

# Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: мультимодальный подход к ведению больных и возможности ницерголина

**О.Д. Остроумова**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-0795-8225, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

**Т.М. Остроумова**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-1499-247X, e-mail: t.ostroumova3@gmail.com

**К.К. Дзамихов**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8941-7018, e-mail: dzamihov.93@mail.ru

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) – один из главных модифицируемых факторов риска развития когнитивных нарушений (КН). Наиболее часто у пациентов с АГ, вне зависимости от возраста, страдают управляющие функции. Патологические механизмы взаимосвязи АГ и КН реализуются через влияние повышенного артериального давления на крупные и малые артерии головного мозга. Поражение крупных церебральных артерий при АГ приводит к их локальным окклюзиям, локальному ремоделированию и увеличению жесткости сосудистой стенки. АГ способствует дегенеративному изменению сосудистой стенки артерий малого калибра: липоглианозу и фибриноидному некрозу; из-за недостаточного количества анастомозов и коллатералей их дисфункция и/или окклюзия ведет к повреждению белого вещества головного мозга. Подход к ведению пациентов с АГ и КН должен быть мультимодальным и включать в себя терапию основного заболевания (антигипертензивные средства, по показаниям – антитромботические препараты и статины), симптоматическую (например, противодementia препараты) и патогенетическую (препараты, направленные на улучшение микроциркуляции, нейрометаболические препараты) терапию. В настоящее время доказана способность антигипертензивной терапии снижать риск развития новых случаев деменции, влияние отдельных классов препаратов требует дальнейшего изучения. В 30 странах для коррекции КН достаточно широко применяется препарат ницерголин – полусинтетическое производное алкалоида спорыньи. Влияние ницерголина на КН при АГ обусловлено мультимодальным действием препарата: он увеличивает метаболизм глюкозы в головном мозге, стимулирует холинергическую передачу, увеличивает церебральный кровоток, оказывает влияние на микроциркуляцию, уменьшает жесткость сосудистой стенки, обладает α1-адреноблокирующими свойствами. Препарат показал свою эффективность в коррекции КН при АГ в ряде исследований и метаанализах. Данные доказательной медицины демонстрируют также хорошую переносимость лечения ницерголином.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, когнитивные функции, когнитивные нарушения, деменция, ницерголин

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Остроумова Т.М., Дзамихов К.К. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: мультимодальный подход к ведению больных и возможности ницерголина. *Медицинский совет.* 2020;(8):72–80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-72-80.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Arterial hypertension and cognitive impairment: multimodal approach for patient care and nicergoline use

**Olga D. Ostroumova**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-0795-8225, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

**Tatiana M. Ostroumova**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-1499-247X, e-mail: t.ostroumova3@gmail.com

**Kantemir K. Dzamikhov**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8941-7018, e-mail: dzamihov.93@mail.ru

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

Arterial hypertension is one of the main modifiable risk factor for cognitive impairment (CI). Most frequently executive dysfunction is seen independent of age. Pathophysiological mechanisms linking hypertension and CI include the impact of increased blood pressure on large and small cerebral arteries. Large arteries dysfunction leads to occlusion, remodeling and arterial stiffness. Hypertension also causes small arteries dysfunction: lipohyalinosis and fibrinoid necrosis and due to insufficient amount of anastomosis and collaterals can lead to white matter damage. Treatment approach for patients with hypertension and CI should be multimodal and include treatment of the main cause of CI (antihypertensive therapy, statins and antithrombotics if necessary), symptomatic therapy (e.g. anti-dementia medications) and pathogenic treatment drugs that influence microcirculation, neuro-metabolic therapy. Antihypertensive therapy is known to decrease dementia incidence, but the interclass differences remain unclear. Nicergoline (the ergot alkaloid derivative) is used in 30 countries to treat CI. Nicergoline improves CI due to its multi-

modal action, which includes increasing glucose metabolism in the brain, stimulation of cholinergic neurotransmission, increasing cerebral blood flow, influencing microcirculation due to decreasing arterial stiffness, blocking  $\alpha_1$ -adrenergic receptors. Nicergoline is effective in treating hypertensive patients with CI according to the data of a number of studies and meta-analysis. Evidence-based data also shows good tolerance profile of nicergoline.

**Keywords:** arterial hypertension, cognitive functions, cognitive impairment, dementia, nicergoline

**For citation:** Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Dзамиков K.K. Arterial hypertension and cognitive impairment: multimodal approach for patient care and nicergoline use. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):72–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-72-80.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой. По данным ВОЗ, 1,13 млрд людей в мире страдают АГ<sup>1</sup>. В нашей стране распространенность АГ, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [1], составляет 50,2%. Немаловажным является тот факт, что АГ – один из главных модифицируемых факторов риска развития когнитивных нарушений (КН) и сосудистой деменции [2]. Кроме того, имеются данные об увеличении риска развития болезни Альцгеймера (БА) [3], которая является ведущей причиной деменции у пожилых пациентов с АГ. По данным эпидемиологических исследований [4], наличие АГ является основным фактором риска когнитивного снижения (ухудшения состояния когнитивных функций (КФ) в течение последующих лет жизни или более выраженного и быстрого их ухудшения по сравнению с лицами без АГ, развития умеренных КН и деменции. Кроме того, у пациентов с умеренными КН повышенный уровень артериального давления (АД) также связан с более выраженным прогрессированием КН [5].

## ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПРИ АГ

Наличие АГ в среднем возрасте играет важную роль в развитии КН и деменции в пожилом. Результаты нескольких исследований продемонстрировали ухудшение КФ у пациентов в возрасте 70 лет и старше при наличии у них повышенного АД в среднем возрасте [4, 6, 7]. В исследовании Honolulu-Asia Aging Study [6] (3703 участника, период наблюдения 25 лет) показано, что увеличение уровня систолического АД (САД) в среднем возрасте связано с риском КН в дальнейшем. При этом у лиц с уровнем САД  $\geq 160$  мм рт. ст. в среднем возрасте риск деменции увеличивался в 4,8 раза (95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,0–11,0). В другом субанализе того же исследования [7] увеличение АД в среднем возрасте, особенно диастолического АД (ДАД), и снижение уровня бета-амилоида в плазме также увеличивало риск развития деменции в дальнейшем. В исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) [4] наличие АГ в среднем возрасте ассоциировалось с более выраженным ухудшением КФ в течение последующих 20 лет.

