

Остроумова О.Д.^{1,2}, Кочетков А.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» Москва, Россия;
²кафедра 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

¹129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Сосудистые факторы в генезе деменции и оптимизация ведения пациентов

В обзоре рассмотрены проблема когнитивных нарушений (КН) и деменции у пациентов старших возрастных групп, а также безопасность антидементных препаратов с акцентом на сердечно-сосудистые нежелательные побочные реакции. Особое внимание уделено роли сердечно-сосудистых факторов в генезе КН и всех типов деменции. Подчеркивается, что лечение пациентов с КН направлено на контроль сосудистых факторов риска, профилактику инсульта и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии и, следовательно, на улучшение когнитивных функций. Важное место отведено послеоперационной когнитивной дисфункции у пожилых пациентов, в частности на фоне аортокоронарного шунтирования. Подробно описаны немедикаментозные и медикаментозные меры профилактики прогрессирования КН и деменции. Отмечено существенное значение мультиморбидности и полипрагмазии у пожилых пациентов с деменцией, приведены данные о сердечно-сосудистой безопасности антидементных лекарственных средств.

Ключевые слова: деменция; послеоперационные когнитивные нарушения; аортокоронарное шунтирование; мультиморбидность; мемантин; возраст; старение; нежелательные побочные реакции; безопасность лекарственных средств.

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

Для ссылки: Остроумова ОД, Кочетков АИ. Сосудистые факторы в генезе деменции и оптимизация ведения пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):106–114.

Vascular factors in the genesis of dementia and the optimization of patient management

Ostroumova O.D.^{1,2}, Kochetkov A.I.¹

¹Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine Propedeutics, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹16, 1st Leonov St., Moscow 129226; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The review considers the problem of cognitive impairment (CI) and dementia in patients from older age groups, as well as the safety of anti-dementia agents with a focus on adverse cardiovascular drug reactions. Special attention is paid to the role of cardiovascular risk factors in the genesis of CI and all types of dementia. It is emphasized that the treatment of patients with CI is primarily aimed at monitoring vascular risk factors, preventing stroke and progression of chronic cerebrovascular disease, and, therefore, improving cognitive functions. Postoperative cognitive dysfunction in elderly patients, in particular during coronary artery bypass surgery, is highlighted. Non-drug and drug measures to prevent the progression of CI and dementia are described in detail. The significant importance of multimorbidity and polypragmasia in elderly patients with dementia is noted; data on the cardiovascular safety of anti-dementia drugs are presented.

Keywords: dementia; postoperative cognitive impairment; coronary artery bypass grafting; multimorbidity; memantine; age; ageing; adverse drug reactions; drug safety.

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

For reference: Ostroumova OD, Kochetkov AI. Vascular factors in the genesis of dementia and the optimization of patient management. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):106–114.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-106-114

Согласно отечественной классификации когнитивных нарушений (КН), предложенной академиком Н.Н. Яхно, выделяют легкие, умеренные и выраженные (тяжелые) КН [1], при этом легкие и умеренные КН объединяют общим понятием «недементные КН», в то время как деменцию относят к тяжелым КН. Разделение когнитивной дисфункции на стадии носит формальный характер, в действительности речь идет о континууме нарушений, плавно переходящих из

одного в другое [2]. К числу тяжелых КН принадлежат деменция и выраженные монофункциональные расстройства когнитивных функций: грубая афазия, агнозия или апраксия, корсаковский синдром. При деменции имеют место приобретенные в результате заболевания или повреждения головного мозга полифункциональные КН, т. е. одновременно присутствуют независимые друг от друга, значительно выраженные нарушения нескольких когнитивных

функций: расстройство каждой когнитивной функции в отдельности оказывает существенное негативное влияние на повседневную жизнь пациентов, которые частично или полностью утрачивают независимость и самостоятельность, а в ряде случаев нуждаются в постороннем уходе [3, 4]. Наличие деменции или иных тяжелых КН свидетельствует о глубоком поражении головного мозга, которое чаще всего возникает вследствие длительно текущего патологического процесса. Прогноз у большинства таких пациентов неблагоприятный, поскольку тяжелые КН, как правило, носят прогрессирующий и гораздо реже — стационарный характер [2].

Деменция — одно из наиболее социально значимых неврологических заболеваний у пациентов старших возрастных групп [5]. В 2010 г. в мире насчитывалось 35,6 млн пациентов с деменцией, по прогнозам, к 2040 г. их количество может увеличиться более чем в 2 раза и достигнуть 81 млн [5, 6]. Выделяют разные типы деменции, однако наиболее часто встречаются деменция при болезни Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция, на долю которых приходится более 80% всех случаев деменции, причем нередко наблюдаются их «перекрест» и формирование деменции смешанного типа [4].

Сосудистые факторы риска в генезе КН и деменции

Деменция, как и недементные КН, представляет собой полиэтиологический синдром, развивающийся при органическом поражении головного мозга различной этиологии. Важнейшими в развитии различных типов деменции являются сосудистые факторы риска [2, 7, 8]: артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет (СД), фибрилляция предсердий (ФП), избыточная масса тела/ожирение. Наблюдается взаимосвязь этих факторов, их одновременное наличие значительно увеличивает риск появления и прогрессирования КН [2].

АГ считается одним из главных корригируемых факторов риска развития КН и сосудистой деменции [7]. Доказано, что АГ повышает риск возникновения расстройств памяти и других познавательных функций, приводя к формированию КН и деменции [8]. Наблюдение в течение почти 30 лет около 5000 пациентов с АГ продемонстрировало, что повышение систолического (САД) артериального давления (АД) в среднем возрасте является независимым фактором риска КН у пожилых пациентов [9, 10]. Результаты проведенного в нашей стране исследования когнитивных функций у пациентов среднего и пожилого возраста (средний возраст $58,4 \pm 7,8$ года) с длительным анамнезом АГ показали, что при этом заболевании отмечается снижение слухоречевой памяти, пространственной ориентации, скорости выполнения нейропсихологических тестов, концентрации внимания и речевой продукции [8]. Особенно выраженным у больных с АГ было снижение когнитивных функций по шкалам, характеризующим работу лобных долей головного мозга (способность к обобщению и анализу, усвоение и закрепление программы действий, количество персевераций и хаотичных ответов, концептуализация). Были нарушены все сферы когнитивного функционирования, но в большей степени нейродинамические показатели (речевая активность, концентрация внимания, скорость психомоторных процессов) [8].

