнении с исходным уровнем в группе препарата Актовегин® и плацебо). В результате проведенного исследования выявлено статистически значимое изменение по шкале ADAS-Cog+ через 6 мес по сравнению с исходным уровнем: различия между группами составили 2,3 балла в пользу препарата Актовегин®. Через 12 мес обнаружены еще более существенные различия препарата Актовегин® и плацебо (-3,7 балла, $p<0,001$ в пользу препарата Актовегин®), тогда как через 3 мес достоверных различий между группами еще отмечено не было. Из этих результатов следует очень важная практическая рекомендация: лечение препаратом Актовегин® должно проводиться не менее 6 мес с момента перенесенного инсульта [25].

Другим актуальным направлением лечения пациентов с АГ и СКР может быть использование средств, улучшающих эндотелиальную функцию [26]. Эндотелиальные клетки являются единственным видом клеток организма, которые контактируют непосредственно с кровью. Однако сосудистый эндотелий – это не просто полупроницаемый барьер между кровью и тканями, а самый большой и активный эн-

докринный орган, диффузно рассеянный по всем тканям. Сбалансированное выделение эндотелием разных регуляторных веществ (дилататорных и констрикторных, проагрегантных и дезагрегантных, протромботических и антикоагулянтных, ангиогенных и др.) определяет целостную работу системы кровообращения [27]. При воздействии разных повреждающих факторов (химической или биологической природы, механических, обменных или иммунокомплексных) нарушается функция эндотелия, что проявляется в уменьшении высвобождения эндотелием вазодилатирующих факторов (оксида азота – NO, простациклина, гиперполяризующего эндотелиального фактора) и усилении их деградации на фоне увеличения синтеза вазоконстрикторных факторов (эндотелинов, тромбоксана A_2 и др.). Кроме того, эндотелий на уровне микрососудистого русла выполняет не только вазомоторную, но и метаболическую функцию, изучению которой было посвящено одно из исследований с препаратом Актовегин® [28].

В исследование были включены 28 здоровых некурящих мужчин 18–29 лет. Оценка микроциркуляторных процессов в коже проводилась с использованием неинвазивных методов – компьютерной капилляроскопии и лазерной допплеровской флоуметрии. Полученные результаты показали, что через 2 ч после окончания инфузии 250 мл 10% раствора препарата Актовегин® отмечается достоверное снижение эндотелиального, нейрогенного и миогенного компонентов тонуса прекапиллярных артериол за счет выработки эндотелием NO, что благоприятно сказывается не только на гемодинамических, но и метаболических процессах [28].

Клиническая оценка выявленных позитивных эффектов препарата Актовегин® на фоне антигипертензивной терапии была выполнена в проспективном сравнительном исследовании динамики капиллярного русла в коже у больных АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца и нарушениями когнитивных функций [29]. Было продемонстрировано, что достижение целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии через 4–5 нед не сопровождалось значимым улучшением когнитивных функций. В то же время добавление к антигипертензивной терапии препарата Актовегин® не сопровождалось дополнительным влиянием на уровень АД, но ассоциировалось с увеличением количества функционирующих капилляров и улучшением когнитивных функций.

Суммируя полученные результаты, можно с уверенностью говорить о том, что Актовегин® обладает прямым эндотелиопротекторным действием на уровне микрососудистого (обменного) русла как при нормотензии, так и при АГ. Эффекты можно разделить на гемодинамические и метаболические, которые тесно взаимосвязаны и взаимозависимы. Гемодинамические эффекты проявляются в повышении NO-опосредованной функции эндотелия со снижением тонуса всех механизмов (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) регуляции величины просвета прекапиллярных артериол, уменьшении артериоло-венулярного шунтирования крови и увеличении скорости капиллярного кровотока. Метаболические эффекты проявляются в улучшении фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ с уменьшением степени гидратации интерстициального пространства (скрытая задержка жидкости в тканях), что невозможно без улучшения функционального состояния самих эндотелиоцитов, которые являются единственным структурным элементом сосудистого русла на уровне капилляров и посткапиллярных венул.

