

Влияние антигипертензивной терапии на риск развития деменции и когнитивных расстройств. Результаты исследования HYVET-COG

Е.В. Шляхто, И.Б. Зуева

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий»

Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор ФГУ ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова; Зуева И.Б. — заведующая отделением острого инфаркта миокарда.

Контактная информация: 197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий». E-mail: iravit@yandex.ru (Зуева Ирина Борисовна).

Ключевые слова: лица старческого возраста, когнитивная функция, деменция, антигипертензивная терапия, индапамид ретард.

Effects of antihypertensive therapy on the risk of dementia and cognitive impairment. Results of HYVET-COG study

E.V. Shlyakhto, I.B. Zueva

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: 197341 Russia, St Petersburg, 2 Akkuratova st., Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre. E-mail: iravit@yandex.ru (Zueva Irina, the chief of the department of acute coronary syndrome).

Key words: old people, cognitive function, dementia, antihypertensive treatment, indapamide retard.

Статья поступила в редакцию: 01.04.09. и принята к печати: 09.04.09.

Введение

Хорошо известно, что общая популяция постепенно стареет и часть населения старше 80 лет быстро возрастает. К 2025 году 20 % населения промышленно развитых стран будут составлять люди в возрасте 65 лет и старше, из которых группа в возрасте 80 лет и более составит 27 % [1–2].

С увеличением возраста распространенность артериальной гипертензии (АГ) и когнитивных расстройств возрастают [3].

Как правило, повышение систолического артериального давления (САД) наблюдается до 85 лет, а диастолического артериального давления (ДАД) — до 60 лет. Эти тенденции в изменении САД и ДАД объясняют повышение пульсового давления и рост распространенности изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) с возрастом. Такая динамика артериального давления (АД) в первую очередь связана с типичными возрастными изменениями в сердечно-сосудистой системе: снижением эластичности аорты и крупных артерий. Из-за высокой распространенности АГ среди лиц пожилого и престарелого возраста это заболевание рассматривалось ранее как доброкачественное возрастное изменение, активное лечение которого могло ухудшить самочувствие из-за чрезмерного снижения АД. Возраст и систолическая АГ являются важными компонентами сердечно-сосудистого риска. Антигипертензивная терапия снижает сердечно-сосудистый риск и смертность у пациентов до 80 лет [4–5]. Однако проводится чрезвы-

чайно мало исследований, в которые были включены пациенты старше 80 лет.

Деменция является одним из наиболее серьезных неврологических расстройств в пожилом возрасте. В связи с увеличением продолжительности жизни ожидается увеличение числа дементных больных в мире от 33 до 81,1 млн. к 2040 году. Деменция ухудшает качество жизни, способствует увеличению заболеваемости и смертности как пациента, так и ухаживающего за ним [6]. Таким образом, предотвращение развития деменции представляется крайне важным.

По данным Framingham Study повышение САД и ДАД связано со снижением когнитивных функций через 12–14 лет. В других исследованиях когнитивные расстройства развиваются в сроки от 2 до 25 лет после выявления АГ. В больших проспективных когортных исследованиях показано, что развитие АГ в среднем возрасте увеличивает риск развития деменции в более позднем периоде [7].

В ряде работ показано, что незначительное снижение АД (менее 5 мм рт. ст. САД и менее 3 мм рт. ст. ДАД) улучшает результаты Mini-Mental State Examination (MMSE) и может ослаблять механизмы, способствующие развитию болезни Альцгеймера (БА), хотя на практике чрезвычайно сложно различить сосудистую деменцию от БА [8].

Исследователи изучали гипотензивный эффект различных групп препаратов на риск развития деменции. Хотя проспективные когортные исследования показали,

что гипотензивная терапия связана с уменьшением частоты развития когнитивных расстройств и деменции, они не являлись плацебо-контролируемыми.

В четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur), Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE), Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) и Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) — изучался эффект антигипертензивной терапии на снижение деменции [5, 9–11].

В исследовании Syst-Eur показано, что терапия нитрендипином, эналаприлом и/или гидрохлортиазидом уменьшает риск развития деменции на 50 % в сравнении с группой плацебо ($p = 0,05$) [10]. Терапия периндоприлом и индапамидом в исследовании PROGRESS способствовала снижению когнитивной дисфункции по сравнению с плацебо (19 %, $p = 0,01$) [11]. В исследованиях SCOPE (кандесартан и гидрохлортиазид/плацебо) и SHEP (хлорталидон, атенолол или резерпин/плацебо) выявлена незначительная разница между группой активной терапии и плацебо на развитие деменции [5, 9].

Таким образом, в настоящее время имеются доказательства в пользу целесообразности регулярного медикаментозного лечения АГ у пожилых больных до 80-летнего возраста. Об эффективности антигипертензивного лечения у пациентов старше 80 лет и о влиянии этой терапии на развитие деменции у этой категории больных до сих пор нет единого мнения.

В связи со всем вышесказанным чрезвычайно своевременным представляется исследование Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET).

Характеристика исследования

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании HYVET проверялась эффективность и безопасность терапии индапамидом контролируемого высвобождения с добавлением при необходимости периндоприла у больных преклонного возраста. Исследование было проведено в 195 центрах Западной и Восточной Европы, включая Россию, Китай, Австралию, Новую Зеландию и Тунис (всего 13 стран).

Включались пациенты в возрасте 80 лет и старше с устойчивой АГ, определенной как наличие стабильного повышения САД до 160 мм рт. ст. и выше. Критерии исключения включали: противопоказания к применению препаратов (арифона ретард и периндоприла), злокачественную АГ, вторичную АГ, геморрагический инсульт в течение последних шести месяцев до включения в исследование, сердечную недостаточность, требующую проведения терапии, повышение уровня креатинина сыворотки крови более 150 мкмоль/л, снижение уровня К менее 3,5 ммоль/л или его повышение более 5,5 ммоль/л, подагру, наличие диагноза деменции, необходимость в постороннем уходе. Участники прекращали прием всех антигипертензивных препаратов за 2 месяца, во время которых получали одну таблетку плацебо.

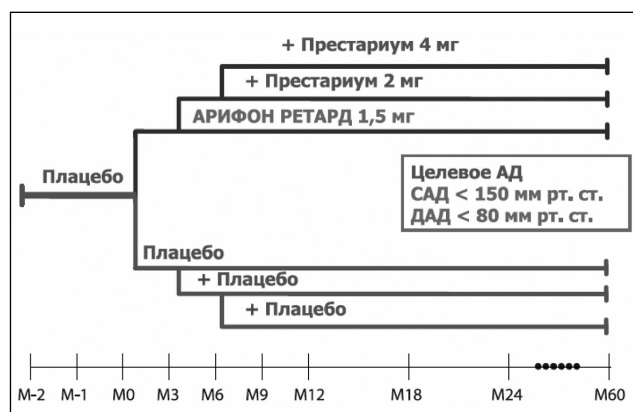
Затем во время двух первых визитов (с интервалом в 1 месяц) проводилось измерение АД в положении сидя и стоя (после 2 минут ортостазы). Для измерения

АД использовались ртутные сфигмоманометры или утвержденные автоматические устройства. Если среднее из 4 измерений САД, выполненных на 2-м и 3-м визитах, было между 160 и 199 мм рт. ст. (при АД в ортостазе ≥ 140 мм рт. ст.), пациент включался в рандомизацию.

В начале исследования в 2000 г. для включения в исследование предусматривался уровень ДАД от 90 до 109 мм рт. ст., но с 2003 г. — только менее 110 мм рт. ст.

После рандомизации участник получал индапамид ретард (1,5 мг в сутки) или плацебо. При последующих визитах для достижения целевого уровня АД (САД менее 150 мм рт. ст., ДАД менее 80 мм рт. ст.) при необходимости добавляли периндоприл (2 или 4 мг в сутки) или соответствующее плацебо. Если возникала необходимость в применении дополнительных антигипертензивных средств в течение более 3 месяцев, или САД оставалось выше или равным 220 мм рт. ст., или ДАД — больше или равным 110 мм рт. ст., больной переводился на открытый прием препаратов и открытое наблюдение. Исходные характеристики регистрировались во время вводного плацебо-периода. После рандомизации визиты осуществлялись каждые 3 месяца в первый год и 6 месяцев в последующие годы (рис. 1).

Рисунок 1. Дизайн исследования HYVET



Примечания: АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; М — месяцы; М-2 и М-1 — месяцы вводного периода «отмывания»; M0 — момент рандомизации на две группы.

Во время ежегодных визитов собиралась информация о сопутствующих заболеваниях, анализировались биохимические показатели (уровни натрия, калия, мочевины, креатинина, глюкозы, мочевой кислоты), концентрация холестерина (общего и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)), гематологические показатели (гемоглобин, гематокрит). Регистрировалась электрокардиограмма, проводилась оценка когнитивных функций при помощи теста Mini-Mental State Examination (MMSE). Развитие деменции подозревали при MMSE < 24 баллов или при снижении результатов теста на 3 единицы за 1 год. Исследование когнитивных расстройств проводилось в рамках подисследования HYVET-COG, целью которого было установление влияния гипотензивной терапии на когнитивные функции и развитие деменции. При подозрении на развитие деменции с помощью экспертной комиссии

производился ряд дополнительных исследований. Были использованы следующие шкалы: Diagnostic Statistical Manual edition (DSMIV), Modified Ischemic Score (MIS), Nachinski Ischemic Score (HIS), при необходимости выполнялась компьютерная томография головного мозга. На основании результатов исследования экспертная комиссия диагностировала БА или сосудистую деменцию. Дифференциальный диагноз между депрессией и деменцией проводился при помощи гериатрической шкалы депрессии (GDS).

Конечные точки

Первичная конечная точка HYVET — частота фатального и нефатального инсульта (без транзиторных ишемических атак).

Вторичные конечные точки включали смертность от любой причины, смертность от сердечно-сосудистой причины, смертность от сердечной причины, смертность от инсульта.

Результаты

Первый больной был рандомизирован в феврале 2001 года. После второго промежуточного анализа в июле 2007 года исследование было остановлено по этическим причинам, поскольку в группе активной терапии было отмечено снижение частоты первичной конечной точки (относительный риск [ОР] — 0,59; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,40–0,88; $p = 0,009$) и общей смертности ([ОР] — 0,76; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,62–0,93; $p = 0,007$).

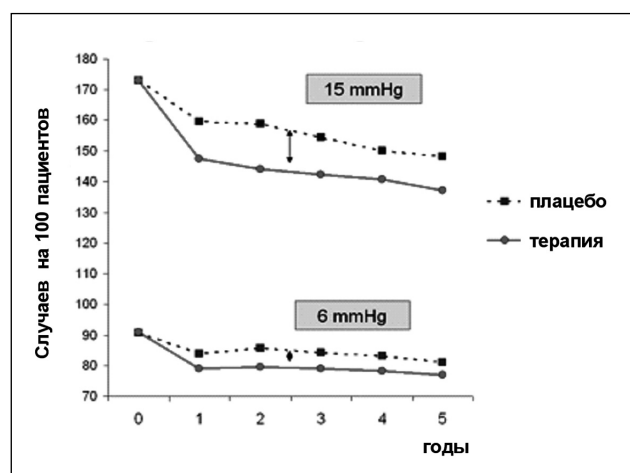
Всего было включено 3845 пациентов: 1933 из них в группу активной терапии, 1912 — в группу плацебо (табл. 1).

Средний возраст участников составил 83,6 года (от 80 до 105 лет), в том числе в возрасте от 80 до 84 лет —

73,0%, от 85 до 89 лет — 22,4 %, 90 лет и старше — 4,6 %. Третья часть пациентов ранее не получала антигипертензивных средств, хотя более 90 % из них имели анамнез АГ. Другая сердечно-сосудистая патология отмечена у 11,8 % больных, сахарный диабет — у 6,9 % пациентов. Медиана наблюдения составила 1,8 года.

За это время САД снизилось от исходного, составившего 173,0 мм рт. ст. в обеих группах, на $29,5 \pm 15,4$ мм рт. ст. в группе терапии и на $14,5 \pm 18,5$ мм рт. ст. в группе плацебо, ДАД — с 90,8 мм рт. ст. (в обеих группах) на $12,9 \pm 9,5$ и $6,8 \pm 10,5$ мм рт. ст. соответственно (рис. 2).

Рисунок 2. Динамика артериального давления



Таким образом, через два года АД было ниже в группе активной терапии на 15,0/6,1 мм рт. ст. Целевой уровень АД был достигнут у 48 % больных группы терапии, и у 19,9 % группы контроля ($p < 0,001$). Монотерапию индапамидом ретард получали 25,8 % пациентов, комби-

Таблица 1

ИСХОДНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Активное лечение (N = 1933)	Плацебо (N = 1912)
Возраст, лет	83,6 ± 3,2	83,5 ± 3,1
Лица женского пола, n (%)	1174 (60,7)	1152 (60,3)
Артериальное давление, мм рт. ст.		
– в положении сидя	173,0 ± 8,4/90,8 ± 8,5	173,0 ± 8,4/90,8 ± 8,5
– в положении стоя	168,0 ± 11,0/88,7 ± 9,3	167,9 ± 11,1/88,6 ± 9,3
Ортостатическая гипотензия, n (%)	152 (7,9)	169 (8,8)
Изолированная систолическая гипертензия, n (%)	625 (32,3)	623 (32,6)
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	74,5 ± 9,1	74,5 ± 9,3
Сердечно-сосудистый анамнез		
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	223 (11,5)	229 (12,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	1737 (89,9)	1718 (89,9)
Антигипертензивное лечение, n (%)	1241 (64,2)	1245 (65,1)
Инсульт, n (%)	130 (6,7)	131 (6,9)
Инфаркт миокарда, n (%)	59 (3,1)	62 (3,2)
Сердечная недостаточность, n (%)	56 (2,9)	55 (2,9)
Сердечно-сосудистые факторы риска		
Курение в данный момент, n (%)	123 (6,4)	127 (6,6)
Сахарный диабет, n (%)	132 (6,8)	131 (6,9)
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 ± 1,1	5,3 ± 1,1
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,35 ± 0,38	1,35 ± 0,37
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	88,6 ± 20,5	89,2 ± 20,5
Мочевая кислота, мкмоль/л	280,4 ± 79,3	279,0 ± 81,3
Индекс массы тела, кг/м ²	24,7 ± 3,8	24,7 ± 3,5

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ДЕМЕНЦИИ

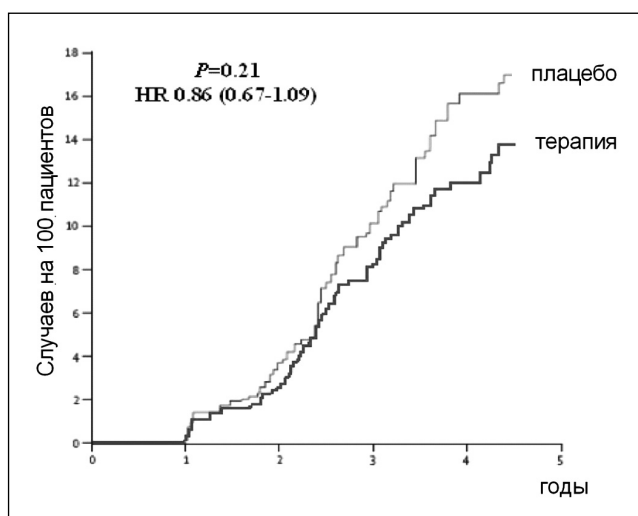
	плацебо	терапия	СР (95% ДИ)
Когнитивные расстройства	486	485	0,93(0,82–1,05)
Болезнь Альцгеймера	86	78	0,85(0,63–1,15)
Сосудистая деменция	43	41	0,87(0,57–1,34)
Деменция (общая)	137	126	0,86(0,67–1,09)

нацию индапамид ретард+периндоприл 2 мг — 23,9 %, индапамид ретард+периндоприл 4 мг — 49,5 %. В контрольной группе соответствующие плацебо получали 14,2 %, 13,4 %, 71,8 % больных. В группе активной терапии зарегистрирован 51 инсульт против 69 инсультов в группе плацебо, что при анализе оказалось равным 30 %-ному снижению риска первичной конечной точки (95 % ДИ от -1 до 51; $p = 0,06$) или предотвращению одного события на 94 больных, пролеченных в течение 2 лет. Среди вторичных конечных точек в группе антигипертензивной терапии выявлено 39 %-ное снижение частоты фатального инсульта ($p = 0,06$).

Исходно результат теста MMSE в обеих группах ($n = 3763$) был равен 26 баллам. За весь период наблюдения в подисследовании HYVET-COG было зарегистрировано 263 случая деменции. В табл. 2 показано число случаев сосудистой деменции, БА и ухудшения когнитивной функции. В группе активной терапии было выявлено 7 случаев неклассифицируемой деменции, а в группе плацебо — 8.

Частота развития деменции составила 38 случаев на 1000 пациенто-лет в группе плацебо и 33 случая на 1000 пациенто-лет в группе активного лечения. Таким образом, не получено значимого различия между группой активной терапии и плацебо ([OR] — 0,86; 95 % [ДИ] 0,67–1,09) (рис. 3).

Рисунок 3. Развитие деменции в HYVET-COG



Однако когда авторы объединили полученные данные в метаанализ с другими плацебо-контролируемыми исследованиями, оказалось, что у пациентов в возрасте 80 лет и старше антигипертензивная терапия достоверно снижала риск деменции на 13 %.

При проведении мультивариантного анализа более высокие показатели MMSE отмечались у пациентов более молодого возраста, мужчин, лиц с более высоким уровнем образования, с более высоким уровнем креатинина, общего холестерина и низким уровнем холестерина ЛПВП.

Между группами не отмечено достоверных различий в отношении уровня калия, креатинина, мочевой кислоты и глюкозы.

Общее число серьезных побочных явлений было выше в группе плацебо (448 и 358; $p = 0,001$).

Выводы

1. В исследовании HYVET показано, что у пациентов 80 лет и старше антигипертензивная терапия, основанная на индапамиде контролируемого высвобождения с добавлением при необходимости периндоприла, приводит к снижению нефатальных инсультов.

2. Показана тенденция к уменьшению случаев деменции на фоне активной терапии по сравнению с плацебо.

3. При объединении данных, полученных в HYVET-COG, в метаанализ с другими плацебо-контролируемыми исследованиями (Syst-Eur, PROGRESS, SHEP) оказалось, что у пациентов в возрасте 80 лет и старше достоверно снижается риск деменции ([OR] — 0,87; 95 % [ДИ] 0,76–1,00, $p = 0,045$).

Обсуждение

Результаты исследования HYVET показали, что у пожилых пациентов антигипертензивная терапия снижает риск фатальных и нефатальных инсультов. Подобные результаты соответствуют данным, полученным в результате группового метаанализа «Анализ отдельных данных исследований антигипертензивного действия» (Individual Data Analysis of Antihypertensive Drug Intervention Trials (INDANA)). Метаанализ INDANA включает исследования эффективности пациентов пожилого и старческого возраста, включающего 1670 участников [12].

В HYVET количество инсультов было 120, что аналогично результатам, полученным в исследовании Syst-Eur (128 инсультов), однако превышает показатели исследования Swedish Trial in Older Patients With Hypertension (STOP-Hypertension, 82 инсульта). Это отличие, вероятно, связано с более пожилым возрастом пациентов в HYVET и возрастающей при старении частотой возникновения инсультов [13–14].

Снижение риска инсульта на фоне терапии арифом ретард сходно с предшествующими результатами, полученными у более молодых и пожилых пациентов с АГ.

Метаанализ INDANA включал исследования, в которых терапевтический режим основывался на отличных от арифон ретард диуретиках или на β -блокаторах. Пациенты пожилого возраста могут быть восприимчивы к метаболическим нарушениям из-за приема мочегонных препаратов, в частности, к гипокалиемии, которая повышает вероятность развития нарушений ритма сердца и увеличивает риск внезапной смерти.

В последние годы преимущество арифон ретард, относящегося к тиазидоподобным диуретикам, по сравнению с обычными тиазидными диуретиками, стало очевидным. Исследование LIVE показало способность арифон ретард уменьшать гипертрофию левого желудочка [15]. Исследование NESTOR продемонстрировало наличие у препарата не только мощного антипротеинурического эффекта у больных сахарным диабетом тип 2, но и доказало возможность безопасного применения этого диуретика при данной патологии [16]. В исследовании X-CELLENT выявлено благоприятное влияние препарата на величину пульсового АД по сравнению с амлодипином и кандесартаном [17].

Учитывая известные изменения сывороточной концентрации калия, которые наблюдаются при отдельном использовании тиазидоподобных антигипертензивных препаратов или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), можно предполагать, что в комбинации они приведут к нейтральному эффекту. Это подтверждено одинаковыми концентрациями калия в двух группах, учитывая, что 73,4 % пациентов из группы активного лечения принимали арифон ретард и периндоприл. Продemonстрировано, что арифон ретард обладает нейтральным эффектом на гликемию и уровень липидов, а комбинация с периндоприлом оказывает положительное влияние на достижение целевых уровней АД и способствует снижению случаев деменции. Отсутствие достоверного снижения деменции в группе активной терапии, по-видимому, обусловлено незначительным периодом наблюдения.

В исследовании HYVET-COG ухудшение когнитивных функций было сходным в группе лечения и плацебо. Это может быть связано с особенностями выполнения MMSE в этой группе больных. В настоящее время HYVET продолжается как открытое исследование, и причины развития деменции будут анализироваться в дальнейшем.

По-видимому, диуретики, в том числе арифон ретард, обладают самостоятельным нейропротективным действием. Эта гипотеза была выдвинута Brown и Brown и опубликована в журнале Lancet в 1986 году после завершения исследования MRC. Авторы предположили, что ангиотензин II опосредованное сужение крупных мозговых сосудов защищает менее крупные дистальные ветви (в которых чаще всего развивается поражение при внутримозговом кровоизлиянии). Иначе говоря, мощный вазоконстриктор ангиотензин II может оказывать церебропротективное действие. Развитие этой гипотезы в дальнейшем продолжили французские ученые из группы Fournier's, которые показали, что антигипертензивные препараты, которые стимулируют AT2-рецепторы, обла-

дают церебропротективными свойствами. К антигипертензивным препаратам, стимулирующим AT2-рецепторы, относятся диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция и блокаторы рецепторов ангиотензина II [18].

Интересные данные получены в исследовании HYVET-COG в отношении взаимосвязи уровня холестерина и развития когнитивных расстройств. Чем выше уровень холестерина, тем более сохраненными были когнитивные функции. В настоящее время показано, что нет единого мнения в отношении взаимосвязи уровня холестерина и развития деменции.

Показано, что если холестерин повышается в среднем возрасте, это увеличивает риск развития деменции [19]. С другой стороны, если холестерин повышается в более позднем возрасте, то взаимосвязь его с развитием впоследствии деменции представляется менее значимой [20]. В 2005 году в популяционном исследовании пациентов в возрасте 70 лет выявляли взаимосвязь между уровнем холестерина и вероятностью развития деменции. Длительность наблюдения составила 18 лет. Увеличение холестерина в возрасте 70, 75 и 79 лет ассоциировалось с уменьшением риска деменции между 79 и 88 годами, что согласуется с данными, полученными в HYVET-COG [21].

Как показано в ряде работ, существует прямая взаимосвязь между уровнем образования и когнитивной функцией, что нашло подтверждение в исследовании HYVET-COG. Однако уровень образования не влияет на прогрессирование когнитивных расстройств [22].

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, часто находящихся на гемодиализе, увеличивается частота развития когнитивных расстройств и деменции [23]. В HYVET-COG более высокий уровень креатинина не приводил к развитию деменции. Полученные результаты, возможно, обусловлены старшим возрастом лиц, включенных в исследование, а также тем, что исходно у пациентов не было значимой почечной недостаточности и высокого уровня креатинина.

Влияние пола на когнитивные функции широко обсуждается в литературе. Полученные в HYVET-COG результаты показали, что у мужчин в меньшей степени развиваются нарушения когнитивных функций. Это не согласуется с выводами исследования, проведенного в Нидерландах. В группе, состоящей из 578 человек в возрасте 70–81 года, женщины с большим успехом выполняли нейропсихологические тесты [24]. Возможно, полученные различия определяются старшим возрастом, а также использованием менее специфичных тестов в HYVET-COG.

Azad N.A. с соавт. (2007) проанализировали статьи, касающиеся роли различных факторов риска в развитии деменции у мужчин и женщин. По результатам MEDLINE в период с 1966 по 2007 годы показано, что у женщин старше 75 лет частота АГ, гиперлипидемии и сахарного диабета выше, чем у мужчин [25]. Это уменьшает риск деменции у мужчин пожилого и старческого возраста, что нашло подтверждение в исследовании HYVET-COG.

Заключение

В исследовании HUYET-COG показано, что арифон ретард +/- периндоприл обладает не только гипотензивным действием, но и уменьшает риск развития деменции у пациентов старше 80 лет.

Результаты HUYET-COG оправдывают антигипертензивную терапию у пациентов старческого возраста для предотвращения развития деменции, однако не столь убедительны в отношении когнитивных расстройств.

Литература

1. Bulpitt C., Rajkumar C., Beckett N. Hypertension in the elderly // Clinician's manual. — London, 1999. — 1200 p.
2. Bulpitt C., Fletcher A., Amery A. et al. The hypertension in the very Elderly Trial (HUYET). Rational, methodology and comparison with previous trials // Drugs Aging. — 1994. — Vol. 5. — P. 171–183.
3. Guo Z., Fratiglioni L., Zhu L., Fastbom J., Winblad B., Viitanen M. Occurrence and progression of dementia in community population aged 75 years and older // Arch. Neurol. — 1999. — Vol. 56, № 8. — P. 991–996.
4. Amery A., Birkenhager W., Brixko P. et al. Mortality and morbidity results from the European working party on high blood pressure in the Elderly trial // Lancet. — 1985. — Vol. 1, № 8442. — P. 1349–1354.
5. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA. — 1991. — Vol. 265. — P. 3255–3264.
6. Poon I.O. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment // Pharmacotherapy. — 2008. — Vol. 28, № 3. — P. 366–375.
7. Whitmer R.A., Sidney S., Selby J. et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life // Neurology. — 2005. — Vol. 64. — P. 277–281.
8. Jellinger K., Mitter-Ferstl E. The impact of cerebrovascular lesions in Alzheimers disease // J. Neurol. — 2003. — Vol. 250. — P. 1050–1055.
9. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 875–886.
10. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 2046–2052.
11. Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 163. — P. 1069–1075.
12. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.-P. et al. for the IN-DANA Group. Antihypertensive drugs in the very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 793–796.
13. Dahlöf B., Hansson L., Lindholm L.H., Scherstén B., Ekblom T., Wester P.O. Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) analyses performed up to 1992 // Clin. Exp. Hypertens. — 1993. — Vol. 15, № 6. — P. 925–939.
14. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study // Lancet. — 1999. — Vol. 354, № 9192. — P. 1751–1756.
15. Gosse Ph., Sheridan D., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE Study // J. Hypertens. — 2000. — Vol. 18. — P. 1465–1475.
16. Marre M., Garcia-Puig J., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22. — P. 1613–1622.
17. London G., Asmar R., Schmieder R., Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients in isolated hypertensive patients // Am. J. Hypertens. — 2004. — Vol. 17. — P. 183A.
18. Fournier A., Messerli F., Achard J., Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomised clinical trials // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43. — P. 1343–1347.
19. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P. et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 137. — P. 149–155.
20. Reitz C., Tang M.X., Luchsinger J. et al. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia // Arch. Neurol. — 2004. — Vol. 61. — P. 705–714.
21. Mielke M.M., Zandi P.P., Sjogren M. et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia // Neurology. — 2005. — Vol. 64. — P. 1689–1695.
22. Wilson R.S., Hebert L.E., Scherr P.A. et al. Educational attainment and cognitive decline in old age // Neurology. — 2009. — Vol. 72, № 5. — P. 460–465.
23. Seliger S.L., Siscovick D.S., Stehman-Breen C.O. et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15, № 7. — P. 1904–1911.
24. Hooren S.A., Valentijn A.M., Bosma H. et al. Cognitive functioning in healthy older adults aged 64–81: a cohort study into the effects of age, sex, and education // Neuropsychol. Dev. Cogn. Aging Neuropsychol. Cogn. — 2007. — Vol. 14, № 1. — P. 40–54.
25. Azad N.A., Bugami A.L., Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors // Gend. Med. — 2007. — Vol. 4, № 2. — P. 120–129.