АГ рассматривается как фактор, ускоряющий реализацию генетически детерминированной предрасположенности к БА [11]. Приблизительно в 8% случаев БА ассоцииру-

ется с АГ, начавшейся в среднем возрасте [12]. Ишемия головного мозга (как эпизодическая, так и хроническая), развивающаяся при АГ, вызывает гипоксию, к которой особенно чувствительны нейроны гиппокампа височной доли головного мозга [11]. АГ приводит к сужению церебральных артерий, патологической структурной перестройке в веществе головного мозга (лейкоареоз, «немые» лакунарные инфаркты, клинически явные инсульты), которые, в свою очередь, способствуют снижению церебральной перфузии, развитию дегенеративных процессов в головном мозге (образование бета-амилоида, тау-протеина), характерных для БА. Кроме того, повышение САД во время суточного мониторинга АД ассоциируется с атрофией головного мозга у пожилых пациентов [8].

Многочисленные данные свидетельствуют о роли ФП как независимого фактора риска развития КН и деменции [13]. В ряде работ подтверждена ассоциация ФП с более высоким риском появления КН и деменции, в том числе у пациентов без инсульта в анамнезе [14–16]. В метаанализах, включавших перекрестные проспективные исследования риска возникновения деменции у пациентов с ФП (как с наличием инсульта в анамнезе, так и без такового) [14–16], получены практически одинаковые результаты: относительный риск (ОР) возникновения КН и/или деменции составлял 2,43 [14] и 2,70 [15] у больных с ФП и инсультом в анамнезе и 1,34 [15] и 1,42 [16] у пациентов с ФП без инсульта в анамнезе. ФП связана с КН и деменцией, независимо от наличия не только инсульта в анамнезе, но и других факторов риска [13]. ФП представляет собой также фактор риска возникновения БА и, как следствие, нейродегенеративной деменции [13]. Предполагается, что ФП и БА имеют общие черты в виде нарушения белкового синтеза и амилоидогенеза [13, 17]. Кроме того, связующими патогенетическими звеньями ФП и БА являются гипоперфузия, воспаление, окислительный стресс и дисфункция эндотелия [13, 17].

Известно, что обмен холестерина (ХС) в центральной нервной системе (ЦНС) происходит независимо от общего ХС плазмы крови. Образование ХС в ЦНС в постнатальном периоде протекает преимущественно в астроцитах и в меньшей степени в нейронах, причем он ограничен от ХС/липопротеинов плазмы крови гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) [18].

Проникновение стеролов в ЦНС наблюдается при нарушении структуры ГЭБ, которое, в свою очередь, является важным фактором риска развития и прогрессирования КН [18]. В экспериментальных исследованиях показано возникновение нарушения проницаемости ГЭБ и сопутствующей когнитивной дисфункции на фоне высококалорийной диеты, содержащей полиненасыщенные жирные кислоты и ХС [19, 20]. Также избыточное количество ХС в рационе лабораторных животных способствовало формированию нарушений памяти, увеличению оксидантного стресса и повышению концентрации амилоида в гиппокампе, который, в свою очередь, вовлечен в развитие БА [18]. По данным эпидемиологических исследований, риск развития КН и деменции повышается у больных с повышенным уровнем ХС липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемией и сниженным содержанием ХС липопротеинов высокой плотности [21, 22].

Известно о взаимосвязи КН, деменции и СД [23]. По сравнению с общей популяцией у пациентов с СД 2-го типа

риск деменции выше по меньшей мере в 1,5 раза [24]. Точные механизмы, лежащие в основе ассоциации СД 2-го типа и деменции, требуют дальнейшего изучения. Однако влияние СД 2-го типа на когнитивные функции, вероятно, реализуется опосредованно, через комплекс механизмов. Основными из них являются нарушение нейрогенеза, структуры ГЭБ, системные воспалительные реакции, гипер- и гипогликемия, инсулинорезистентность, дисфункция сосудов микроциркуляторного русла и повышение уровня глюкокортикоидов [24].

Данные ряда исследований и трех метаанализов подтверждают снижение когнитивных функций у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с больными того же возраста без СД [25–27]. При СД 2-го типа в первую очередь страдают управляющие функции, внимание и скорость когнитивных процессов [25–27]. В метаанализе S. Sadanand и соавт. [25], включавшем 2370 пациентов 50 лет и старше с СД 2-го типа длительностью 4,6–13,8 года и 21 426 сопоставимых по возрасту и уровню образования пациентов без СД, обнаружено, что при СД 2-го типа были статистически значимо ниже параметры, характеризующие когнитивную гибкость, скорость когнитивных процессов, эпизодическую и логистическую память, а также количество литеральных ассоциаций. Нарушение управляющих функций по всем анализируемым субдоменам (оперативная память и внимание, гибкость психических процессов, торможение) у больных СД 2-го типа выявлено также в метаанализе C. Vincent и P.A. Hall [26]. Наконец, в метаанализе R.V. Mansur и соавт. [27] (4252 больных СД 2-го типа, средний возраст 68,9 года, средняя длительность заболевания 10,4±2,9 года) установлено, что более высокий уровень гликированного гемоглобина был статистически значимо взаимосвязан со снижением скорости когнитивных процессов (R_2 0,41–0,73; $p < 0,01$) и ухудшением оперативной памяти/управляющих функций ($R_2=0,62$; $p < 0,001$).

Сосудистые факторы риска КН также играют важную роль в прогрессировании деменции и когнитивной дисфункции [28]. В частности, обнаружено, что при наличии АГ в среднем возрасте наблюдаются более быстрые темпы ежегодного снижения управляющих функций [7].

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) как фактор риска развития и прогрессирования КН

Одной из важных причин возникновения недементных КН и деменции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются кардиохирургические вмешательства, прежде всего аортокоронарное шунтирование (АКШ). Возраст – мощный фактор риска поражения коронарного русла, развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) [29, 30]. Так, согласно данным Фрамингемского исследования [29], ИБС у пациентов 55–64 лет встречается в 8,4% случаев, 65–74 лет – в 19,3% случаев, 75–84 лет – в 29,9%, 85–94 лет – 31,2%, 95 лет и старше – в 31,7%. Кроме того, как показывают секционные наблюдения, у лиц 80 лет и старше повышается распространенность окклюзирующих поражений венечных артерий (60%), их кальцификации (80–90%), многососудистого повреждения (40%) и выраженной извитости [29]. Все эти изменения зачастую диктуют необходимость применения у пациентов старших возрастных групп более радикальных методов ре-

васкуляризации миокарда, прежде всего АКШ. Согласно эпидемиологическим данным, среди пациентов, перенесших АКШ, 40% были старше 65 лет и 20% – старше 75 лет [30]. Несмотря на высокий уровень развития современных кардиохирургических методик, актуальной остается проблема послеоперационных осложнений, особенно цереброваскулярных. Выделяют два основных их типа: I тип – острое нарушение мозгового кровообращения и II тип – ПОКД (англ. – postoperative cognitive dysfunction, POCD) [31, 32].

ПОКД – одно из наиболее частых осложнений хирургических вмешательств, которое наблюдается приблизительно у половины пациентов (по некоторым данным, у 86%) при выписке из стационара [30]. У 80% больных КН сохраняются на протяжении нескольких месяцев [30], а у 40% – до 5 лет [31]. ПОКД могут быть представлены легкими КН, синдромом умеренных когнитивных расстройств (11–17%), а также деменцией (до 15%) [30].

Впервые феномен ПОКД был описан в 50-х годах прошлого столетия, однако его общепринятого определения нет до настоящего времени [32]. Как правило, *под снижением когнитивного функционирования понимают падение более чем на 20% от нормального уровня показателей по меньшей мере в 20% нейропсихологических тестов, оценивающих внимание, память, способность к обучению, зрительно-пространственное восприятие, двигательные навыки и управляющие функции. Существует и другое определение снижения когнитивных функций: уменьшение показателей в одном из когнитивных доменов на 1–2 стандартных отклонения при условии, что 1 стандартное отклонение равно стандартному отклонению исходного уровня когнитивных функций в изучаемом домене на общепопуляционном уровне* [32].

Отсутствие единого определения стало главным препятствием для изучения и разработки подходов к профилактике и коррекции ПОКД. Так, E.P. Mahanna и соавт. [33], используя один и тот же набор данных (результаты когнитивных тестов пациентов на 6-й неделе после операции) и пять различных трактовок ПОКД, показали, что в зависимости от применяемого определения распространенность ПОКД может различаться и составлять от 1 до 34%.

Наблюдательное исследование M.F. Newman и соавт. [34] было одним из первых, в котором выявлено развитие ПОКД у пациентов, перенесших АКШ. С помощью комплекса нейропсихологических тестов авторы обследовали 261 пациента перед кардиохирургическим вмешательством и в различные сроки после него. Критерием когнитивного снижения считали уменьшение на 1 стандартное отклонение количества баллов по соответствующему тесту, оценивающему конкретный когнитивный домен. Было установлено, что при выписке из стационара ПОКД имела у 53% больных, через 6 нед – у 36%, через 6 мес – у 24%, через 5 лет – у 42%. Впоследствии был проведен еще ряд подобных исследований [32, 35, 36]. На основании накопленных данных можно утверждать, что в первые 4 нед после АКШ ПОКД встречается у 40–60% пациентов, через 3 мес – у 20–30% и через полгода – у 20–30% [32].

Считается, что развитие ПОКД при АКШ связано наличием пред- и периоперационных факторов риска [32]. К предоперационным факторам относятся: 1) возраст, поскольку известно, что пожилые пациенты имеют более выраженное снижение когнитивных функций, чем пациенты

среднего возраста [32, 37]; 2) СД 2-го типа, негативно влияющий на состояние микроциркуляторного русла и вызывающий развитие микроангиопатии и провоспалительных изменений в эндотелии сосудов [32]; 3) сопутствующее поражение сосудистого русла, в первую очередь атеросклеротическое, в частности стенозирующее поражение каротидного бассейна как фактор снижения церебральной перфузии [32]; 4) наличие КН до операции; 5) снижение объема серого вещества лобных долей головного мозга до операции, так как оно ассоциируется с худшими результатами когнитивных тестов.

Среди периоперационных факторов выделяют: 1) формирование провоспалительного состояния на фоне хирургического вмешательства, поскольку уровень маркеров воспаления (СРБ, интерлейкин-2 и другие цитокины) тесно коррелирует с результатами когнитивных тестов в послеоперационном периоде и при выраженной воспалительной реакции, как правило, наблюдается более выраженная ПОКД [38, 39]; 2) микроэмболии, так как, по данным ряда исследований, чем большее количество микроэмболических сигналов регистрируется в ходе операции, тем более выраженными будут в последующем КН [40, 41]. Однако это находит подтверждение не во всех работах [42, 43]; 3) характер анестезиологического пособия. При изучении профиля безопасности многих схем наркоза (влияние на ЦНС, а также на когнитивные функции) показано, что наиболее предпочтительным является использование лидокаина и севофлурана [32]; 4) кислородная поддержка во время операции. Установлено, что при поддержании должного уровня сатурации кислорода и более высоком уровне среднего АД отмечается лучшее когнитивное функционирование в послеоперационном периоде [32]; 5) особенности техники выполнения АКШ и методика наложения зажимов на магистральные сосуды, что также считается важным фактором. Более благоприятные исходы с точки зрения сохранности когнитивных функций наблюдаются при применении минимизированного кардиопульмонального экстракорпорального контура и щадящего наложения зажимов на аорту [32]; 6) температура тела в ходе выполнения АКШ. По имеющимся данным, интраоперационная гипотермия может оказывать нейропротективный эффект [44].

Таким образом, становится очевидной важность разработки методов профилактики ПОКД. Огромный интерес представляет исследование S. Ghaffary и соавт. [45], которые оценивали эффективность и безопасность мемантина в профилактике ПОКД. В этом рандомизированном клиническом исследовании участвовали 172 пациента 45–75 лет, направленных для проведения кардиохирургического вмешательства: АКШ выполнено в 84,3% случаев, АКШ в сочетании с заменой клапана – в 8,1% случаев, АКШ в сочетании с иными кардиохирургическими вмешательствами – в 3,5%, замена клапанов или иные манипуляции – в 4,1%. В группу мемантина вошли 82 пациента (средний возраст $56,39 \pm 7,15$ года), в контрольную группу – 90 больных (средний возраст $56,59 \pm 6,71$ года). В группе мемантина по сравнению с контрольной группой было статистически значимо больше курящих больных (31,7 против 13,5%; $p=0,004$) и пациентов с дислипидемией (68,3 против 51,1%; $p=0,016$). По остальным сопутствующим заболеваниям (АГ, СД, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе) и состояниям группы не различались. Больные конт-

рольной группы чаще принимали антитромбоцитарные препараты (79,3 против 65,4%; $p=0,034$), других статистически значимых различий в характере сопутствующей медикаментозной терапии между двумя группами не выявлено. Включение пациентов в исследование и назначение мемантина не зависели от исходного уровня когнитивных функций. Критериями исключения служили: возраст (менее 45 лет либо старше 75 лет), наличие в анамнезе цереброваскулярных заболеваний, в том числе инсульта, судорожного синдрома, психических заболеваний, заболеваний печени в активной фазе и невозможность проведения теста Векслера. Препарат назначался в дозе 5 мг по меньшей мере за 48 ч до операции и затем в дозе 10 мг в течение первых 24 ч после операции, прием мемантина продолжался 3 мес. Период наблюдения также составил 3 мес. Для оценки когнитивных функций использовалась шкала оценки памяти Векслера, тест выполнялся до кардиохирургического вмешательства, через 3–5 дней после него, а также через 3 мес (в конце наблюдения). Группы статистически значимо не различались по исходному (до лечения мемантином) состоянию когнитивных функций ($p=0,275$).

В группе мемантина по сравнению с контрольной группой выявлено статистически значимое увеличение общего балла в тесте Векслера ($p<0,001$) через 3–5 дней после АКШ ($116,42 \pm 15,36$ балла) по отношению к его исходному значению до операции ($113,90 \pm 14,03$ балла), что свидетельствует об улучшении когнитивных функций. В контрольной группе наблюдалась отрицательная динамика результатов теста Векслера: суммарный балл снизился с $111,44 \pm 15,31$ балла перед операцией до $104,64 \pm 14,77$ балла через 3–5 дней после нее. Различия были статистически значимыми как в модели, учитывающей влияние сопутствующих факторов (параметров, по которым группы различались и которые потенциально могли повлиять на результаты исследования, – курение, наличие дислипидемии, прием антитромбоцитарных препаратов, уровень лактатдегидрогеназы, длительность наложения зажимов на магистральные сосуды, объем трансфузии препаратов крови), так и в модели без поправки на данные факторы. Через 3 мес в группе мемантина отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций по данным теста Векслера по сравнению с показателями до и через 3–5 дней после операции ($p=0,006$; модель без поправки на сопутствующие факторы). Авторы пришли к выводу, что назначение мемантина перед кардиохирургическими операциями является эффективным способом профилактики ПОКД и позволяет улучшить состояние когнитивных функций по сравнению с их исходным значением [45].

Основные принципы профилактики прогрессирования КН

Лечение пациентов с КН направлено в первую очередь на контроль сосудистых факторов риска, профилактику инсульта и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии и, следовательно, на улучшение когнитивных функций [2].

Профилактика инсульта основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении АГ и СД [2, 46]. Нормализация АД является одним из наиболее эффективных направлений предупреждения как первого,

так и повторного инсульта. Для вторичной профилактики инсульта у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или церебральный инфаркт, используется антитромботическая терапия, в большинстве случаев – статины и у части пациентов (при наличии значительного стеноза внутренней сонной артерии) – каротидная эндартерэктомия. При перенесенных некардиоэмболических ишемических нарушениях мозгового кровообращения назначают антитромботические средства (антиагреганты): ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел или комбинацию 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения. При кардиоэмболических нарушениях мозгового кровообращения применяют новые непрямые антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) или варфарин под контролем международного нормализованного отношения [2].

Существенное значение в лечении КН и деменции играют немедикаментозные мероприятия, в первую очередь психосоциальные и поведенческие стратегии, которые должны использоваться как можно раньше после установления диагноза. Характер лечения определяют исходя из реальных возможностей пациента, его семьи и близких [2]. Рекомендуются регулярная физическая активность в виде прогулок и лечебной гимнастики, интенсивность и длительность которых зависят от функционального состояния пациента, наличия сопутствующих заболеваний; во многих случаях может быть полезно плавание. В рацион питания рекомендуется включать большое количество фруктов и овощей, обладающих антиоксидантными свойствами [2].

Для сохранения и поддержания когнитивных функций у пациентов с деменцией большое значение имеют стимуляция умственной деятельности и когнитивный тренинг [2]. Когнитивный тренинг, проведенный подготовленными специалистами, как правило, хорошо воспринимается пациентом и членами его семьи, способствует существованию улучшению когнитивных функций, оказывает благоприятное психологическое воздействие без нежелательных последствий. Когнитивное стимулирование должно быть направлено на различные когнитивные функции, что более эффективно, чем тренировка одной функции, например памяти [47]. Возможно влияние на утраченные или сниженные функции пациента посредством менее нарушенных или сохраненных функций: запоминание слов с помощью зрительных образов при страдании слухоречевой памяти, работа с тонкой моторикой рук для улучшения процессов запоминания и речи и др. До начала когнитивного тренинга пациенту необходимо пройти детальное обследование у нейропсихолога, который выявит наиболее и наименее пораженные, а также сохраненные когнитивные функции. На основании нейропсихологического обследования будет составлена индивидуальная программа реабилитации [2].

Целесообразно сочетание когнитивного тренинга, физической активности и эмоционального подкрепления. В некоторых клиниках памяти занятия чередуются музыкальными паузами, цветовыми эффектами, ароматерапией. Указанные методы используются в первую очередь для уменьшения сенсорной депривации пожилых пациентов, так как снижение познавательных способностей прямо связано с количеством получаемых сенсорных ощущений (которые снижаются при ухудшении зрения и слуха, а также при дефиците общения). Влияние на органы чувств, учиты-

вая разные способы восприятия информации у разных людей (преимущественно зрительный, слуховой или тактильный способ), также может улучшить запоминание информации и память [2].

Установлено, что у больных, перенесших инсульт и имеющих КН, постепенное снижение АД существенно улучшает когнитивные функции [48].

При сосудистой деменции для коррекции когнитивных функций назначают ингибиторы ацетилхолинэстеразы, уменьшающие холинергический дефицит, и/или блокатор глутаматных рецепторов акатинол мемантин [2].

Несмотря на наличие разных групп антидементных препаратов, деменция остается одной из актуальных проблем здравоохранения и является тяжелым медицинским и социально-экономическим бременем. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 7,7 млн новых случаев деменции, т. е. каждые 4 с появляется один случай заболевания, и расходы на пациентов с деменцией составляют 604 млн долларов (1,0% совокупного мирового валового внутреннего продукта); в Европе этот показатель достигает 105,2 млн евро, или приблизительно 13% всех затрат на пациентов с заболеваниями ЦНС [49]. К 2050 г. прогнозируется многократное увеличение затрат на лечение деменции, что связано с постоянным ростом числа таких пациентов (предполагаемое удвоение каждые 20 лет) [49]. Деменция является одним из факторов, ассоциированных с повышенной смертностью [49, 50]: медиана выживаемости при БА составляет 7,1 года (95% ДИ 6,7–7,5 года), а при сосудистой деменции – 3,9 года (3,5–4,2 года). Наличие деменции увеличивает риск смерти от всех причин в 2,5 раза (ОР 2,63; 95% ДИ 2,17–3,20) [51]. Представленные данные еще раз подчеркивают актуальность проблемы деменции для мирового здравоохранения и необходимость поиска наиболее эффективных, рациональных и в то же время безопасных путей борьбы с ней.

Среди антидементных препаратов не ослабевает интерес именно к мемантину, хотя он давно применяется в клинической практике, имеет доказанную высокую эффективность и хорошую переносимость [3]. Одной из новейших работ, посвященных этому препарату, является Кокрейновский метаанализ, опубликованный в 2019 г. [52]. В нем изучались эффективность и безопасность акатинола мемантина при деменции, а также потенциальная польза его добавления в схему лечения у пациентов, уже принимающих ингибиторы ацетилхолинэстеразы. В метаанализ вошло 44 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования в параллельных группах, в которых участвовали в общей сложности почти 10 тыс. пациентов с деменцией. Большинство работ (29 исследований, n=7885) включало пациентов с БА. При БА средней и тяжелой степени (14 исследований, n=3700) назначение акатинола мемантина по сравнению с плацебо приводило к улучшению мышления, повседневной двигательной активности и снижению выраженности нарушений поведения и настроения. При этом мемантин продемонстрировал хорошую переносимость: не выявлено статистически значимых различий в количестве пациентов, прекративших лечение, между группами акатинола мемантина и плацебо (ОР 0,93; 95% ДИ 0,83–1,04). На фоне приема акатинола мемантина в меньшем числе случаев наблюдалось возбуждение как нежелательная побочная реакция – НПР (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66–0,99).

Эффективность акатинола мемантина при БА легкой и умеренной степени тяжести установлена в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [53–55]. В частности, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании E.R. Peskind и соавт. [53] при лечении мемантином по сравнению с плацебо отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций, общего состояния и уменьшение выраженности поведенческих симптомов деменции. Также зафиксирована хорошая переносимость мемантина – отсутствие статистически значимых различий в частоте прерывания лечения в связи с НПП между группами мемантина и плацебо. Частота многих побочных эффектов (падения, эпизоды психоэмоционального возбуждения, симптомы, подобные респираторной вирусной инфекции, головная боль, умышленное нанесение себе травм, спутанность сознания, головокружение, депрессия, повышение АД) также статистически значимо не различалась в группах. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [55] при БА легкой и умеренной степени тяжести в группе мемантина произошло статистически значимое улучшение анализируемых показателей по шкалам ADCS-ADL и CIBIC+ по сравнению с плацебо на 12-й и 18-й неделях. Мемантин продемонстрировал хороший профиль переносимости: количество НР статистически значимо не отличалось от такового в группе плацебо.

При сосудистой деменции легкой и средней степени тяжести в Кокрейновском метаанализе 2019 г. [52] (2 исследования, $n=750$) выявлено положительное влияние акатинола мемантина по сравнению с плацебо на когнитивные функции – различия в 2,15 балла по шкале ADAS-Cog (95% ДИ 1,05–3,25), а также на поведение и настроение – различия в 0,47 балла по нарушениям поведения по шкале NOS-GER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients – сестринская шкала наблюдения за гериатрическими пациентами; 95% ДИ 0,07–0,87). Особенно важно, что число пациентов, прервавших лечение, статистически значимо не различалось в группах акатинолола мемантина и плацебо (ОР 1,05; 95% ДИ 0,83–1,34), что указывает на высокую безопасность препарата.

В целом в этом метаанализе были получены результаты высокой силы доказательности, свидетельствующие об отсутствии различий в количестве больных, у которых имелось по крайней мере одно нежелательное явление, в группах акатинола мемантина и плацебо (ОР 1,03; 95% ДИ 1,00–1,06); ОР не изменялся в зависимости от тяжести и типа ведущей этиологии деменции.

В гериатрической медицине особое внимание уделяется безопасности фармакотерапии, поскольку у пациентов старших возрастных групп риск развития НР увеличен в несколько раз [56]. Как установлено, у пациентов старше 60 лет частота НР на фоне приема лекарственных средств возрастает в 2 раза по сравнению с лицами молодого возраста, а у 70-летних больных – в 7 раз [56]. Значительное повышение риска НПП на фоне приема лекарств у пожилых людей обусловлено в первую очередь изменениями функции органов и систем при естественном процессе старения организма, которые, в свою очередь, изменяют фармакодинамику и фармакокинетику лекарств [56]. Поэтому данные представленных выше исследований, указывающие на хороший профиль безопасности мемантина, сопоставимый с тако-

вым плацебо, приобретают особую важность и позволяют рекомендовать этот препарат как средство первого выбора при лечении гериатрических пациентов.

Особенности фармакотерапии у пациентов старших возрастных групп с мультиморбидной патологией

И сосудистая деменция, и деменция при БА намного чаще встречаются в пожилом и старческом возрасте [3–6]. Согласно отчету Международной ассоциации БА (Alzheimer's Disease International) за 2015 г. [57], распространенность деменции в целом прогрессивно увеличивается с возрастом. Так, в Западной Европе в возрастной группе 60–64 лет она встречается в 1,6% случаев, 65–69 лет – в 2,6%, 70–74 лет – в 4,3%, 75–79 лет – в 7,3%, 80–84 лет – в 12,4%, 85–89 лет – в 20,5%, 90 лет и старше – уже в 39,8%. И аналогичная тенденция наблюдается во всех регионах мира [56]. Сходным образом распространенность отдельных типов деменции повышается по мере старения. Так, по данным W.M. van der Flier и P. Scheltens [58], деменция при БА в возрасте 65–69 лет встречается у 0,6% пациентов, а в возрасте 90 лет и старше – у 22,2%. Для сосудистой деменции эти показатели в тех же возрастных категориях составляют соответственно 0,3 и 5,2% [58].

Существенно увеличивается с возрастом и мультиморбидность – сосуществование у одного пациента одновременно нескольких заболеваний. Отметим, что деменция очень часто сочетается с другой патологией, прежде всего сердечно-сосудистой, причем частота таких случаев нередко повышается с возрастом. В Канаде проведено ретроспективное популяционное исследование [59], объединившее 610 тыс. пациентов 65 лет и старше. Авторы установили, что в возрастных группах 65–74, 75–84 и 85 лет и старше у больных с деменцией ФП встречается соответственно в 11,9; 19,5 и 23,4% случаев; хроническая сердечная недостаточность – в 20,5; 28,1 и 37,3%; АГ – в 62,1; 65,3 и 65,0%; инфаркт миокарда – в 7,9; 8,0 и 7,2%; инсульт или транзиторная ишемическая атака – в 30,8; 33,8 и 33,6%.

Из-за высокой распространенности у больных с деменцией коморбидной сердечно-сосудистой патологии важно учитывать потенциальные побочные эффекты антидементных препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы. Препараты, влияющие на холинергическую систему, согласно данным литературы, могут вызывать обморочные состояния, брадикардию и желудочковую тахикардию типа «пируэт» («torsades de pointes») [60]. Применение ингибиторов холинэстеразы при деменции сопровождается увеличением в 1,5–2 раза риска возникновения брадикардии, чаще всего это осложнение наблюдается при применении донепезила [60].

В базе данных фармаконадзора Франции (French Pharmacovigilance Database) за 4 года зафиксировано всего 36 сообщений о сердечно-сосудистых НР, ассоциированных с приемом мемантина [61]. Имеются результаты прямых сравнительных исследований частоты сердечно-сосудистых НПП на фоне применения мемантина и ингибиторов холинэстеразы. В частности, в 2019 г. завершено сравнительное ретроспективное когортное исследование A. San-Juan-Rodriguez и соавт. [62], в которое вошли данные пациентов ($n=73\ 475$) из системы медицинского страхования США с 2006 по 2014 г. Средняя длительность наблюде-

ния составляла от 1,11 до 1,54 года, средний возраст больных — около 82 лет. Риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (острый инфаркт миокарда, брадикардия, потеря сознания, атриовентрикулярная блокада, удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия) был выше при использовании как ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ОР 1,07; 95% ДИ 1,02–1,12), так и комбинированной терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы с мемантином (ОР 1,07; 95% ДИ 1,01–1,12), чем при назначении только мемантина. Отмечен статистически значимо меньший риск возникновения брадикардии и синкопе в группе мемантина, чем в группах монотерапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы (соответственно ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,95 и ОР 0,92; 95% ДИ 0,86–0,97) и комбинированного лечения (соответственно ОР 0,89; 95% ДИ 0,82–0,97 и ОР 0,87; 95% ДИ 0,83–0,94).

Таким образом, лечение пациентов с КН в первую очередь должно способствовать контролю сосудистых факторов риска, профилактике инсульта и прогрессирования хро-

нической цереброваскулярной патологии и в результате — улучшению когнитивных функций. У ряда пожилых пациентов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний применяют кардиохирургические вмешательства, в этих случаях особое внимание следует уделять профилактике и коррекции ПОКД. Важнейшую роль в предупреждении прогрессирования КН и деменции играют немедикаментозные мероприятия, фармакотерапия проводится в основном антигипертензивными, антитромботическими препаратами, статинами. Для коррекции КН при деменции используют разные классы антидементных средств. Для пациентов старших возрастных групп характерна мультиморбидность. В структуре сопутствующих заболеваний у больных с КН и деменцией главное место занимает патология сердечно-сосудистой системы, и именно с ней связаны факторы риска развития деменции (как сосудистой, так и при БА). Этим пациентам необходимо назначать антидементные препараты с оптимальным профилем сердечно-сосудистой безопасности, такие как акатинол мемантин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической практике. Неврологический журнал. 2006;(Приложение 1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive disorders in neurological practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;(Suppl. 1 1):4-12. (In Russ.)].
2. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p.]
3. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB i dr. *Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementias. Guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
4. Purandare N. Prevention of dementia: Role of vascular risk factors and cerebral emboli. *Indian J Psychiatry*. 2009 Jan;51 Suppl 1:S39-43.
5. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):363-81.
6. Fisher TJ, Schwartz AC, Greenspan HN, Heinrich TW. Dementia: A complex disease with multiple etiologies and multiple treatments. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(2):171-81. doi: 10.1177/0091217416636579. Epub 2016 Mar 3.
7. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):70-6. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry*. 2017;9(4):70-6. (In Russ.)].
8. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130
9. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, et al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Gerontology*. 1998;44(2):95-105. doi: 10.1159/000021991
10. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Mar;56(3):501-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x. Epub 2008 Jan 4.
11. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. Нервные болезни. 2015;(1):16-22. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment in patients with essential hypertension. *Nervnye bolezni*. 2015;(1):16-22. (In Russ.)].
12. Gorelick PB. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2014 Oct;71(10):1211-3. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2014.
13. Остроумова ОД, Черняева МС, Головина ОВ. Фибрилляция предсердий как фактор риска развития когнитивных нарушений и деменции. Возможности антикоагулянтной терапии в их профилактике. Кардиология. 2018;58(9):76–88. [Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Golovina OV. Atrial fibrillation as Risk Factor for Development of Cognitive Function Impairment and Dementia. Potential of Anticoagulant Therapy in Their Prevention. *Kardiologiya*. 2018;58(9):76–88. (In Russ.)].
14. Kwok CS, Loke YK, Hale R, et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011 Mar 8;76(10):914-22. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38.
15. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338-46. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
16. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012 Nov;9(11):1761-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.07.026. Epub 2012 Aug 2.
17. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA / HRS / APHRS / SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016 Oct;18(10):1455-1490. Epub 2016 Jul 8.
18. Остроумова ОД, Ших ЕВ, Реброва ЕВ, Рязанова АЮ. Гиполипидемическая терапия статинами и когнитивные нарушения: польза или вред? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(4):529-36. [Ostroumova OD, Shikh EV, Rebrova EV, Ryzanova AYU. Statin Therapy and Cognitive Impairment: Benefit or Harm? *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii* 2018;14(4):529-36. (In Russ.)].
19. Freeman LR, Granholm AC. Vascular changes in rat hippocampus following a high saturated fat and cholesterol diet. *J Cereb Blood*