Некоторые авторы рассматривают U-образную взаимосвязь между КН и АГ, что подчеркивает опасность наличия АГ в среднем возрасте и гипотензии в пожилом [8–10]. В одной из работ [8] (2068 участников, возраст 65–102 года) КФ были хуже у участников как с уровнем САД  $< 130$  мм рт. ст., так и с повышенным САД ( $\geq 160$  мм рт. ст.) по сравнению с лицами, имевшими уровень САД в пределах 130–139 мм рт. ст. В анализе данных Роттердамского и Гетеборгского исследований [9] наличие АГ в пожилом возрасте обладало протективным эффектом: у пожилых пациентов увеличение САД на каждые 10 мм рт. ст. было связано со снижением риска деменции (относительный риск: 0,93; 95% ДИ: 0,88–0,99), но только среди пациентов, получавших антигипертензивную терапию (АГТ). При анализе данных популяционного когортного исследования ISCOPE (Integrated Systematic Care for Older Persons) [10] было выявлено, что у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, получавших антигипертензивную терапию (АГТ) и имевших уровень САД  $\geq 130$  мм рт. ст., отмечалось меньшее снижение среднего балла по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) по сравнению с пациентами, имевшими уровень САД  $< 130$  мм рт. ст.

В большинстве работ рассматривалась связь АГ с деменцией любой этиологии, однако в нескольких исследованиях также выявлены ассоциации между наличием АГ и сосудистой деменцией, а также деменцией при БА [11–13]. Так, в исследовании Hisayama [11] (668 участников, период наблюдения 17 лет) у пациентов с 1-й или 2-й стадией АГ в среднем возрасте возрастал риск развития сосудистой деменции, но не деменции при БА. Похожие данные были получены в другом когортном исследовании [12] ( $n = 1774$ ), в котором повышенное САД было связано с развитием сосудистой деменции через 25–30 лет. В крупном финском исследовании [13] (1449 участников, период наблюдения около 20 лет) САД  $\geq 160$  мм рт. ст. в среднем возрасте было связано с более чем двукратным увеличением риска БА вне зависимости от других сосудистых и демографических факторов риска.

Известно, что к признакам поражения головного мозга при АГ относят так называемые гиперинтенсивные изменения белого вещества (ГИБВ), выявляемые с помощью МРТ. В работах с использованием различных методов нейровизуализации также подчеркивается важность взаимосвязи АГ в среднем возрасте и КН. Так, в исследовании National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study

<sup>1</sup> Hypertension. WHO, 2020. Available at: <https://www.who.int/health-topics/hypertension>.

[14] уровень САД в среднем возрасте был связан не только с увеличением количества ГИБВ в дальнейшем. В исследовании C. Sierra et al. [15] наличие ГИБВ у пациентов с АГ среднего возраста, не получавших АГТ, было ассоциировано с ухудшением внимания по сравнению с пациентами с АГ без ГИБВ. В исследовании ARIC [16] увеличение уровня САД с возрастом было статистически значимо связано с более высоким риском прогрессирования ГИБВ.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ АГ И КН

Хорошо известно, что АГ оказывает влияние как на крупные, так и на малые артерии головного мозга. Поражение крупных церебральных артерий при АГ приводит к локальным окклюзиям артерий и развитию ишемического инсульта вследствие локального ремоделирования и увеличения жесткости сосудистой стенки [17, 18]. С одной стороны, имеются данные, что увеличение жесткости сосудистой стенки в крупных артериях может само по себе как приводить к увеличению уровня АД [19], так и замедлять церебральный кровоток [20], что увеличивает влияние повышенного уровня АД на мелкие церебральные артерии [21]. Малые перфорирующие артерии и артериолы в подкорковом и перивентрикулярном белом веществе головного мозга наиболее подвержены хроническому повышению АД. АГ способствует дегенеративному изменению сосудистой стенки артерий малого калибра: липогигалинозу и фибриноидному некрозу, а из-за недостаточного количества анастомозов и коллатералей их дисфункция и/или окклюзия приводит к повреждению белого вещества головного мозга [17, 22], вызывая формирование ГИБВ и лакунарных инфарктов. ГИБВ и немые лакунарные инфаркты при АГ связаны с КН. Так, в систематическом обзоре и метаанализе [23] 46 проспективных исследований наличие ГИБВ было ассоциировано с увеличением риска развития деменции практически в 2 раза (отношение риска: 1,9, 95% ДИ 1,3–2,8). В исследовании CASCADE (Cardiovascular Determinants of Dementia Study) [24] (1625 пожилых участников из 10 когортных европейских исследований, АГ у 50%) было выявлено, что более высокие уровни САД и ДАД связаны с риском развития более обширного поражения белого вещества. С другой стороны, имеются данные, что агрессивное снижение АД у пациентов старше 85 лет может, наоборот, привести к прогрессированию ГИБВ [25]. В другом исследовании [26] пациенты с немymi лакунарными инфарктами хуже справлялись с заданиями, оценивавшими управляющие функции и память, по сравнению с пациентами без них.

Также у пациентов с АГ отмечается расширение периваскулярных пространств, что может приводить к нарушению элиминации потенциально токсических продуктов метаболизма [27]. Взаимосвязь расширенных периваскулярных пространств и КН при АГ до конца не изучена, однако в одной из работ их наличие было связано с нарушением управляющих функций вне зависимости от наличия ГИБВ и немых лакунарных инфарктов [28].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АГ И ИХ ДИАГНОСТИКА

Наиболее часто у пациентов с АГ, вне зависимости от возраста, страдают управляющие функции (от англ. executive functions) [17, 29], однако результаты исследований не всегда однозначны, что связано с большой гетерогенностью используемых нейропсихологических шкал. В большинстве работ используются скрининговые шкалы, чаще всего КШОПС, а КФ оцениваются в целом (например, средний балл по вышеуказанной шкале), что не позволяет в полной мере оценить состояние управляющих функций. Так, имеются данные о взаимосвязи наличия повышенного АД и более низкого уровня КФ [5, 30–32], однако в ряде работ показано, что снижение КФ у пациентов с АГ может быть связано с повышенным уровнем как САД [33, 34], так и ДАД [35]. С другой стороны, в нескольких работах взаимосвязи уровней АД и КН выявлено не было [36, 37].

С нарушением управляющих функций у пациентов с АГ также могут быть связаны уровни как САД [33], так и ДАД [35]. В исследовании The Women's Health and Aging Study II [33] (337 женщин старше 70 лет, период наблюдения около 9 лет) управляющие функции в конце периода наблюдения были хуже у пациенток в возрасте 76–80 лет с уровнем САД  $\geq 160$  мм рт. ст. по сравнению с пациентками с нормальным САД ( $<139$  мм. рт. ст.). В другой работе [38] наличие АГ в среднем возрасте было ассоциировано с ухудшением управляющих функций в пожилом. В то же время в исследовании H. Alipour et al. [34] (248 пациентов с АГ и 252 участника с нормальным АД, возраст  $\geq 62$  лет) не было выявлено статистически значимых ассоциаций между уровнями АД и управляющими функциями. На состояние управляющих функций у пациентов с АГ также может влиять факт приема АГТ для контроля уровня АД. Так, в небольшом исследовании [39] (40 пациентов с АГ, получавших АГТ (средний возраст 69,3 года), 10 пациентов с АГ, не получавших АГТ (средний возраст 57,6 года) и 30 участников с нормальным АД (средний возраст 68,2 года) управляющие функции были хуже у пациентов с АГ, не получавших АГТ, по сравнению с получавшими терапию ( $p < 0,05$ ). Для диагностики нарушения управляющих функций наиболее целесообразно использование теста последовательного соединения цифр и букв (trail making test), теста Струпа, пробы на сходство и различие, теста рисования часов и некоторых других методик [40].

В ряде работ АГ также была связана с нарушениями памяти, однако в основном у пожилых пациентов. В работе L. André-Petersson et al. [41] (168 мужчин, АГ у 144) изучалась связь между уровнем АД в возрасте 68 лет и КН в 81 год. Авторами было установлено, что наличие АГ 2-й степени на базовом визите ассоциировано с ухудшением памяти в дальнейшем, однако пациенты страдали большим количеством сопутствующих заболеваний. Похожие результаты были получены в исследовании ADELHYDE-2 (Vascular Alteration and Evolution of Cognitive Impairment) [42] (131 пациент с АГ, возраст

60–85 лет, период наблюдения около 7 лет): нарушение памяти было связано с сопутствующими факторами риска (например, возрастом, курением, инсультом в анамнезе), а не с самим фактом наличия АГ. В вышеупомянутом исследовании [39] пациенты с АГ, получавшие АГТ, хуже справлялись с заданиями как на непосредственное ( $p = 0,037$ ), так и на отсроченное воспроизведение ( $p = 0,024$ ) по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД. Однако в других работах подобных взаимосвязей выявлено не было [32, 43].

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Подход к ведению пациентов с АГ и КН должен быть мультимодальным и включать терапию основного заболевания (АГТ, антитромботические препараты и статины при наличии показаний), симптоматическую (например, противодементные препараты) и патогенетическую (препараты, направленные на улучшение микроциркуляции, нейрометаболические препараты) терапию. В настоящее время доказана способность АГТ снижать риск развития новых случаев деменции, однако влияние отдельных классов препаратов требует дальнейшего изучения.

В 2020 г. был опубликован крупный метаанализ [44], в котором рассматривалось влияние различных классов АГТ на КФ у пациентов с АГ в зависимости от возраста. Авторы проанализировали 27 исследований, в которые были включены 43 049 участников из когортных исследований и 13 817 – из рандомизированных клинических испытаний (возраст 57–93 года). Авторы выявили, что пациенты с АГ в возрасте 65 лет и старше, получавшие АГТ  $\geq 5$  лет, имели на 35% меньший риск развития деменции (отношение шансов (ОШ) 0,65; 95% ДИ 0,51–0,82), но не КН. После корректировки по полу, возрасту и уровню образования пациентов при сравнении классов препаратов было установлено, что только прием диуретиков  $\geq 1$  года был статистически значимо связан с более низким риском развития деменции (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,72–0,96). При этом прием диуретиков  $\geq 5$  лет не был связан с риском развития деменции. При оценке влияния диуретиков на КН были получены противоположные результаты: риск КН снижался при приеме диуретиков в течение  $\geq 5$  лет (ОШ: 0,69; 95% ДИ 0,51–0,92). Также в данной группе пациентов прием бета-блокаторов был связан с увеличением риска нарушения памяти (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,04–2,27). Авторы не смогли оценить влияние классов АГТ на состояние управляющих функций, поскольку в большинстве работ использовалась КШОПС. При анализе влияния АГТ на риск деменции у пациентов  $\leq 65$  лет статистически значимых различий между классами АГТ получено не было в связи с крайне малым количеством работ. Авторы объясняют полученные ими результаты тем, что диуретики могли назначаться большинству пациентов в качестве препаратов первой линии, а также гетерогенностью выборок пациентов в когортных исследованиях, включенных в анализ.

В метаанализе рандомизированных двойных слепых исследований [45] (18 515 пациентов с АГ, средний возраст  $64 \pm 13$  лет) было показано, что АГТ оказывает положительное влияние на управляющие функции. Авторы также выявили, что только блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА) достоверно улучшают когнитивные функции по сравнению с плацебо ( $p = 0,02$ ). Кроме того, БРА оказывали достоверно большее влияние на КФ по сравнению с диуретиками ( $p = 0,04$ ), бета-блокаторами ( $p = 0,01$ ) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента ( $p = 0,04$ ). По данным другого метаанализа [46], АГТ у пациентов с повышенным уровнем АД также снижает риск развития деменции у носителей аллеля  $\epsilon 4$  гена апополипротеина Е (отношение риска: 0,77, 95% ДИ 0,64–0,93) и потенциально, хоть и не статистически значимо, проявляет тенденцию к снижению риска БА. Однако авторам не удалось выявить преимущество какого-либо класса АГТ.

Помимо АГТ, обсуждается назначение других лекарственных средств (ЛС), которые способны воздействовать на механизмы патогенеза КН при АГ. При развитии деменции у пациентов с АГ возможно применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепизил, ривастигмин) и (или) блокатора глутаматных рецепторов акаинола мемантина, поскольку многие пациенты могут иметь также сопутствующую БА [47].

