

Лечение когнитивных нарушений при артериальной гипертензии

Старчина Ю.А., Слепцова К.С.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Когнитивные нарушения (КН) входят в число наиболее ранних и часто встречающихся у пациентов с артериальной гипертензией неврологических нарушений. Артериальная гипертензия является ведущим модифицируемым фактором риска развития инсульта и церебральной микроангиопатии, лежащей в основе развития КН, не связанных с инсультом. Антигипертензивная терапия играет существенную роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования КН посредством контроля артериального давления. В обзоре обсуждается применение обратимого ингибитора NMDA-рецепторов мемантина (акатинола мемантина) при сосудистых КН.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; когнитивные нарушения; деменция; антигипертензивная терапия; инсульт; микроангиопатия; мемантин.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА, Слепцова КС. Лечение когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):90–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-90-95

Treatment of cognitive impairment in arterial hypertension

Starchina Yu.A., Sleptcova K.S.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Cognitive impairment (CI) is one of the earliest and most frequent neurological disorders in patients with arterial hypertension. Arterial hypertension is a leading modifiable risk factor for stroke and cerebral microangiopathy, which underlies the development of non-stroke associated CI. Antihypertensive therapy plays an essential role in preventing the development and slowing the progression of CI by controlling blood pressure. The review discusses the use of memantine — a reversible inhibitor of NMDA receptors (akatinol memantine) — in vascular CI.

Keywords: arterial hypertension; cognitive impairment; dementia; antihypertensive therapy; stroke; microangiopathy; memantine.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA, Sleptcova KS. Treatment of cognitive impairment in arterial hypertension. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):90–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-90-95

Артериальной гипертензией (АГ) страдают почти треть всего взрослого населения мира и почти две трети людей старше 65 лет [1]. АГ является ведущей модифицируемой причиной преждевременной смерти (среди людей моложе 70 лет) во всем мире [2]. АГ хорошо изучена как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [3], а в последние несколько десятилетий появились убедительные данные, свидетельствующие о том, что она играет существенную роль в развитии когнитивной дисфункции, увеличивая риск связанных с ней заболеваний — сосудистой деменции и болезни Альцгеймера (БА) [4]. Глобальная распространенность деменции достигла 47 млн человек, а к 2050 г. этот показатель увеличится почти в три раза и составит приблизительно 131 млн человек [5]. Повышение артериального давления (АД) всего на 10 мм рт. ст. увеличивает риск развития сосудистых когнитивных нарушений (КН) на 40%, особенно у пациентов более старшего возраста [6], что делает вопрос о профилактике осложнений АГ, включая КН, проблемой мирового значения.

КН у пациентов с АГ без инсульта в анамнезе

В большом числе исследований, проведенных на протяжении последних четырех десятилетий, продемонстрировано влияние повышения АД на риск развития КН у пожилых людей [7–15]. В нескольких крупных исследованиях было показано значение повышенного систолического АД (САД) [10, 11], диастолического АД (ДАД) [9, 12], повышенных САД и ДАД [8], а также связь между АГ [13] в среднем возрасте и развитием КН в более позднем возрасте, независимо от наличия в анамнезе инсульта и атеросклероза [10]. Исследование, включившее почти 6 тыс. пациентов с АГ, продемонстрировало небольшую, но статистически значимую отрицательную обратную связь между уровнем САД, ДАД и показателями когнитивных функций (КФ) независимо от уровня образования, наличия сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний и статуса курения [14]. Особенно выраженной эта ассоциация была у женщин в отношении управляющих функций.

Помимо уровня САД и ДАД, на риск развития КН могут влиять и суточные показатели колебания АД: пульсовое давление [10], отсутствие снижения АД ночью, монотонно высокое АД в течение 24 ч при суточном мониторинге [12], высокая вариабельность АД в течение суток [16], а также ортостатическая гипотензия, которая часто встречается у пациентов с АГ [17]. Целый ряд исследований продемонстрировали, что АГ в среднем возрасте увеличивает риск развития через два-три десятилетия [9, 14, 15] как умеренных КН [18, 19], так и деменции [20, 21] и способствует более быстрому прогрессированию когнитивной дисфункции [15, 20, 22]. Исследование CHARLS с участием почти 7 тыс. пациентов с АГ разного возраста [23] показало отрицательную ассоциацию между нелеченой и леченой, но неконтролируемой АГ и состоянием КФ у пациентов старше 60 лет, причем связь усиливалась с возрастом. Негативное влияние повышенного АД на КФ реализуется даже в диапазоне, который ранее считался «повышенным нормальным АД», или прегипертензией (САД <140 мм рт. ст.) [15, 24], увеличивая риск развития деменции на 40% [24]. Согласно новым рекомендациям, САД такого уровня уже рассматривается как АГ 1-й стадии [25]. Современное исследование 1115 пациентов в возрасте 85 лет и старше показало наличие U-образной кривой зависимости между АД и риском КН: показатели КФ были худшими среди участников с САД >165 мм рт. ст. или <125 мм рт. ст. по сравнению с лицами с САД от 126 до 139 мм рт. ст. [26]. Тем не менее результаты недавно опубликованного исследования SPRINT MIND [27] с участием почти 8,5 тыс. пациентов убедительно показали, что достижение целевого уровня САД ниже 120 мм рт. ст. безопасно и снижает риск развития умеренных КН на 19% по сравнению с целевым САД 140 мм рт. ст.