Заключение

Таким образом, СКР являются распространенной патологией в неврологической практике, часто встречаются у людей пожилого возраста, постепенно прогрессируют и в среднем у 1/3 больных трансформируются в деменцию. Важную роль в патогенезе деменции играют поведенческие факторы риска, сердечно-сосудистые нарушения, такие как АГ, перенесенный инсульт, хронические прогрессирующие цереброваскулярные заболевания. Терапия, направленная как на лечение основного заболевания, так и на нейрохимические механизмы когнитивного функционирования, способствует улучшению качества жизни при любой выраженности СКР. К эффективным методам профилактики сосудистой деменции относят модификацию факторов риска и применение средств, улучшающих церебральный метаболизм. Наибольшего эффекта терапии следует ожидать при ее начале на этапе легких и умеренных когнитивных расстройств, не достигающих стадии деменции.

Литература/References

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Динамика артериальной гипертонии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (результаты исследований 1993–2013 гг.). Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015; 6: 389–96. / Shal'nova S.A., Deev A.D., Balanova Iu.A. i dr. Dinamika arterial'noi gipertonii v Rossii: est' li progress v naznachenii antigipertenzivnoi terapii? (rezul'taty issledovanii 1993–2013 gg.). Serdtse: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei. 2015; 6: 389–96. [in Russian]
2. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под. ред. З.А.Суслиной, М.А.Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika. Pod. red. Z.A.Suslinoi, M.A.Piradova. M.: MEDpress-inform, 2009 [in Russian]
3. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997. / Vereshchagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaia T.S. Patologiia golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii. M.: Meditsina, 1997. [in Russian]
4. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987. / Gannushkina I.V., Lebedeva N.V. Gipertonicheskaia entsefalopatiia. M.: Meditsina, 1987. [in Russian]
5. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Антигипертензивная терапия при сосудистой патологии мозга: успехи, спорные и нерешенные вопросы. Кремлевская медицина. Клин. вестн. 2003; 2: 7–10. / Vereshchagin N.V., Suslina Z.A., Geraskina L.A., Foniakin A.V. Antigipertenzivnaia terapiia pri sosudistoi patologii mozga: uspekhi, spornye i nereshennye voprosy. Kremlevskaia meditsina. Klin. vestn. 2003; 2: 7–10. [in Russian]
6. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 2009. / Gulevskaia T.S., Morgunov V.A. Patologicheskaia anatomiia narushenii mozgovogo krovoobrashcheniia pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii. M.: Meditsina, 2009. [in Russian]
7. Захаров В.В., Яхно В.В. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. / Zakharov V.V., Iakhno V.V. Narusheniia pamiati. M.: GEOTAR-Media, 2003. [in Russian]
8. Roman GS. Stroke, cognitive decline and vascular dementia the silent epidemic of 21st century. Neuroepidemiol 2003; 22: 161–64.
9. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Актуальные вопросы и рациональный подход к лечению артериальной гипертонии при сосудистой патологии мозга. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 3 (1): 82–7. / Suslina Z.A., Geraskina L.A., Foniakin A.V. Aktual'nye voprosy i ratsional'nyi podkhod k lecheniiu arterial'noi gipertonii pri sosudistoi patologii mozga. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2005; 3 (1): 82–7. [in Russian]
10. 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: 757–64.
11. Суслина З.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Артериальная гипертензия, цереброваскулярная патология и сосудистые когнитивные расстройства. Актуальные вопросы. Под ред. З.А.Суслиной. М., 2006. / Suslina Z.A., Foniakin A.V., Geraskina L.A. Arterial'naia gipertenziia, tserebrovaskuliarnaia patologiia i sosudistye kognitivnye rasstroistva. Aktual'nye voprosy. Pod red. Z.A.Suslinoi. M., 2006. [in Russian]
12. Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Подходы к лечению артериальной гипертонии в условиях стационара: коррекция артериального давления и состояние когнитивных функций. Системные гипертензии. 2005; 7 (2): 14–7. / Ostroumova O.D., Desnitskaia I.V. Podkhody k lecheniiu arterial'noi gipertonii v usloviiakh statsionara: korrektsiia arterial'nogo davleniia i sostoianie kognitivnykh funktsii. Systemic Hypertension. 2005; 7 (2): 14–7. [in Russian]

13. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood – pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
14. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al., and the MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36: 1218–26.
15. Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N et al. Effects of Low Blood Pressure in Cognitively Impaired Elderly Patients Treated With Antihypertensive Drugs. JAMA Intern Med 2015; 175 (4): 578–5.
16. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Мед. совет. 2015; 5: 58–64. / Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniia pri arterial'noi gipertenzii. Med. sovet. 2015; 5: 58–64. [in Russian]
17. Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии. Справочник. М.: МЕДпресс-информ, 2006. / Levin O.S. Osnovnye lekarstvennye sredstva, primeniaemye v nevrologii. Spravochnik. M.: MEDpress-inform, 2006. [in Russian]
18. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW et al. Актовегин: биологический препарат с полувековой историей. Фарматека. 2012; 6: 34–41.
19. Riederer P. Comment on the mechanism of action of Actovegin. Study Report UL 4956/Psychiatriscbe Universitat Wurzburg. July 1992.
20. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической церебральной недостаточности с использованием драже Актовегина форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). РМЖ. 2002; 12–13: 543–6. / Iansen V., Brukner G.V. Lechenie khronicheskoi tserebral'noi nedostatochnosti s ispol'zovaniem drazhe Aktovegina forte (dvoinoe slepoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie). RMZh. 2002; 12–13: 543–6. [in Russian]
21. Фонякин А.В., Машин В.В., Гераскина Л.А., Машин В.Вл. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии. Consilium Medicum. 2012; 14 (2): 5–9. / Foniakin A.V., Mashin V.V., Geraskina L.A., Mashin V.Vl. Kardiogennaia entsefalopatiia. Faktory riska i podkhody k terapii. Consilium Medicum. 2012; 14 (2): 5–9. [in Russian]
22. Шмырев В.И., Остроумова О.Д., Боброва Т.А. Возможности препарата Актовегин в профилактике и лечении деменции. РМЖ. 2003; 4: 216–20. / Shmyrev V.I., Ostroumova O.D., Bobrova T.A. Vozmozhnosti preparata Aktovegin v profilaktike i lechenii dementsii. RMZh. 2003; 4: 216–20. [in Russian]
23. Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю., Первичко Е.И. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью. Мед. алфавит. 2012; 24: 3–5. / Ostroumova O.D., Galeeva N.Iu., Pervichko E.I. Korrektsiia kognitivnykh narushenii Aktoveginom u bol'nykh gipertonicheskoi bolezn'iu. Med. alfavit. 2012; 24: 3–5. [in Russian]
24. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01582854?term=ARTEMIDA&rank=1&-sect=X1256#all
25. Остроумова О.Д., Вахнина Н.В., Остроумова Т.М. Лечение разных типов деменции у лиц пожилого возраста: возможности препарата Актовегин®. Мед. алфавит. 2016; 1 (8): 9–16. / Ostroumova O.D., Vakhnina N.V., Ostroumova T.M. Lechenie raznykh tipov dementsii u lits pozhilogo vozrasta: vozmozhnosti preparata Aktovegin®. Med. alfavit. 2016; 1 (8): 9–16. [in Russian]
26. Федин А.И., Старых Е.П., Путилина М.В. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции. Лечащий врач. 2015; 5: 15–20. / Fedin A.I., Starykh E.P., Putilina M.V. i dr. Endotelial'naia disfunktsiia u bol'nykh s khronicheskoi ishemiei mozga i vozmozhnosti ee farmakologicheskoi korrektsii. Lechashchii vrach. 2015; 5: 15–20. [in Russian]
27. Гомазков О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево». Природа. 2000; 5: 38–46. / Gomazkov O.A. Endotelii – “endokrinnoe derevo”. Priroda. 2000; 5: 38–46. [in Russian]
28. Федорович А.А. Эндотелий микрососудов и возможности медикаментозной коррекции нарушений его функции. Лечащий врач 2013; 11: 1–8. / Fedorovich A.A. Endotelii mikrososudov i vozmozhnosti medikamentoznoi korrektsii narushenii ego funktsii. Lechashchii vrach 2013; 11: 1–8. [in Russian].
29. Федорович А.А., Соболева Г.Н. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Эффективная фармакотерапия. 2015; 23 (3): 42–51. / Fedorovich A.A., Soboleva G.N. Korrektsiia kognitivnykh narushenii Aktoveginom u bol'nykh arterial'noi gipertenziei i ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 23 (3): 42–51. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фонякин Андрей Викторович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН, вед. науч. сотр. E-mail: Fonyakin@mail.ru

Гераскина Людмила Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН