

Остроумова О.Д.^{1,2}, Ших Е.В.¹, Реброва Е.В.¹, Рязанова А.Ю.³

¹Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия; ³кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии факультета усовершенствования врачей и кафедра клинической аллергологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ³400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Ортостатическая гипотензия как модифицируемый фактор риска развития когнитивных нарушений: обзор литературы

Возраст-ассоциированные заболевания становятся важной проблемой общественного здравоохранения в связи с увеличением числа людей пожилого и старческого возраста во всем мире. В этой возрастной группе велика распространенность недементных когнитивных нарушений (КН) и деменции, что определяет значительное ухудшение качества жизни. Одним из возможных факторов риска развития КН и деменции является ортостатическая гипотензия (ОГ), также часто выявляемая в пожилом и старческом возрасте. Представлен обзор публикаций, посвященных определению связи ОГ с риском развития КН/деменции у пациентов старших возрастных групп. Хотя результаты исследований противоречивы, в ряде работ и метаанализе указано на связь между ОГ и КН/деменцией у больных пожилого и старческого возраста. Своевременная диагностика ОГ позволит не только выявлять группы высокого риска в отношении развития КН и/или деменции, но и вовремя проводить профилактические мероприятия для снижения этого риска.

Ключевые слова: ортостатическая гипотензия; деменция; когнитивные нарушения; пожилой и старческий возраст.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Ших ЕВ, Реброва ЕВ, Рязанова АЮ. Ортостатическая гипотензия как модифицируемый фактор риска развития когнитивных нарушений: обзор литературы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):109–116.

Orthostatic hypotension as a modifiable risk factor for cognitive impairment: a literature review

Ostroumova O.D.^{1,2}, Shikh E.V.¹, Rebrova E.V.¹, Ryazanova A.Yu.³

¹Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propedeutics, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, — SD «Russian Gerontological Scientific-Clinical Center», Moscow, Russia; ³Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Course of Clinical Pharmacology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, and Department of Clinical Allergology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²16, 1st Leonova St., Moscow 129226; ³1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131

Age-related diseases are becoming an important public health problem due to the rise in the number of elderly and senile people around the world. In this age group, the prevalence of cognitive impairment (CI) no dementia and dementia is great, which determines a significant deterioration in quality of life. Orthostatic hypotension (OH) that is also often detectable at elderly and senile ages is one of the possible risk factors for CI and dementia. The paper reviews publications a relationship between OH and risk for CI/dementia in patients from older age group. Although the results of studies are contradictory, a number of studies and meta-analysis indicate a relationship between OH and CI/dementia in elderly and senile patients. Timely diagnosis of OH will be able not only to identify groups at risk for CI and/or dementia, but also to implement preventive measures in time to reduce this risk.

Keywords: orthostatic hypotension; dementia; cognitive impairment; elderly and senile age.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Shikh EV, Rebrova EV, Ryazanova AYU. Orthostatic hypotension as a modifiable risk factor for cognitive impairment: a literature review. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):109–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-109-116

Благодаря успехам современной медицины значительно увеличилась средняя продолжительность жизни. По прогнозам, к 2050 г. число лиц старше 60 лет достигнет примерно 2 млрд и будет составлять 22% населения планеты [1]. Вместе с увеличением продолжительности жизни происходит рост частоты заболеваний, связанных со старением.

Старение может сопровождаться снижением когнитивных функций, таких как память, внимание, скорость обработки информации, речь, праксис, гнозис и исполнительные функции [2, 3]. Нарушения памяти и других когнитивных функций, связанные со старением и возраст-ассоциированными заболеваниями, приводят к значительному ухудшению качества жизни и повышению финансовых затрат на уход за пациентами, особенно с деменцией [4], которая является одной из основных причин инвалидности у пожилых людей [5].

При деменции из-за выраженных когнитивных нарушений (КН) пациент хотя бы частично лишен независимости и нуждается в посторонней помощи зачастую ежедневно, в самых обычных жизненных ситуациях [6]. Если пациент, имеющий интеллектуальный дефицит и проблемы при умственной работе, сохраняет самостоятельность в повседневной жизни и способность ухаживать за собой, согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (*Diagnostic and statistical manual of mental diseases, DSM-V*), ему устанавливают диагноз недементных КН [6].

Распространенность недементных КН, по данным разных авторов, существенно различается и в некоторых группах населения старше 60 лет может достигать 42% [7]. Частота деменции экспоненциально увеличивается с возрастом и после 65 лет удваивается каждые 5 лет [8]. В странах с более высоким доходом распространенность деменции составляет около 5–10% у лиц старше 65 лет и, как правило, выше у женщин, чем у мужчин. Во многом это объясняется тем, что женщины живут дольше [8]. В США, например, около 14% пожилых людей страдают деменцией и еще 22% имеют недементные КН [9]. Полагают, что к 2050 г. старение населения приведет к более чем двукратному увеличению общего числа лиц с КН/деменцией [10]. Поэтому изучение факторов риска развития КН, поиск возможных вмешательств, которые могли бы значительно замедлить темпы их прогрессирования, — актуальная задача современной медицины.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и факторы их риска, включая артериальную гипертензию (АГ), на протяжении многих лет ассоциируются с риском появления КН и деменции. Не вызывает сомнения тесная взаимосвязь сердечно-сосудистой патологии и цереброваскулярных заболеваний [11–13].

Одним из главных факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, общей смертности, падений и синкопальных состояний у лиц пожилого и старческого возраста является ортостатическая гипотензия (ОГ), характеризующаяся снижением артериального давления — АД (систолического — САД или диастолического — ДАД) при переходе в вертикальное положение [14–18]. Повторяющиеся эпизоды резкого снижения АД при ОГ могут приводить к церебральной гипоперфузии, проявляющейся головокружением, слабостью, потемнением в глазах при переходе в вертикальное положение [19].

Диагноз ОГ устанавливают при устойчивом (в течение 3 мин) снижении САД на ≥ 30 мм рт. ст. и/или ДАД на ≥ 15 мм рт. ст. после вертикализации пациента (перехода из положения лежа, а при невозможности — из положения сидя) или после наклона головы до 60° при выполнении тилт-теста у пациентов с АГ или снижении САД на ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. после вертикализации у пациента с исходно нормальным АД [19]. У пациентов с САД < 110 мм рт. ст. в положении лежа на спине ОГ диагностируют при устойчивом (в течение 3 мин) снижении САД < 90 мм рт. ст. после перехода в вертикальное положение из положения лежа, а при невозможности выполнения данного маневра — из положения сидя [20].

ОГ может быть как первичной (идиопатической), так и вторичной, т. е. обусловленной другими заболеваниями (сахарный диабет, амилоидоз), приемом лекарственных препаратов (диуретики, вазодилататоры, нейролептики, трициклические антидепрессанты), а также нейрогенной, вызванной структурными нарушениями автономной нервной системы или функциональными нарушениями регуляции [21].

Распространенность ОГ, как и деменции, увеличивается с возрастом. Так, в Ирландском продольном исследовании TILDA (The Irish Longitudinal Study on Ageing), посвященном проблемам старения [22], встречаемость ОГ составила 15,6%. И если у мужчин и женщин 50–59 лет этот показатель достигал 14,3 и 16,9%, то после 80 лет он увеличился до 43,4 и 39,9% соответственно.

Важнейшим фактором, влияющим на когнитивные функции, является перфузия головного мозга, которая в значительной степени зависит от уровня АД [23]. Долгое время считалось, что для поддержания нормального церебрального кровотока со скоростью примерно 50 мл/мин на 100 г ткани головного мозга требуется церебральное перфузионное давление (ЦПП) 60–150 мм рт. ст. [23]. Обычно ЦПП ниже среднего АД на 10–15 мм рт. ст., следовательно, для поддержания нормального церебрального кровотока необходимо среднее АД ≥ 70 мм рт. ст. Однако в более поздних работах показано, что большую роль в поддержании достаточного ЦПП играют механизмы ауторегуляции; критический уровень среднего АД, при уменьшении которого возможно нарушение церебрального кровотока, широко варьируется у разных индивидов и может составлять от 50 до 100 мм рт. ст. [24]. В соответствии с этим наблюдением в рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях установлено, что фармакологическое повышение АД на 10 мм рт. ст. может значительно улучшить как церебральный кровоток, так и когнитивные функции [25].

Сильная зависимость когнитивных функций от уровня АД является особой проблемой у пожилых людей по нескольким причинам. Во-первых, АД, в частности ДАД, обычно снижено у лиц старше 60 лет вследствие повышения ригидности сосудистой стенки [26]. Кроме того, возрастное снижение АД может усугубляться развитием ОГ. При переходе в вертикальное положение из положения лежа или сидя под действием силы тяжести до 300–800 мл крови депонируется в нижних конечностях и в дальнейшем может приводить и к обширной экстрavasации жидкости в ткани нижних конечностей. Эти процессы вызывают значительное снижение венозного возврата крови к сердцу, уменьшение преднагрузки и, соответственно, снижение сердечного выброса вдвое [24, 27].

В ряде исследований подтверждена связь между хронической АГ и/или гипоперфузией головного мозга и состоянием когнитивных функций у пожилых людей. Так, применение нового перспективного бесконтрастного метода оценки перфузии головного мозга — метода спиновой маркировки крови (ASL-режим магнитно-резонансной томографии, МРТ) — позволяет выявить прямую взаимосвязь перфузии мозга и тяжести КН при болезни Альцгеймера (БА) [28]. В продольном исследовании J. Verghese и соавт. [29] обнаружено двукратное повышение риска развития БА в течение 20 лет у пациентов с устойчиво низким ДАД (<70 мм рт. ст.). Кроме того, связь между гипоперфузией и появлением клинических признаков деменции наблюдалась и в Роттердамском исследовании старения [30].

В работах, включавших пациентов с деменцией, показано, что роль ОГ как фактора риска ее развития была сильно недооценена. Так, в M.E. Bengtsson-Lindberg и соавт. [31] изучали частоту ОГ у 156 пациентов пожилого и старческого возраста, среди которых было 52 пациента с деменцией с тельцами Леви (средний возраст 76 ± 6 лет), 50 пациентов с БА (средний возраст 76 ± 7 лет), 54 пациента с сосудистой деменцией (средний возраст 76 ± 6 лет) и 62 пациента контрольной группы без КН (средний возраст $73 \pm 8,0$ лет; $p=0,017$). Участники контрольной группы были статистически значимо моложе пациентов с деменцией, однако эта разница была небольшой — примерно 3 года. ОГ выявлена у 69% пациентов с деменцией с тельцами Леви, у 38% пациентов с БА и только у 13% пациентов контрольной группы без деменции. Сочетание систолической (снижение САД на ≥ 20 мм рт. ст. после вертикализации пациента) и диастолической (снижение ДАД на ≥ 10 мм рт. ст.) ОГ наиболее часто встречалось в группах пациентов с деменцией с тельцами Леви (67% всех участников с ОГ) и сосудистой деменцией (48%), в то время как у пациентов с ОГ в группах с БА или контрольной группе преобладало изолированное снижение САД (по 63% пациентов с ОГ в каждой группе). Результаты тестирования по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) были статистически значимо ниже ($p<0,001$) в группе пациентов с сочетанной систолической и диастолической ОГ ($22,0 \pm 4,8$ балла) по сравнению с пациентами без ОГ ($25,2 \pm 4,8$ балла).

R.V. Torres и соавт. [32] в 2017 г. представили результаты повторного (шестого) наблюдения жителей центральной части Нью-Йорка ($n=961$), у которых исходно в 2001–2006 гг. в рамках продольного исследования MSLS (Maine-Syracuse Longitudinal Study) [32] были оценены когнитивные функции и сердечно-сосудистые факторы риска. MSLS было посвящено изучению влияния сердечно-сосудистых факторов риска на когнитивную деятельность. Авторы показали, что ОГ (преимущественно систолическая), наблюдавшаяся у 18% участников, статистически значимо связана со снижением когнитивных функций. Также у 6% испытуемых была выявлена ортостатическая гипертензия (повышение САД на ≥ 20 мм рт. ст. и после вертикализации пациента). По сравнению с пациентами с нормальной реакцией АД на постуральные изменения пациенты с ОГ были старше ($68,3 \pm 11,5$ года против $61,0 \pm 12,7$ года), имели более высокое АД ($151,9 \pm 25,6$ мм рт. ст. против $134,5 \pm 23,0$ мм рт. ст.), более высокие показатели гликемии натощак ($104,8 \pm 39,7$ мг/дл против $97,6 \pm 23,4$ мг/дл), триглицеридов ($159,4 \pm 141,7$ мг/дл против $139,4 \pm 107,1$ мг/дл), чаще страдали ССЗ (22,5% пациентов с

ИБС и 66,3% с АГ против 13,0% с ИБС и 40,5% с АГ, но без ОГ) и сахарным диабетом (16,6% против 11,2%), при этом по всем перечисленным показателям разница была статистически значимой ($p<0,05$). Пациенты с ортостатической гипертензией были моложе ($54,9 \pm 11,0$ лет; $p<0,05$) и имели больший индекс массы тела ($32,5 \pm 7,9$ кг/м² против $28,6 \pm 5,9$ кг/м² у пациентов с ОГ и $29,1 \pm 5,6$ кг/м² у пациентов с нормальной реакцией АД на постуральные изменения; $p<0,05$).

Проведенное в рамках MSLS [32] нейрофизиологическое обследование состояло из 18 тестов, позволяющих оценить различные когнитивные домены. У пациентов с ОГ как интегральный показатель когнитивных функций, так и показатели, характеризующие все оценивавшиеся в этом исследовании когнитивные домены, были статистически значимо хуже по сравнению с таковыми у лиц с нормальной реакцией АД на постуральные изменения: $p<0,001$ — для интегрального показателя когнитивных функций, планирования (scanning and tracking), семантической памяти, зрительно-пространственной организации; $p=0,014$ — для рабочей памяти и $p=0,047$ — для абстрактного мышления. Поскольку пациенты с ОГ были старше лиц с нормальной реакцией АД и могли иметь иные отличия, проводилось моделирование для исключения влияния таких факторов, как возраст, пол, уровень образования, этническая принадлежность, курение, индекс массы тела, физическая активность, уровень гомоцистеина, наличие сахарного диабета и АГ.

При регрессионном анализе (моделирование с поправкой на возраст, пол, уровень образования, этническую принадлежность, курение, индекс массы тела, физическую активность, уровень гомоцистеина) была выявлена статистически значимая взаимосвязь систолической ОГ с интегральным показателем когнитивных функций ($p=0,041$), а также с показателями планирования ($p=0,025$) и семантической памяти ($p=0,048$). При включении в моделирование поправки на наличие сахарного диабета и АГ статистически значимую ($p=0,048$) взаимосвязь ОГ удалось выявить только для показателя планирования (один из компонентов управляющих функций).

В Ирландском продольном исследовании TILDA [22] изучалась связь ОГ со снижением когнитивных функций за 4 года наблюдения у 3338 пациентов старше 50 лет (средний возраст $61,1 \pm 8,0$ лет, из них 32,1% были 65 лет и старше) без деменции, болезни Паркинсона или инсульта в анамнезе на момент включения в анализ. Уровень АД оценивали на 40-й и 110-й секундах после вертикализации пациента, к имеющим ОГ относили пациентов со снижением САД на ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. Было показано статистически значимое увеличение числа ошибок в тесте монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) на 17% у пациентов с ОГ на 110-й секунде (относительный риск, ОР 1,17%; 95% доверительный интервал, ДИ 1,02–1,33; $p=0,028$). После стратификации по возрасту только в группе пациентов 50–64 лет ($n=2267$) с ОГ на 110-й секунде наблюдалось статистически значимое увеличение числа ошибок в тесте MoCA (ОР 1,25; ДИ 95% 1,01–1,57; $p=0,048$) в отличие от пациентов 65 лет и старше ($n=1071$), у которых изменения были недостоверны (ОР 1,09; ДИ 95% 0,91–1,30; $p=0,370$). Стратификация пациентов по наличию АГ показала статистически значимое увеличение числа ошибок в тесте MoCA у пациентов с АГ и

ОГ как на 110-й, так и на 40-й секунде (ОР 1,27; ДИ 95% 1,06–1,53; $p=0,011$ и ОР 1,18; ДИ 95% 1,03–1,34; $p=0,017$), в то время как у пациентов с ОГ без АГ и у пациентов только с АГ без ОГ статистически значимого ухудшения когнитивных функций в тесте МоСА за 4 года наблюдения не обнаружено [22]. Однако в подгруппе пациентов 65 лет и старше статистически значимых взаимосвязей не обнаружено.

При анализе результатов по отдельным когнитивным доменам у лиц с ОГ на 40-й и на 110-й секундах в тесте МоСА наблюдалось статистически значимо большее количество ошибок в субтестах, оценивающих управляющие функции (ОР 1,32; 95% ДИ 1,11–1,57; $p=0,002$ и ОР 1,53; 95% ДИ 1,18–1,99; $p=0,002$ соответственно). В субтестах МоСА, характеризующих другие когнитивные домены, количество ошибок статистически значимо не различалось у лиц с наличием и отсутствием ОГ.

В итальянском исследовании The Progetto Veneto Anziani Study [33] на протяжении 4 лет изучалось влияние постурального изменения АД на риск развития или прогрессирования КН у 1408 участников 65 лет и старше (от 65 до 96 лет, средний возраст $71,4 \pm 5,2$ года, большинство участников были в возрасте 65–69 лет). Когнитивные функции определяли по MMSE, снижение до ≤ 24 баллов рассматривали как развитие КН, ухудшение когнитивных функций на ≥ 3 балла по сравнению с исходными данными (но > 24 баллов суммарно) — как снижение. На момент включения в исследование средний балл по MMSE составил $27,2 \pm 1,8$; из 1408 участников у 18,9% диагностировали ОГ, у 10,9% — ортостатическую гипертензию (повышение САД на ≥ 20 мм рт. ст. после вертикализации пациента). Частота АГ была статистически значимо ($p < 0,0001$) больше в группе ОГ по сравнению с контролем и группой ортостатической гипертензии (79,1; 71,1 и 70,5% соответственно). В отличие от ОГ в отношении ортостатической гипертензии нет единых согласительных документов, и авторы используют наиболее часто применяемый в литературе критерий диагностики указанного состояния. По сравнению с пациентами, у которых постуральные изменения АД укладывались в нормальный диапазон, ни ОГ, ни ортостатическая гипертензия не приводили к статистически значимому увеличению риска развития КН, однако в группе пациентов с ортостатической гипертензией наблюдался более высокий риск прогрессирования КН (ОР 1,50; 95% ДИ 1,26–1,78; $p < 0,0001$) [33].

В долгосрочном исследовании Malmö Preventive Project [34], которое проводилось в Швеции, изучалось влияние уровня АД в покое и постуральных изменений АД на риск развития деменции в среднем возрасте. В исследовании участвовали 18 240 пациентов, включенных в него с 1974 по 1992 г. и прошедших повторный осмотр в 2002–2006 гг. (средний возраст на момент включения 45 ± 7 лет и на момент окончания исследования 68 ± 6 лет). После завершения исследования (по данным на 2009 г.) деменция выявлена у 428 (2,3%) пациентов, средняя продолжительность наблюдения за пациентами с момента включения составила 28 ± 4 года. Воздействие как АД в покое, так и постурального изменения АД на риск развития деменции изучалось с применением мультивариативной регрессионной модели, позволяющей нивелировать влияние разницы в возрасте и других традиционных факторов риска на полученные результаты. Наиболее значимое влияние на риск развития деменции оказало постуральное снижение ДАД на 10 мм рт. ст. (отно-

шение шансов, ОШ 1,22; 95% ДИ 1,01–1,44; $p=0,036$), в то время как для пациентов с систолической ОГ полученные данные оказались статистически недостоверными (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,89–1,15; $p=0,74$). Заслуживает внимание то, что у пациентов с более высоким АД в покое риск развития деменции был ниже, чем у пациентов с более низким АД (для разницы в 10 мм рт. ст. для САД: ОШ 0,94; 95% ДИ 0,89–0,99; $p=0,011$ и для ДАД: ОШ 0,87; 95% ДИ 0,78–0,96; $p=0,006$).

В 2001 г. в Швеции по инициативе правительства стартовало 6-летнее проспективное исследование, посвященное проблемам старения (Swedish Good Aging in Skane study, SNAC), в которое вошли пациенты старше 60 лет [35]. Из 1832 пациентов (средний возраст $68 \pm 8,5$ года), завершивших исследование, ОГ выявлена у 18%, а в контрольной группе участников без КН — у 16%, при наличии недементных КН — у 24% ($p=0,413$) и деменции — у 31% ($p=0,008$ по сравнению с контролем; ОР 1,93; 95% ДИ 1,19–3,14) после поправки на возраст. У пациентов 60–69 лет частота ОГ составила 14%, 70–79 лет — 23%, старше 80 лет — 28%.

В 1999 г. во Франции было начато 12-летнее исследование Three-City Study [36], посвященное влиянию сосудистых заболеваний на риск развития деменции у пациентов старше 65 лет. В нем приняли участие 9294 жителя трех городов Франции — Бордо, Дижона и Монпелье. Постуральные изменения АД оценивали у 7425 участников. ОГ была выявлена у 13% пациентов (средний возраст лиц с ОГ $74,3 \pm 5,0$ лет, без ОГ $73,4 \pm 5,0$ лет; $p < 0,001$). При мультивариантном регрессионном анализе установлено, что ОГ повышает риск развития деменции на 26% по сравнению с таковым у лиц без ОГ (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,03–1,53; $p=0,024$).

R. Peters и соавт. [37] изучали риск развития деменции у лиц с ОГ и без нее в исследовании HYVET (HYPertension in the Very Elderly Trial). HYVET — первое рандомизированное контролируемое исследование у пациентов старше 80 лет. Оно проводилось в 195 центрах 13 стран Европы, Азии, Австралии и Африки и включило 3846 пожилых пациентов с АГ. Длительность наблюдения в среднем составила от 2,2 до 2,4 года, пациенты были рандомизированы в две группы: группа активного лечения (индапамид \pm периндоприл) и группа плацебо. У 3121 испытуемого определяли показатели АД сидя и после перехода в вертикальное положение на 2-й минуте. При этом авторы рассматривали ОГ как снижение САД на ≥ 15 мм рт. ст. и ДАД на ≥ 7 мм рт. ст. при переходе пациента из положения сидя в положение стоя. Также выделяли подгруппу пациентов с субклинической ОГ. К ней относили лиц с ОГ, предъявлявших жалобы на появления неустойчивости, бледности, слабости за неделю до измерения АД. ОГ выявлена у 538 (17,5%) пациентов. Средний возраст пациентов с ОГ составил $83,9 \pm 3,3$ года, а пациентов без ОГ ($n=2583$) — $83,5 \pm 3,1$ года ($p=0,004$). ОГ была связана с увеличением на 36% риска снижения когнитивных функций (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,14–1,59) и на 34% риска развития деменции (ОШ 1,34; 95% ДИ 0,98–1,84). Субклиническая ОГ также была связана с повышенным риском развития КН (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,12–2,17) и деменции (ОШ 1,79; 95% ДИ 1,00–3,20).

R. Peters и соавт. [37] провели также метаанализ результатов пяти исследований: HYVET [37], Malmö Preventive Project [34] и SNAC [35], Three-City Study [36] и Роттердамского исследования старения [30] и установили, что нали-

чие ОГ ассоциировано с увеличением риска развития деменции на 21% (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,09–1,35).

Противоречивые данные одномоментных и проспективных исследований с относительно непродолжительным периодом наблюдения, таких как TILDA [22] и The Progetto Veneto Anziani Study [33] (в обоих исследованиях период наблюдения составил в среднем 4 года) и др., не способствовали более точному осмыслению влияния ОГ на развитие КН/деменции.

Роттердамское исследование стартовало в 1989 г. в Роттердаме (Нидерланды). Это крупное проспективное когортное исследование [30], в которое вошли лица старше 55 лет для изучения факторов риска развития старения и возраст-ассоциированных заболеваний. F.J. Wolters и соавт. [38] среди первого поколения участников Роттердамского исследования, включенных с 1989 по 1993 г., выделили когорту пациентов с ОГ, не имевших к моменту начала исследования деменции и инсульта в анамнезе. Наблюдение за пациентами с оценкой риска развития деменции длилось вплоть до 1 января 2014 г. У 6204 пациентов, у которых было возможно провести тесты на постуральные изменения АД, распространенность ОГ составила 18,6%, а у лиц 75 лет и старше – 30,6%. За время наблюдения за пациентами, которое в среднем составило около 15,3 года (от 8,3 до 20,8 года), у 1176 (18,9%) участников развилась деменция. Из них 935 (79,5%) пациентам был поставлен диагноз БА, 95 (8,1%) – сосудистой деменции, 43 (3,7%) – деменции на фоне болезни Паркинсона, 30 (2,6%) – других типов деменции, а у 73 (6,2%) тип деменции не уточнен. В 129 случаях диагнозу деменции предшествовал инсульт. Встречаемость деменции у лиц моложе 68,5 года составила 12,2% (у 388 из 3186), в то время как у лиц 68,5 года и старше – 27,0% (у 740 из 2742). У женщин деменция наблюдалась чаще (22,3%, у 784 из 3514), чем у мужчин (14,2%, у 344 из 2415), что может быть связано с разной средней продолжительностью жизни. Наличие ОГ при включении в исследование ассоциировалось с увеличением риска развития деменции на 15% (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,00–1,34; $p=0,05$), сходные данные получены и для БА, и для сосудистой деменции (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,99–1,37; $p=0,07$ и ОШ 1,53; 95% ДИ 0,97–2,43; $p=0,07$ соответственно). Риск развития деменции был самым высоким у пациентов с ОГ, не имевших компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС, прирост ЧСС <5 ударов в минуту; ОШ 1,39; 95% ДИ 1,04–1,85; $p=0,05$). Аналогично высокая вариабельность САД, определяемая путем расчета среднеквадратического отклонения, была связана с более высоким риском деменции, даже у лиц без формального диагноза ОГ (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,01–1,16; $p=0,02$) [37].

A.M. Rawlings и соавт. [9] проанализировали данные 11 709 участников исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) [4] без ишемической болезни сердца или инсульта в анамнезе, включенных в исследование в 1987–1989 гг. в четырех округах США. Когнитивные функции оценивали в 1990–1992, в 1996–1998 и 2011–2013 гг. Таким образом, длительность наблюдения в среднем достигала примерно 24 лет. Средний возраст участников на момент включения составлял $54,5 \pm 5,7$ года. Для сравнения: средний возраст при включении в Роттердамское исследование [9] – $68,5 \pm 8,6$ года, что объясняется одним из критериев отбора в данное исследование (возраст старше 55 лет). В ис-

следовании ARIC при первом визите ОГ диагностирована у 4,7% (у 552) пациентов, в то время как в Роттердамском исследовании – у 18,6%. Пациенты с ОГ в исследовании ARIC были, как правило, старше лиц без ОГ ($57,8 \pm 5,3$ года против $54,3 \pm 5,7$ года соответственно). Среди пациентов с ОГ чаще встречались представители негроидной расы по сравнению с лицами без ОГ (32% против 26% соответственно), у них чаще имела АГ (65,4% лиц с ОГ против 37,2% без ОГ). Наконец, у пациентов с ОГ наблюдались более выраженные снижение когнитивных функций (интегральный показатель когнитивных функций – 0,32 по сравнению с 0,07 у лиц без ОГ) и более высокая смертность (55% в группе с ОГ против 27% в группе без ОГ за все время исследования).

В течение 24 лет наблюдения у 1068 (9,1%) участников развилась деменция. После поправки на ряд факторов (возраст, пол, уровень общего холестерина, АД, уровень образования, курение, употребление алкоголя, уровень АпоЕ, индекс массы тела) риск развития деменции у лиц с ОГ был на 54% выше, чем у лиц без ОГ (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,20–1,97). У 842 (7,2%) участников за время наблюдения развился ишемический инсульт. В полностью скорректированной модели риск развития инсульта у лиц с ОГ был более чем в два раза выше, чем у пациентов без ОГ (ОШ 2,08; 95% ДИ 1,65–2,62) [9].

Таким образом, постуральное падение САД и ДАД связано с существенным увеличением риска развития деменции и ишемического инсульта, особенно у пациентов с АГ. Диагностика ОГ, в частности у пациентов среднего возраста, может выявить группу лиц, нуждающихся в более тщательном мониторинге, у которых оправдана более ранняя и более «жесткая» модификация факторов риска ССЗ и деменции.

Связь ОГ с ухудшением когнитивных функций предполагает несколько потенциальных путей замедления прогрессирования и даже, возможно, предотвращения развития деменции у пожилых пациентов. Важную роль в снижении ортостатического воздействия на мозговой кровоток может играть сокращение времени нахождения в положении сидя. Лица старше 60 лет ежедневно проводят в среднем более 9 ч в положении сидя [39]. Длительное пребывание в положении сидя у пожилых лиц с сердечной недостаточностью приводит к значительно большему падению АД [40].

К сожалению, большинство современных видов повседневной деятельности (прием пищи, просмотр телевизора, чтение, работа на компьютере, транспорт) проходит в положении сидя, и значительное сокращение продолжительности этих мероприятий, вероятно, будет восприниматься как негативное влияние на качество жизни [24]. Можно, например, рекомендовать пациентам смотреть телевизионные передачи сидя с приподнятыми ногами, разместив их на пуфике или табурете. Также можно применять компрессионные чулки и бинты, особенно в ситуациях вынужденного длительного пребывания в положении сидя (перелет в самолете). Эластическое бинтование нижних конечностей позволяет значительно снизить количество крови, депонированной во время ортостаза в этой области. Занятия лечебной физкультурой и другие формы физических упражнений также снижают депонирование крови в нижних конечностях во время ортостаза. По данным метаанализа, опубликованного в 2017 г., практически все формы фи-

зических упражнений улучшают когнитивные функции у пожилых людей [41]. В качестве альтернативы физическим упражнениям ряд авторов предлагает использовать специальные аппараты для стимуляции мышц голени во время нахождения в положении сидя [24].

Прием вазодилататоров, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) как один из важных факторов риска развития и усугубления ОГ должен проходить под тщательным врачебным контролем, не следует допускать развития гиповолемии и чрезмерной вазодилатации [24]. При назначении трициклических антидепрессантов или нейролептиков пожилым пациентам необходимо тщательно взвешивать соотношение польза/риск такого вмешательства [24]. В случае возникновения лекарственно-индуцированной ОГ необходимо отменить и/или заменить те препараты, которые потенциально могут быть причиной развития ОГ, и/или снизить их дозу.

В последние годы в клиническую медицину вошел термин «депрескрайбинг» — планомерная и продуманная отмена препарата, в ряде случаев с постепенным снижением дозы, с целью улучшения качества жизни пациента и устранения/снижения риска развития нежелательных лекарственных реакций. Этот подход (депрескрайбинг препаратов, вызывающих снижение АД, в том числе антигипертензивных) особенно актуален при наличии КН, обусловленных/усугубленных ОГ. В связи с этим представляет особый интерес исследование DANTE (Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly) [42, 43], которое проводилось в Нидерландах в 2011–2013 гг. и было посвящено изучению влияния отмены антигипертензивной терапии на когнитивные функции у пациентов старше 75 лет с недементными КН (21–27 баллов по MMSE) [42]. ОГ была выявлена у 162 (42,1%) из 385 участников исследования [43]. Пациентов рандомизировали в две группы: у пациентов 1-й группы отменяли всю антигипертензивную терапию, пациенты 2-й группы продолжали принимать антигипертензивные препараты. Исследование длилось 16 нед [42]. Отмена антигипертензивной терапии в течение 16 нед не привела к статистически значимому изменению когнитивных функций у пациентов старческого возраста [42], однако были получены интересные результаты в отношении ОГ. Она имела у 162 пациентов: у 86 — в 1-й группе и у 76 — во 2-й группе. Отмена антигипертензивной терапии привела к устранению ОГ у 43 (50%) пациентов 1-й группы и у 29 (38%) пациентов 2-й группы, у которых через 16 нед наблюдения также исчезли симптомы ОГ (ОР 1,31; 95% ДИ 0,92–1,87; $p=0,13$). Последующий анализ показал, что устранение ОГ отмечалось значительно чаще у пациентов 1-й группы, которые полностью прекратили прием антигипертензивных препаратов (61%), по сравнению с пациентами 2-й группы, продолжавшими активное лечение (38%): ОР 1,60; 95% ДИ 1,10–2,31; $p=0,01$.

Однако небольшая продолжительность исследования DANTE и малое количество участников исследования не позволяют однозначно ответить на вопрос о целесообразности полной отмены антигипертензивной терапии у пациентов старческого возраста для улучшения прогноза и уменьшения риска развития КН/деменции. Однако эти данные, безусловно, крайне интересны и требуют дальнейшего изучения.

Среди вторичных форм наиболее частым вариантом является ОГ, связанная с приемом лекарственных препара-

тов [44, 45], причем ее распространенность увеличивается с возрастом [44–46]. Наиболее часто вызывают ОГ антигипертензивные препараты [44–46]. Интенсивное снижение АД под влиянием этих препаратов может увеличить риск развития ОГ. Интенсификация антигипертензивной терапии достигается увеличением дозы или количества препаратов, что обеспечивает снижение АД до целевого уровня $<140/90$ мм рт. ст. Значимым предиктором развития ОГ является количество препаратов, снижающих АД [47], в частности использование 3 и более препаратов [48].

Частота развития лекарственно-индуцированной ОГ неодинакова на фоне лечения разными классами антигипертензивных средств: она ниже при терапии иАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонистами кальция, чем при использовании тиазидных диуретиков и бета-блокаторов [49, 50]. Так, в исследовании PARTAGE (Predictive values of blood pressure and arterial stiffness in institutionalized very aged population) [49] максимальная частота развития ОГ у пожилых больных обнаружена на фоне лечения бета-адреноблокаторами из-за повышенной симпатомиметической активности, а наименьшая — на фоне терапии БРА. Следовательно, новые антигипертензивные средства, такие как БРА, имеют лучший профиль безопасности, в том числе и в отношении риска развития ОГ, по сравнению с другими классами антигипертензивных средств и могут быть рекомендованы в качестве терапии первой линии для лечения АГ у пациентов пожилого и старческого возраста [50].

Известно, что при выборе антигипертензивного средства с оптимальными церебропротективными свойствами преимущество имеют именно БРА [51]. Особого внимания среди БРА заслуживает кандесартан — препарат со сверхдлительным действием (более 24 ч). Кандесартан, в отличие от других БРА, очень прочно, необратимо связывается с рецепторами ангиотензина II первого типа (AT1-рецепторы), показатели диссоциации ($t_{1/2}$) с человеческими AT1-рецепторами у кандесартана очень высоки и намного превосходят таковые у других представителей БРА и их активных метаболитов [52–55]. Эта особенность молекулы лежит в основе сильного и пролонгированного антигипертензивного эффекта кандесартана, что выделяет его среди других БРА.

Преимущества кандесартана в коррекции АД на протяжении суток, в том числе в ранние утренние часы, объясняют его большую эффективность в снижении риска развития осложнений, прежде всего КН и инсульта. Это было наглядно продемонстрировано в проспективном рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [56], в котором участвовали 4937 больных 70–89 лет с АГ (уровень АД на момент включения $160–179/90–99$ мм рт. ст.). В конце наблюдения (3–5 лет) было выявлено, что использование кандесартана приводило к статистически значимо более выраженному снижению АД по сравнению с другими режимами антигипертензивной терапии (контрольная группа): на $3,2/1,6$ мм рт. ст. соответственно для САД и ДАД ($p<0,001$ для обоих значений). Главным результатом исследования SCOPE было статистически значимое ($p=0,041$) уменьшение на 28% частоты нефатальных инсультов в группе кандесартана по сравнению с плацебо. При лечении кандесартаном статистически значимо реже возникала необхо-

димось в отмене препарата из-за побочных эффектов, в том числе ОГ, или плохой переносимости.

Также в исследовании SCOPE оценивали влияние разных режимов антигипертензивной терапии на когнитивные функции [57]: при тестировании по MMSE 2070 пациентов имели исходно низкие показатели (24–28 баллов), у остальных 2867 больных выявлен достаточно высокий уровень когнитивных функций (28–30 баллов). В подгруппе пациентов с исходно низкими показателями когнитивных функций на фоне терапии кандесартаном в конце периода наблюдения выявлены более медленные темпы прогрессирования КН, чем в группе плацебо ($p=0,04$).

В заключение отметим, что задачей современного здравоохранения является не только увеличение продолжительности жизни, но и улучшение ее качества, что в первую очередь связано с сохранением памяти, внимания, способности к обработке информации и других когнитивных функций. Своевременная диагностика ОГ позволит выявлять группы высокого риска в отношении развития КН и/или деменции и проводить мероприятия, способствующие профилактике этих нарушений. В свою очередь, правильный выбор антигипертензивного препарата для лечения АГ у пациентов старших возрастных групп даст возможность минимизировать риск возникновения лекарственно-индуцированной АГ.

ЛИТЕРАТУРА

- Mavrodaris A, Powell J, Thorogood M. Prevalences of dementia and cognitive impairment among older people in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013 Oct 1;91(10):773–83. doi: 10.2471/BLT.13.118422.
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(2):58–62. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Memory and attention disorders in the elderly. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(2):58–62. (In Russ.)].
- Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. 2013 Nov;29(4):737–52. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002.
- Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study. *N Engl J Med*. 2016 Feb 11;374(6):523–32. doi: 10.1056/NEJMoa1504327.
- The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.
- Захаров ВВ. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2016;(1):22–30. [Zakharov VV. Cognitive disorders without dementia: classification, underlying causes and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2016;(1):22–30. (In Russ.)].
- Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement*. 2012 Jan;8(1):14–21. doi: 10.1016/j.jalz.2011.01.002.
- Christensen H, Korten AE, Jorm AF, et al. Education and decline in Cognitive Performance: Compensatory But Not Protective International. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997 Mar;12(3):323–30.
- Rawlings AM, Juraschek SP, Heiss G, et al. Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline. *Neurology*. 2018 Aug 21;91(8):e759–e768. doi: 10.1212/WNL.0000000000006027. Epub 2018 Jul 25.
- Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013 May 7;80(19):1778–83. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5. Epub 2013 Feb 6.
- Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors: a review. *Int J Stroke*. 2012 Jan;7(1):61–73. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x.
- Kovacic JC, Castellano JM, Fuster V. The links between complex coronary disease, cerebrovascular disease, and degenerative brain disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Apr;1254:99–105. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06482.x.
- Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, et al. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: a review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Feb 9;7:69–87. doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.005. eCollection 2017.
- Ricci F, Fedorowski A, Radico F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015 Jul 1;36(25):1609–17. doi: 10.1093/eurheartj/ehv093. Epub 2015 Apr 6.
- Angelousi A, Girerd N, Benetos A, et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2014 Aug;32(8):1562–71; discussion 1571. doi: 10.1097/HJH.0000000000000235.
- Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2006 Aug 15;114(7):630–6. Epub 2006 Aug 7.
- Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–1996. *Stroke*. 2000 Oct;31(10):2307–13.
- Hickler RB. Orthostatic hypotension and syncope. *N Engl J Med*. 1977 Feb 10;296(6):336–7.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011 Apr;21(2):69–72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5.
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1883–1948. doi: 10.1093/eurheartj/ehy037.
- Остроумова ОД, Черняева МС, Петрова ММ, Головина ОВ. Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):747–56. [Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Petrova MM, Golovina OV. Orthostatic hypotension: definition, pathophysiology, classification, prognostic aspects, diagnosis and treatment. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018;14(5):747–56. (In Russ.)].
- Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation*. 2014 Nov 11;130(20):1780–9. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.114.009831. Epub 2014 Oct 2.
- Cipolla MJ. Control of cerebral blood flow. In: *The Cerebral Circulation*. San Rafael: Morgan Claypool Life Sciences; 2009.
- McLeod KJ, Jain T. Postural Hypotension and Cognitive Function in Older Adults. *Gerontol Geriatr Med*. 2017 Sep 25;3:2333721417733216. doi: 10.1177/2333721417733216. eCollection 2017 Jan-Dec.
- Duschek S, Hadjamu M, Schandry R. Enhancement of cerebral blood flow and cognitive performance following pharmacological blood pressure elevation in chronic hypotension. *Psychophysiology*. 2007 Jan;44(1):145–53.
- Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Vasan RS. Blood pressure tracking over the adult life course: patterns and correlates in the Framingham heart study. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1393–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201780. Epub 2012 Oct 29.
- Ziegler MG, Rizos DP. The causes of postural cardiovascular disorders. *Hypertension*. 2005 Mar;45(3):354–5. Epub 2005 Feb 14.
- Binnewijzend MA, Kuijper JP, Benedictus MR, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: A marker for disease severity. *Radiology*. 2013 Apr;267(1):221–30. doi: 10.1148/radiol.12120928. Epub 2012 Dec 13.

29. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12):1667-72.
30. Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SL, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: The Rotterdam Study. *Ann Neurol*. 2005 Jun;57(6):789-94.
31. Bengtsson-Lindberg ME, Larsson VS, Minthon LB, et al. Evaluation of systolic and diastolic hypotension in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Healthy Aging & Clinical Care in the Elderly*. 2013;(5):33-9. doi: 10.4137/HACCE.S12670
32. Torres RV, Elias MF, Crichton GE, et al. Systolic orthostatic hypotension is related to lowered cognitive function: Findings from the Maine-Syracuse Longitudinal Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 Dec;19(12):1357-1365. doi: 10.1111/jch.13095.
33. Curreri C, Giantin V, Veronese N, et al. Orthostatic Changes in Blood Pressure and Cognitive Status in the Elderly: The Progetto Veneto Anziani Study. *Hypertension*. 2016 Aug;68(2):427-35. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07334. Epub 2016 Jun 20.
34. Holm H, NKgga K, Nilsson ED, et al. Longitudinal and postural changes of blood pressure predict dementia: the Malmö Preventive Project. *Eur J Epidemiol*. 2017 Apr;32(4):327-336. doi: 10.1007/s10654-017-0228-0. Epub 2017 Feb 11.
35. Elmstahl S, Widerström E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in SkMne. *Clin Interv Aging*. 2014 Nov 20;9:1993-2002. doi: 10.2147/CIA.S72316. eCollection 2014.
36. Cremer A, Soumarai A, Berr C, et al. Orthostatic Hypotension and Risk of Incident Dementia: Results From a 12-Year Follow-Up of the Three-City Study Cohort. *Hypertension*. 2017 Jul;70(1):44-49. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09048.
37. Peters R, Anstey KJ, Booth A, et al. Orthostatic hypotension and symptomatic sub-clinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3135-3143. doi: 10.1093/eurheartj/ehy418.
38. Wolters FJ, Mattace-Raso FU, Koudstaal PJ, et al. Orthostatic Hypotension and the Long-Term Risk of Dementia: A Population-Based Study. *PLoS Med*. 2016 Oct 11;13(10):e1002143. doi: 10.1371/journal.pmed.1002143. eCollection 2016 Oct.
39. Dunlop DD, Song J, Arntson EK, et al. Sedentary time in U.S. older adults associated with disability in activities of daily living independent of physical activity. *J Phys Act Health*. 2015 Jan;12(1):93-101. doi: 10.1123/jpah.2013-0311. Epub 2014 Feb 5.
40. Gorelik O, Almozni-Sarafian D, Litvinov V, et al. Seating-induced postural hypotension is common in older patients with decompensated heart failure and may be prevented by lower limb compression bandaging. *Gerontology*. 2009;55(2):138-44. doi: 10.1159/000141920. Epub 2008 Jun 27.
41. Cai H, Li G, Hua S, et al. Effect of exercise on cognitive function in chronic disease patients: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2017 May 11;12:773-783. doi: 10.2147/CIA.S135700. eCollection 2017.
42. Moonen JE, Foster-Dingley JC, De Ruijter W, et al. Effect of Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People on Cognitive Functioning — the DANTE Study Leiden: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015 Oct;175(10):1622-30. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4103.
43. Moonen JE, Foster-Dingley JC, De Ruijter W, et al. Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden. *Age Ageing*. 2016 Mar;45(2):249-55. doi: 10.1093/ageing/afv199.
44. Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in older patients. *Drugs Aging*. 1995 Mar;6(3):219-28.
45. Hugues F, Munera Y, Le Jeune C. Drug-induced orthostatic hypotension. *Rev Med Interne*. 1992 Nov;13(6):465-70.
46. Montastruc J, Laborie I, Bagheri H, Senard M. Drug-Induced Orthostatic Hypotension: A Five-Year Experience in a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Clin Drug Invest*. 1997;14(1):61-5.
47. Verwoert G, Mattace-Raso F, Hofman A, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Oct;56(10):1816-20. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x. Epub 2008 Sep 15.
48. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing*. 2010 Jan;39(1):51-6. doi: 10.1093/ageing/afp192. Epub 2009 Nov 6.
49. Valbusa F, Labat C, Salvi P, et al. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. *J Hypertens*. 2012 Jan;30(1):53-60. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d3d73.
50. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Efficacy and safety of two treatment combinations of hypertension in very elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009 May-Jun;48(3):401-5. doi: 10.1016/j.archger.2008.03.012. Epub 2008 May 23.
51. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
52. Vanderheyden PM, Fierens FL, De Backer JP, et al. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT1 receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT1 receptors. *Br J Pharmacol*. 1999 Feb;126(4):1057-65.
53. Le MT, De Backer JP, Hunyady L, et al. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT1 receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol*. 2005 Apr 18;513(1-2):35-45. Epub 2005 Apr 12.
54. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Apr 29;302(2):237-43. doi: 10.1016/j.mce.2008.06.006. Epub 2008 Jun 21.
55. Bhuiyan MA, Ishiguro M, Hossain M, et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. *Life Sci*. 2009 Jul 17;85(3-4):136-40. doi: 10.1016/j.lfs.2009.05.001. Epub 2009 May 14.
56. 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 randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003 May;21(5):875-86.
57. Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*. 2005 Aug;18(8):1052-9.

Поступила 21.11.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Тева». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.