## НИЦЕРГОЛИН (СЕРМИОН®)

В более чем 30 странах для коррекции КН достаточно широко применяется препарат ницерголин – полусинтетическое производное алкалоида спорыньи. Влияние ницерголина на КН при АГ обусловлено мультимодальным действием препарата. Ницерголин обладает  $\alpha 1$ -адреноблокирующими свойствами, увеличивает метаболизм глюкозы в головном мозге, стимулирует холинергическую передачу, увеличивает церебральный кровоток, а также оказывает влияние на микроциркуляцию за счет уменьшения жесткости сосудистой стенки [48].

У пациентов с АГ среднего возраста ницерголин оказывал влияние на КФ даже при наличии субъективных КН. Так, в открытом пилотном исследовании [49] (12 пациентов с АГ, средний возраст 52,4 года, 9 женщин и 3 мужчины) на фоне приема ницерголина в дозе 20 мг/сут происходило уменьшение субъективного когнитивного дефицита, оцененного при помощи шкалы субъективной оценки когнитивных нарушений (Perceived Deficits Questionnaire), от  $28,6 \pm 5,3$  балла до  $23,3 \pm 3,5$  балла в первый месяц и до  $16,3 \pm 2,0$  балла через 3 мес ( $p < 0,05$ ). Сами пациенты отметили улучшение своего состояния через 3 мес терапии.

Ницерголин эффективен и при длительном применении у пациентов с АГ без деменции. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A. Bès et al. [50] принимали участие 72 пациента с АГ и лейкоареозом (36 мужчин и 36 женщин, средний возраст  $72 \pm 5,8$  года), все участники получали АГТ. Участникам назначался

ницерголин в дозе 60 мг/сут или плацебо, а также проводилась оценка КФ через 6, 12 и 24 мес терапии. В конце периода наблюдения авторы установили, что применение ницерголина привело не только к замедлению прогрессирования КН, но даже к улучшению памяти и внимания по сравнению с плацебо.

Ницерголин показал свою эффективность в коррекции КН в ряде плацебо-контролируемых исследований у пациентов с деменцией и АГ [51, 52]. Так, в одной из работ (85 участников, средний возраст 72 года, 72,9% страдали АГ) [52] после 3 мес приема ницерголина в дозе 30 мг/сут у пациентов с БА отмечалось увеличение показателя по КШОПС в среднем на 1 балл, а у пациентов со смешанной деменцией и сосудистой деменцией – более чем на 2 балла.

Согласно инструкции по применению препарат Сермион® назначают внутрь по 10 мг 3 раза в день независимо от приема пищи. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 60 мг в сутки (30 мг 2 раза в день). Терапевтическая эффективность препарата развивается постепенно, поэтому лечение должно быть длительным, не менее 3 мес<sup>2</sup>. В зависимости от тяжести симптомов можно повторять курс 2 раза в год или принимать на постоянной основе (в исследованиях длительность приема продолжалась до двух лет [50]).

В 2001 г. были опубликованы результаты кокрейновского обзора [53], в который были включены 11 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Авторы выявили преимущество влияния ницерголина на КФ по сравнению с плацебо при оценке состояния КФ по КШОПС (размер эффекта 2,31; 95% ДИ 1,32–3,32). Также отмечалась тенденция к более выраженному влиянию ницерголина на КН при БА, однако не статистически значимая. Кроме того, эффективность терапии ницерголином, которую оценивали с помощью шкалы общего клинического впечатления, также была выше по сравнению с группой плацебо (ОШ: 3,33; 95% ДИ 2,50–4,43;  $p = 0,00001$ ).

Терапия ницерголином в целом хорошо переносится. Имеются единичные данные о снижении уровня АД у пациентов с АГ, одновременно получавших ницерголин, однако подобные реакции описаны в основном у пациентов со множественными сопутствующими заболеваниями, а уровень снижения САД не превышает 10 мм рт. ст. Например, в работе С.М. Кузнецовой [54] (38 пациентов с АГ, перенесших инсульт, возраст 60–72 года) изучалось влияние ницерголина на гемодинамику. Все пациенты получали АГТ (эналаприл 10–20 мг 1 табл. 2 раза в сутки и гидрохлортиазид 12,5 мг/сут). Ницерголин назначался в дозе 4 мг в/в капельно в течение 10 сут и приводил к статистически значимому, но небольшому снижению САД ( $130,6 \pm 1,1$  и  $126,7 \pm 1,0$  мм рт. ст. соответственно,  $p < 0,05$ ), но не ДАД. Однако автором не учитывались другие заболевания и терапия, которую могли получать пациенты.

Крупный метаанализ оценки безопасности и переносимости ницерголина [55], охвативший 29 исследований, не показал статистически значимых различий по частоте развития гипотензии при применении ницерголина по сравнению с плацебо. У пожилых пациентов с АГ, достигнувших целевых уровней АД, применение ницерголина в дозе 30 мг/сут в течение 30 дней приводило к увеличению среднего балла по КШОПС и не оказывало существенного действия на уровень АД по результатам самоизмерения [56]. У пациентов с АГ, не достигнувших целевых уровней АД, ницерголин приводил к мягкому дополнительному снижению АД [56].

В рассмотренном ранее исследовании A. Bès et al. [50], несмотря на довольно длительный период наблюдения, отмечался лишь один эпизод ортостатической гипотензии в группе плацебо, а статистически значимых различий по уровню АД между группами не отмечалось.

Пациенты с АГ и КН пожилого и старческого возраста в большинстве случаев имеют множество сопутствующих заболеваний, что принято называть полиморбидностью (наличием нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития), коморбидностью (сосуществованием двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически связанных между собой) и мультиморбидностью (сочетанием у одного больного нескольких хронических заболеваний различного генеза) [57]. Распространенность полиморбидности увеличивается с возрастом: у пациентов старше 65 лет она может превышать 90% [57]. Кроме того, у пациентов пожилого возраста широко распространена полипрагмазия, т.е. назначение большого количества ЛС [58], что может дополнительно влиять на уровень АД. Кроме того, сам факт наличия полипрагмазии также может вносить свой вклад в состояние КФ у пожилых пациентов. Так, в крупном корейском исследовании [59] (11 124 участника, средний возраст  $73,3 \pm 6,9$  года) риск деменции у пациентов значительно возрастал в зависимости от количества принимаемых ими ЛС:  $<5$  ЛС – ОШ: 1,72; 95% ДИ: 1,56–1,88; от 5 до  $\leq 10$  ЛС: 2,64, 95% ДИ: 2,32–3,05;  $\geq 10$  ЛС: 3,35, 95% ДИ: 2,38–4,71. Следует также учитывать, что пожилые пациенты часто могут иметь недиагностированную ортостатическую гипотензию, в том числе и лекарственно-индуцированную [60], что также может быть причиной снижения АД.

При назначении ницерголина пожилым пациентам с АГ и КН следует придерживаться принципов рациональной фармакотерапии у полиморбидных пациентов/пациентов пожилого возраста. Во-первых, необходимо оценить состояние функции почек и при необходимости скорректировать дозы препаратов, имеющих почечный путь элиминации [61].

Необходимо начинать терапию с меньших доз препаратов, также требуется более медленная титрация дозы [61]. У пожилых больных с АГ (65 лет и старше) до начала терапии любым препаратом, в том числе ницерголином, целесообразно проведение ортостатической

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® 5 мг и 10 мг одобрена МЗ РФ П N011253/01, 30 мг одобрена МЗ РФ П N012181/01.

пробы. В зависимости от ее результатов корректируется фармакотерапия. Кроме того, у пожилых пациентов особенно тщательно следует учитывать потенциальные взаимодействия ницерголина с принимаемыми ими препаратами. Имеются данные об усилении гипотензивного действия пропранолола на фоне применения ницерголина. За счет того, что ницерголин метаболизируется изоферментом цитохрома P450 CYP2D6, следует с осторожностью назначать его пациентам, принимающим препараты, которые метаболизируются тем же ферментом, прежде всего бета-блокаторы [48].

Лечение полиморбидных пациентов предполагает так называемый пациент-ориентированный подход. Набор сосуществующих болезней, их стадии, особенности организма делают невозможными стандартные схемы лечения, оно всегда должно быть индивидуально подобранным для конкретного больного. Одним из требований к фармакотерапии у полиморбидных пациентов, в том числе для уменьшения бремени полипрагматии, является выбор препарата со множественными дополнительными эффектами, значимыми для патофизиологических механизмов развития тех заболеваний,

которые у них имеются. Пожилые полиморбидные пациенты с КН особенно нуждаются в назначении ЛС, которые обладают плейотропным действием. Учитывая мультимодальное действие ницерголина, а также его эффективность и безопасность, можно рекомендовать его для назначения пациентам различных возрастных групп с АГ и КН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, КН часто встречаются у больных АГ. Нормализация АД на фоне АГТ является эффективным способом профилактики КН и деменции. При наличии деменции у пациента с АГ могут быть использованы ацетилхолинэргические средства и/или акатинол мемантин, при умеренных КН имеются доказательства эффективности и безопасности ницерголина.



Поступила / Received 12.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020

Принята в печать / Accepted 16.06.2020

## Список литературы

1. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баранова Е.И. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5–11. doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Lennon M.J., Makkar S.R., Crawford J.D., Sachdev P.S. Midlife hypertension and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2019;71(1):307–316. doi: 10.3233/JAD-190474.
4. Gottesman R.F., Rawlings A.M., Sharrett A.R., Albert M., Alonso A., Bandeen-Roche K. et al. Impact of differential attrition on the association of education with cognitive change over 20 years of follow-up: the ARIC neurocognitive study. *Am J Epidemiol*. 2014;179(8):956–966. doi: 10.1093/aje/kwu020.
5. Goldstein F.C., Levey A.I., Steenland N.K. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(1):67–73. doi: 10.1111/jgs.12067.
6. Launer L.J., Ross G.W., Petrovitch H., Masaki K., Foley D., White L.R., Havlik R.J. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):49–55. doi: 10.1016/S0197-4580(00)00096-8.
7. Shah N.S., Vidal J.S., Masaki K., Petrovitch H., Ross G.W., Tilley C. et al. Midlife blood pressure, plasma  $\beta$ -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2012;59(4):780–786. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.178962.
8. Glynn R.J., Beckett L.A., Hebert L.E., Morris M.C., Scherr P.A., Evans D.A. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999;281(5):438–445. doi: 10.1001/jama.281.5.438.
9. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A., Aevansson O., Witteman J.C., Lernfelt B. et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:33–39. doi: 10.1159/000051233.
10. Streit S., Poortvliet R.K.E., Elzen W.P.J.D., Blom J.W., Gussekloo J. Systolic blood pressure and cognitive decline in older adults with hypertension. *Ann Fam Med*. 2019;17(2):100–107. doi: 10.1370/afm.2367.
11. Ninomiya T., Ohara T., Hirakawa Y., Yoshida D., Doi Y., Hata J. et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011;58(1):22–28. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163055.
12. Yamada M., Kasagi F., Sasaki H., Masunari N., Mimori Y., Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:410–414. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51117.x.
13. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P., Hanninen T., Hallikainen M., Alhainen K. et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1447–1451. doi: 10.1136/bmj.322.7300.1447.
14. Swan G.E., DeCarli C., Miller B.L., Reed T., Wolf P.A., Jack L.M., Carmelli D. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology*. 1998;51(4):986–993. doi: 10.1212/WNL.51.4.986.
15. Sierra C., De La Sierra A., Salameo M., Sobrino J., Gómez-Angelats E., Coca A. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2004;17(6):529–534. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.02.014.
16. Gottesman R.F., Coresh J., Catellier D.J., Sharrett A.R., Rose K.M., Coker L.H. et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2010;41(1):3–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.566992.
17. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. *Когнитивные расстройства*. М.: Ремедиум; 2014. 182 с.
18. Hu X., De Silva T.M., Chen J., Faraci F.M. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):449–471. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308427.
19. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D. et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875–881. doi: 10.1001/2012.jama.10503.
20. Jefferson A.L., Cambronero F.E., Liu D., Moore E.E., Neal J.E., Terry J.G. et al. Higher aortic stiffness is related to lower cerebral blood flow and preserved cerebrovascular reactivity in older adults. *Circulation*. 2018;138(18):1951–1962. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.032410.
21. Schnerr R.S., Jansen J.F.A., Uludag K., Hofman P.A.M., Wildberger J.E., van Oostenbrugge R.J., Backes W.H. Pulsatility of lenticulostriate arteries assessed by 7 tesla flow MRI-measurement, reproducibility, and applicability to aging effect. *Front Physiol*. 2017;8:961. doi: 10.3389/fphys.2017.00961.
22. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
23. DeBette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
24. van Dijk E.J., Breteler M.M., Schmidt R., Berger K., Nilsson L.G., Oudkerk M. et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*. 2004;44(5):625–630. doi: 10.1161/01.HYP.0000145875.98904.20.
25. Sabayan B., van Vliet P., de Ruijter W., Gussekloo J., de Craen A.J., Westendorp R.G. High blood pressure, physical and cognitive function, and risk of stroke in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *Stroke*. 2013;44(1):15–20. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663062.
26. Chen Y., Wang A., Tang J., Wei D., Li P., Chen K. et al. Association of white matter integrity and cognitive functions in patients with subcortical silent lacunar infarcts. *Stroke*. 2015;46(4):1123–1126. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008998.
27. Brown R., Benveniste H., Black S.E., Charpak S., Dichgans M., Joutel A. et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018;114(11):1462–1473. doi: 10.1093/cvr/cvy113.

28. Passiak B.S., Liu D., Kresge H.A., Cambronero F.E., Pechman K.R., Osborn K.E. et al. Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers. *Neurology*. 2019;92(12):e1309–e1321. doi: 10.1212/WNL.0000000000001724.
29. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2015;(5):34–39. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-34-39.
30. Gupta R., Solanki R.K., Pathak V. Blood pressure is associated with cognitive impairment in young hypertensives. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(1):43–50. doi: 10.1080/15622970601187784.
31. Yeung S.E., Thornton W.L. Age-related effects of blood pressure on everyday cognitive function in community-dwelling women. *Aging Neuropsychol Cogn*. 2011;18(6):733–755. doi: 10.1080/13825585.2011.609882.
32. Goldstein F.C., Hajjar I.M., Dunn C.B., Levey A.I., Wharton W. The relationship between cognitive functioning and the jnc-8 guidelines for hypertension in older adults. *J Gerontol: Series A*. 2017;72(1):121–126. doi: 10.1093/gerona/glw181.
33. Yasar S., Ko J.Y., Nothelle S., Mielke M.M., Carlson M.C. 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.
34. Alipour H., Goldust M. The association between blood pressure components and cognitive functions and cognitive reserve. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(1):95–99. doi: 10.3109/10641963.2015.1047946.
35. Kilander L., Nyman H., Boberg M., Lithell H. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age. A population-based study. *Age Ageing*. 2000;29(3):243–248. doi: 10.1093/ageing/29.3.243.
36. Di Carlo A., Baldereschi M., Amaducci L., Maggi S., Grigoletto F., Scarlato G., Inzitari D. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(7):775–782. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04752.x.
37. Huang C.Q., Dong B.R., Zhang Y.L., Wu H.M., Liu Q.X., Flaherty J.H. Cognitive impairment and hypertension among Chinese nonagenarians and centenarians. *Hypertens Res*. 2009;32(7):554–558. doi: 10.1038/hr.2009.72.
38. Chen K.H., Henderson V.W., Stolwyk R.J., Dennerstein L., Szoek C. Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women. *Age Ageing*. 2015;44(3):439–445. doi: 10.1093/ageing/afv026.
39. Hannesdottir K., Nitkunan A., Charlton R.A., Barrick T.R., MacGregor G.A., Markus H.S. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(4):261–268. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01098.x.
40. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2017;(15):6–12. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-6-12.
41. André-Petersson L., Elmståhl S., Hagberg B., Janzon L., Reinprecht F., Steen G. Is blood pressure at 68 an independent predictor of cognitive decline at 81? Results from follow-up study "Men born in 1914", Malmö, Sweden. *Aging Ment Health*. 2003;7(1):61–72. doi: 10.1080/1360786021000007036.
42. Ferreira J.P., Kearney Schwartz A., Watfa G., Zohra L., Felblinger J., Boivin J.M. et al. Memory Alterations and White Matter Hyperintensities in Elderly Patients With Hypertension: The ADELAHYDE-2 Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(5):451.e13–451.e25. doi: 10.1016/j.jamda.2017.01.008.
43. Yeung S.E., Loken Thornton W. "Do it-yourself": Home blood pressure as a predictor of traditional and everyday cognition in older adults. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177424. doi: 10.1371/journal.pone.0177424.
44. Peters R., Yasar S., Anderson C.S., Andrews S., Antikainen R., Arima H. et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(3):e267–e281. doi: 10.1212/WNL.00000000000008732.
45. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., Bachoud-Levi A.C., Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073–1082. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
46. Ding J., Davis-Plourde K.L., Sedaghat S., Tully P.J., Wang W., Phillips C. et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):61–70. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30393-X.
47. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):27–33. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130.
48. Saletu B., Garg A., Shueb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *Biomed Res Int*. 2014;2014:610103. doi: 10.1155/2014/610103.
49. Азимова Ю.Э. Субъективные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему. *Поликлиника*. 2017;(2):62–64. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702\(2\)/62.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702(2)/62.pdf).
50. Bès A., Orgogozo J.M., Poncet M., Rancurel G., Weber M., Bertholom N. et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol*. 1999;6(3):313–322. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x.
51. Nappi G., Bono G., Merlo P., Borromei A., Caltagirone C., Lomeo C. et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig*. 1997;13(6):308–316. doi: 10.2165/00044011-199713060-00003.
52. Battaglia A., Bruni G., Ardia A., Sacchetti G., Baroni A., Cisanari R. et al. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(4):295–302. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb05494.x.
53. Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(4):CD003159. doi: 10.1002/14651858.CD003159.
54. Кузнецова С. М. Влияние ницерголина на церебральную, системную и кардиальную гемодинамику у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. *Проблемы старения и долголетия*. 2011;20(3):326–334. Режим доступа: [http://www.geront.kiev.ua/psid-2010/2011\\_3.pdf](http://www.geront.kiev.ua/psid-2010/2011_3.pdf).
55. Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005090. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005090.
56. Корсунская Л.Л., Микляев А.А. Анализ эффективности комплексного профилактического воздействия ницерголина (сермиона) на функциональные показатели деятельности головного мозга у лиц пожилого возраста. *Крымский терапевтический журнал*. 2006;(1):86–94. Режим доступа: <http://crimtmj.ru/journal.files/5-2006-1/86.pdf>.
57. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149.
58. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив*. 2016;(12):94–102. doi: 10.17116/terarkh2016881294-102.
59. Park H.Y., Park J.W., Song H.J., Sohn J.S., Kwon J.W. The Association between polypharmacy and dementia: a nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169463. doi: 10.1371/journal.pone.0169463.
60. Черняева М.С., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(5):57–63. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-57-63.
61. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.

## References

1. Erina A.M., Rotar O.P., Solntsev V.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Baranova E.I. et al. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation – Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiya*. 2019;59(6):5–11. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Lennon M.J., Makkar S.R., Crawford J.D., Sachdev P.S. Midlife hypertension and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2019;71(1):307–316. doi: 10.3233/JAD-190474.
4. Gottesman R.F., Rawlings A.M., Sharrett A.R., Albert M., Alonso A., Bandeen-Roche K. et al. Impact of differential attrition on the association of education with cognitive change over 20 years of follow-up: the ARIC neurocognitive study. *Am J Epidemiol*. 2014;179(8):956–966. doi: 10.1093/aje/kwu020.
5. Goldstein F.C., Levey A.I., Steenland N.K. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(1):67–73. doi: 10.1111/jgs.12067.
6. Launer L.J., Ross G.W., Petrovitch H., Masaki K., Foley D., White L.R., Havlik R.J. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):49–55. doi: 10.1016/S0197-4580(00)00096-8.

7. Shah N.S., Vidal J.S., Masaki K., Petrovitch H., Ross G.W., Tilley C. et al. Midlife blood pressure, plasma  $\beta$ -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2012;59(4):780–786. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.178962.
8. Glynn R.J., Beckett L.A., Hebert L.E., Morris M.C., Scherr P.A., Evans D.A. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999;281(5):438–445. doi: 10.1001/jama.281.5.438.
9. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A., Aevasson O., Witteman J.C., Lernfelt B. et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:33–39. doi: 10.1159/000051233.
10. Streit S., Poortvliet R.K.E., Elzen W.P.J.D., Blom J.W., Gussekloo J. Systolic blood pressure and cognitive decline in older adults with hypertension. *Ann Fam Med*. 2019;17(2):100–107. doi: 10.1370/afm.2367.
11. Ninomiya T., Ohara T., Hirakawa Y., Yoshida D., Doi Y., Hata J. et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011;58(1):22–28. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163055.
12. Yamada M., Kasagi F., Sasaki H., Masunari N., Mimori Y., Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:410–414. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51117.x.
13. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P., Hänninen T., Hallikainen M., Alhainen K. et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1447–1451. doi: 10.1136/bmj.322.7300.1447.
14. Swan G.E., DeCarli C., Miller B.L., Reed T., Wolf P.A., Jack L.M., Carmelli D. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology*. 1998;51(4):986–993. doi: 10.1212/WNL.51.4.986.
15. Sierra C., De La Sierra A., Salameo M., Sobrino J., Gómez-Angelats E., Coca A. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2004;17(6):529–534. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.02.014.
16. Gottesman R.F., Coresh J., Catellier D.J., Sharrett A.R., Rose K.M., Coker L.H. et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2010;41(1):3–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.566992.
17. Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive impairment*. Moscow: Remedium; 2014. 182 p. (In Russ.)
18. Hu X., De Silva T.M., Chen J., Faraci F.M. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):449–471. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308427.
19. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D. et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875–881. doi: 10.1001/2012.jama.10503.
20. Jefferson A.L., Cambrono F.E., Liu D., Moore E.E., Neal J.E., Terry J.G. et al. Higher aortic stiffness is related to lower cerebral blood flow and preserved cerebrovascular reactivity in older adults. *Circulation*. 2018;138(18):1951–1962. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.032410.
21. Schnerr R.S., Jansen J.F.A., Uludag K., Hofman P.A.M., Wildberger J.E., van Oostenbrugge R.J., Backes W.H. Pulsatility of lenticulostriate arteries assessed by 7 tesla fMRI-measurement, reproducibility, and applicability to aging effect. *Front Physiol*. 2017;8:961. doi: 10.3389/fphys.2017.00961.
22. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
23. DeBette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
24. van Dijk E.J., Breteler M.M., Schmidt R., Berger K., Nilsson L.G., Oudkerk M. et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*. 2004;44(5):625–630. doi: 10.1161/01.HYP.0000145857.98904.20.
25. Sabayan B., van Vliet P., de Ruijter W., Gussekloo J., de Craen A.J., Westendorp R.G. High blood pressure, physical and cognitive function, and risk of stroke in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *Stroke*. 2013;44(1):15–20. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663062.
26. Chen Y., Wang A., Tang J., Wei D., Li P., Chen K. et al. Association of white matter integrity and cognitive functions in patients with subcortical silent lacunar infarcts. *Stroke*. 2015;46(4):1123–1126. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008998.
27. Brown R., Benveniste H., Black S.E., Charpak S., Dichgans M., Joutel A. et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018;114(11):1462–1473. doi: 10.1093/cvr/cvy113.
28. Passiak B.S., Liu D., Kresge H.A., Cambrono F.E., Pechman K.R., Osborn K.E. et al. Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers. *Neurology*. 2019;92(12):e1309–e1321. doi: 10.1212/WNL.0000000000007124.
29. Vakhnina N.V. Cognitive impairment in arterial hypertension. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2015;(5):34–39. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-34-39.
30. Gupta R., Solanki R.K., Pathak V. Blood pressure is associated with cognitive impairment in young hypertensives. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(1):43–50. doi: 10.1080/15622970601187784.
31. Yeung S.E., Thornton W.L. Age-related effects of blood pressure on everyday cognitive function in community-dwelling women. *Aging Neuropsychol Cogn*. 2011;18(6):733–755. doi: 10.1080/13825585.2011.609882.
32. Goldstein F.C., Hajjar L.M., Dunn C.B., Levey A.I., Wharton W. The relationship between cognitive functioning and the jnc-8 guidelines for hypertension in older adults. *J Gerontol: Series A*. 2017;72(1):121–126. doi: 10.1093/gerona/glw181.
33. Yasar S., Ko J.Y., Nothelle S., Mielke M.M., Carlson M.C. 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.
34. Alipour H., Goldust M. The association between blood pressure components and cognitive functions and cognitive reserve. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(1):95–99. doi: 10.3109/10641963.2015.1047946.
35. Kilander L., Nyman H., Boberg M., Lithell H. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age. A population-based study. *Age Ageing*. 2000;29(3):243–248. doi: 10.1093/ageing/29.3.243.
36. Di Carlo A., Baldereschi M., Amaducci L., Maggi S., Grigoletto F., Scarlato G., Inzitari D. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(7):775–782. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04752.x.
37. Huang C.Q., Dong B.R., Zhang Y.L., Wu H.M., Liu Q.X., Flaherty J.H. Cognitive impairment and hypertension among Chinese nonagenarians and centenarians. *Hypertens Res*. 2009;32(7):554–558. doi: 10.1038/hr.2009.72.
38. Chen K.H., Henderson V.W., Stolwyk R.J., Dennerstein L., Szoek C. Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women. *Age Ageing*. 2015;44(3):439–445. doi: 10.1093/ageing/afv026.
39. Hannesdottir K., Nitkunan A., Charlton R.A., Barrick T.R., MacGregor G.A., Markus H.S. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(4):261–268. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01098.x.
40. Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Parfenov V.A. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2017;(15):6–12. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-6-12.
41. André-Petersson L., Elmståhl S., Hagberg B., Janzon L., Reinprecht F., Steen G. Is blood pressure at 68 an independent predictor of cognitive decline at 81? Results from follow-up study "Men born in 1914", Malmö, Sweden. *Aging Ment Health*. 2003;7(1):61–72. doi: 10.1080/136078602100007036.
42. Ferreira J.P., Kearney Schwartz A., Watfa G., Zohra L., Felblinger J., Boivin J.M. et al. Memory Alterations and White Matter Hyperintensities in Elderly Patients With Hypertension: The ADELHYDE-2 Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(5):451.e13–451.e25. doi: 10.1016/j.jamda.2017.01.008.
43. Yeung S.E., Loken Thornton W. "Do it-yourself": Home blood pressure as a predictor of traditional and everyday cognition in older adults. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177424. doi: 10.1371/journal.pone.0177424.
44. Peters R., Yasar S., Anderson C.S., Andrews S., Antikainen R., Arima H. et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(3):e267–e281. doi: 10.1212/WNL.0000000000008732.
45. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., Bachoud-Levi A.C., Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073–1082. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
46. Ding J., Davis-Plourde K.L., Sedaghat S., Tully P.J., Wang W., Phillips C. et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):61–70. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30393-X.
47. Parfenov V.A., Starchina Y.A. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27–33. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2011-130.
48. Saletu B., Garg A., Shueb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *Biomed Res Int*. 2014;2014:610103. doi: 10.1155/2014/610103.
49. Azimova Yu.E. Subjective cognitive impairment: modern view of the problem. *Poliklinika*. 2017;(2):62–64. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702\(2\)/62.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702(2)/62.pdf).
50. Bés A., Orgogozo J.M., Poncet M., Rancurel G., Weber M., Bertholom N. et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of

- the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol*. 1999;6(3):313–322. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x.
51. Nappi G., Bono G., Merlo P., Borromei A., Caltagirone C., Lomeo C. et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig*. 1997;13(6):308–316. doi: 10.2165/00044011-199713060-00003.
  52. Battaglia A., Bruni G., Ardia A., Sacchetti G., Baroni A., Cisbani R. et al. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(4):295–302. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb05494.x.
  53. Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(4):CD003159. doi: 10.1002/14651858.CD003159.
  54. Kuznetsova S. M. Effects of nicergoline on cerebral, systemic and cardiac hemodynamics in the geriatric patients who survived an ischemic stroke. *Problemy stareniya i dolgoletiya = Problems of aging and longevity*. 2011;20(3):326–334. (In Russ.) Available at: [http://www.geront.kiev.ua/psid-2010/2011\\_3.pdf](http://www.geront.kiev.ua/psid-2010/2011_3.pdf).
  55. Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005090. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005090.
  56. Korsunskaya L.L., Miklyaev A.A. Nicergolin (Sermion) prophylactic efficacy assessment on the brain functioning in elderly patients. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Journal of Internal Diseases*. 2006;(1):86–94. (In Russ.) Available at: <http://crimj.ru/Journal.files/5-2006-1/86.pdf>.
  57. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149.
  58. Sychev D.A., Otdelenov V.A., Krasnova N.M., Ilyina E.S. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. *Terapevticheskii Arkhiv = Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;(12):94–102. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2016881294-102.
  59. Park H.Y., Park J.W., Song H.J., Sohn H.S., Kwon J.W. The Association between polypharmacy and dementia: a nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169463. doi: 10.1371/journal.pone.0169463.
  60. Cherniaeva M.S., Ostroumova O.D., Sychev D.A. Drug-induced orthostatic hypotension. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2018;27(5):57–63. (In Russ.) doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-57-63.
  61. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.

### Информация об авторах:

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Остроумова Татьяна Максимовна**, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [t.ostroumova3@gmail.com](mailto:t.ostroumova3@gmail.com)

**Дзамихов Кантемир Каральбиевич**, аспирант кафедры терапии и полиморбидной патологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: [dzamihov.93@mail.ru](mailto:dzamihov.93@mail.ru)

### Information about the authors:

**Olga D. Ostroumova**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the department of general medicine and polymorbid pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; professor of the department of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Tatiana M. Ostroumova**, Cand. of Sci. (Med.), assistant professor of department of neurology and neurosurgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [t.ostroumova3@gmail.com](mailto:t.ostroumova3@gmail.com)

**Kantemir K. Dzamikhov**, postgraduate student at the department of general medicine and polymorbid pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: [dzamihov.93@mail.ru](mailto:dzamihov.93@mail.ru)