- Flow Metab.* 2012 Apr;32(4):643-53. doi: 10.1038/jcbfm.2011.168. Epub 2011 Nov 23.
20. Davidson TL, Monnot A, Neal AU, et al. The effects of a high-energy diet on hippocampal-dependent discrimination performance and blood-brain barrier integrity differ for diet-induced obese and diet-resistant rats. *Physiol Behav.* 2012 Aug 20;107(1):26-33. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.05.015. Epub 2012 May 23.
21. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology.* 1998;17(1):14-20. doi: 10.1159/000026149
22. Jarvik GP, Wijsman EM, Kukull WA, et al. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology.* 1995 Jun;45(6):1092-6.
23. Остроумова ОД, Суркова ЕВ, Ших ЕВ и др. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. Сахарный диабет. 2018;21(4):307-18. [Ostroumova OD, Surkova EV, Shikh EV, et al. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Sakharnyi diabet.* 2018;21(4):307-18 (In Russ.)].
24. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin Interv Aging.* 2014 Jun 28;9:1011-9. doi: 10.2147/CIA.S48926. eCollection 2014.
25. Sadanand S, Balachandar R, Bharath S. Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Feb;32(2):132-42. doi: 10.1002/dmrr.2664. Epub 2015 Jun 22.
26. Vincent C, Hall PA. Executive Function in Adults With Type 2 Diabetes: A Meta-Analytic Review. *Psychosom Med.* 2015 Jul-Aug;77(6):631-42. doi: 10.1097/PSY.000000000000103.
27. Mansur RB, Lee Y, Zhou AJ, et al. Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Ann Clin Psychiatry.* 2018 Feb;30(1):38-50.
28. Старчина ЮА, Парфенов ВА. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение. Русский медицинский журнал. 2008;16(12):1650-2. [Starchina YuA, Parfenov VA. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases: diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2008;16(12):1650-2. (In Russ.)].
29. Madhavan MV, Gersh BJ, Alexander KP, et al. Coronary Artery Disease in Patients \geq 80 Years of Age. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 8;71(18):2015-2040. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.068.
30. Алексеевич ГЮ, Родиков МВ, Можейко ЕЮ и др. Проблемы когнитивной дисфункции после аорто-коронарного шунтирования. Сибирское медицинское обозрение. 2015;(6):30-6. [Alexseevich GYu, Rodikov MV, Mozheiko EYu, et al. Problems of cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2015;(6):30-6. (In Russ.)].
31. Петрова ММ, Прокопенко СВ, Еремина ОВ, Каскаева ДС. Когнитивные нарушения у больных, подвергшихся операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Сибирское медицинское обозрение. 2015;(3):25-32. [Petrova MM, Prokopenko SV, Eremina OV, Kaskaeva DS. Cognitive impairments in patients undergoing coronary bypass surgery under artificial circulation. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2015;(3):25-32. (In Russ.)].
32. Bhamidipati D, Goldhammer JE, Sperling MR, et al. Cognitive Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017 Apr;31(2):707-718. doi: 10.1053/j.jvca.2016.09.028. Epub 2016 Sep 28.
33. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Send to Ann Thorac Surg.* 1996 May;61(5):1342-7.
34. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2001 Feb 8;344(6):395-402. doi: 10.1056/NEJM200102083440601
35. Vedin J, Nyman H, Ericsson A, et al. Cognitive function after on or off pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Aug;30(2):305-10. Epub 2006 Jul 7.
36. Lund C, Sundet K, Tennøe B, et al. Cerebral ischemic injury and cognitive impairment after off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005 Dec;80(6):2126-31. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2005.06.012
37. Kozora E, Kongs S, Collins JF, et al. Cognitive outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010 Oct;90(4):1134-41. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2010.05.076.
38. Joudi M, Fathi M, Harati H, et al. Evaluating the incidence of cognitive disorder following off-pump coronary artery bypasses surgery and its predisposing factors. *Anesth Pain Med.* 2014 Sep 15;4(4):e18545. doi: 10.5812/aapm.18545. eCollection 2014 Oct.
39. Yang J, Fan C, Pan L, et al. C-reactive protein plays a marginal role in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015 Feb;30(2):156-65. doi: 10.1002/gps.4236. Epub 2014 Dec 5.
40. Doganci S, Gunaydin S, Kocak OM, et al. Impact of the intensity of microemboli on neurocognitive outcome following cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2013 May;28(3):256-62. doi: 10.1177/0267659112470693. Epub 2013 Feb 4.
41. Barbut D, Lo YW, Gold JP, et al. Impact of embolization during coronary artery bypass grafting on outcome and length of stay. *Ann Thorac Surg.* 1997 Apr;63(4):998-1002. doi: 10.1016/S0003-4975(96)01254-4
42. Rodriguez RA, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ. Cerebral emboli detected by transcranial Doppler during cardiopulmonary bypass are not correlated with postoperative cognitive deficits. *Stroke.* 2010 Oct;41(10):2229-35. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.590513. Epub 2010 Aug 19.
43. Van Dijk D, Kalkman CJ. Why are cerebral microemboli not associated with cognitive decline? *Anesth Analg.* 2009 Oct;109(4):1006-8. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181b5af06.
44. Nathan HJ, Wells GA, Munson JL, Wozny D. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *Circulation.* 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I85-91.
45. Ghaffary S, Ghaeli P, Talasaz AH, et al. Effect of memantine on post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgeries: a randomized clinical trial. *Daru.* 2017 Nov 21;25(1):24. doi: 10.1186/s40199-017-0190-0.
46. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult'* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
47. Gates N, Valenzuela M. Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. *Curr Psychiatry Rep.* 2010 Feb;12(1):20-7. doi: 10.1007/s11920-009-0085-y.
48. Парфенов ВА, Старчина ЮА, Яхно НН. Эпросартан (теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений. Неврологический журнал. 2007;(1):46-51. [Parfenov VA, Starchina YuA, Yakhno NN. Eprosartan (Teveten) in the prevention of re-stroke and cognitive impairment. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2007;(1):46-51. (In Russ.)].
49. World Health Organization. Dementia: a public health priority. World Health Organization; 2013. 102 p. <http://www.who.int/iris/handle/10665/112502>
50. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2005 Mar 15;229-230:43-9. Epub 2004 Dec 23.
51. Dewey ME, Saz P. Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001 Aug;16(8):751-61.
52. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 20;3:CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.
53. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006 Aug;14(8):704-15.
54. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis.* 2008 Feb;13(1):97-107.
55. Schmidt R, Ropele S, Pendl B, et al.

Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1312-7. doi: 10.1136/jnnp.2007.141648. Epub 2008 Jun 27.

56. Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. 2-е издание. Санкт-Петербург: Профессия; 2018. 272 с. [Сучев ДА. *Polipragmaziya v klinicheskoi praktike: problema i resheniya* [Polypragmasy in clinical practice: problem and solution]. 2nd edition. Saint-Petersburg: Professiya; 2018. 272 p.]

57. Prince M, Wimo AG, Ali GC, et al. World Alzheimer Report 2015: the global impact of

dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015. 87 p.

58. Van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Dec;76 Suppl 5:v2-7. doi: 10.1136/jnnp.2005.082867

59. Tonelli M, Wiebe N, Straus S, et al; Alberta Kidney Disease Network. Multimorbidity, dementia and health care in older people: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2017 Aug 14;5(3):E623-E631. doi: 10.9778/cmajo.20170052.

60. Howes LG. Cardiovascular effects of drugs used to treat Alzheimer's disease. *Drug Saf*.

2014 Jun;37(6):391-5. doi: 10.1007/s40264-014-0161-z.

61. Gallini A, Sommet A, Montastruc JL; French Pharmacovigilance Network. Does memantine induce bradycardia? A study in the French Pharmacovigilance Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Sep;17(9):877-81. doi: 10.1002/pds.1620.

62. San-Juan-Rodriguez A, Zhang Y, He M, Hernandez I. Association of Antidementia Therapies With Time to Skilled Nursing Facility Admission and Cardiovascular Events Among Elderly Adults With Alzheimer Disease. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e190213. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0213.

Поступила 30.04.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Мерц Фарма». 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.