В нашем исследовании 60 пациентов в возрасте 55–70 лет с АГ без сопутствующих факторов риска (критериями исключения были перенесенный инсульт любого типа, сахарный диабет, фибрилляция предсердий) распространенность КН составила 73,7%, в основном в виде легких (46,7%) и умеренных (26,7%) КН. У пациентов с инсультом в анамнезе умеренные КН, напротив, встречались чаще легких (72,7 и 18,2% соответственно) [28]. Наличие и выраженность КН у пациентов с АГ не всегда соответствовали наличию жалоб когнитивного характера, примерно 15% пациентов с подтвержденными КН жалоб не предъявляли, что свидетельствует о необходимости объективной и регулярной оценки КФ у пациентов с АГ с помощью нейропсихологических тестов. При этом прослеживалась корреляция между выраженностью КН и уровнем САД, а также возрастом пациентов [28].

КН у пациентов с АГ, перенесших ишемический инсульт

Связь между АГ и деменцией после перенесенного инсульта хорошо изучена. Данные многочисленных исследований указывают на очевидное развитие КН после перенесенного инсульта. Деменция развивается примерно у 10–30% пациентов через 3 мес после инсульта [29, 30]. Метаанализ, включивший 7511 пациентов, показал, что у 10% пациентов деменция развилась до первого инсульта, у 10% — непосредственно после первого инсульта и более чем у 30% она была диагностирована после повторного инсульта [30]. Риск развития деменции увеличивался после перенесенного инсульта

та в 2–5 раз, что указывает на ведущую роль инсульта в этом сценарии [29–32]. Было показано, что распространенность КН после инсульта остается стабильно высокой. Проспективное наблюдение 4212 пациентов, перенесших инсульт, показало, что КН развивались у 22% через 3 мес, у 22% — через 5 лет и у 21% — через 14 лет [33], причем КН у некоторых пациентов выявлялись в течение первых 7 дней и оставались стабильными через 3 мес после инсульта.

В исследовании Nun Study [34] была показана взаимосвязь между инфарктом мозга и риском развития клинической деменции. При аутопсии пациенты с патоморфологическими признаками БА и одним или несколькими лакунарными инсультами в таламусе, базальных ганглиях или глубинных отделах белого вещества головного мозга имели в 20 раз более высокий риск развития клинической деменции по сравнению с пациентами с морфологическими признаками БА без инфарктов.

Морфологические основы когнитивной дисфункции при АГ

В основе развития КН при АГ лежит неспецифическая артериопатия, которая характеризуется гипертрофией, дисфункцией эндотелия, увеличением периваскулярных пространств [35, 36] и повышенной проницаемостью сосудистой стенки, что приводит к микрокровоизлияниям [37], подкорковым лакунарным инфарктам и диффузному поражению белого вещества — лейкоареозу [38, 39]. Эти изменения, наряду с крупными инфарктами, ассоциируются с когнитивной дисфункцией, сопровождающей цереброваскулярные заболевания, а также с БА [40, 41]. Количество и локализация микроинфарктов и микрокровоизлияний являются определяющими факторами развития КН [42], их корковое и подкорковое расположение обычно ассоциируется с развитием деменции [43, 44]. Церебральные микрокровоизлияния при АГ обычно локализуются в базальных ганглиях, таламусе, стволе головного мозга и мозжечке, в то время как их обнаружение в субкортикальных лобарных областях обычно связано с церебральной амилоидной ангиопатией [45]. Сосудистые изменения, лежащие в основе КН, включают эндотелиальную дисфункцию, при которой иммунные клетки проникают в центральную нервную систему и принимают участие в патогенезе таких исходов, как нарушение перфузии головного мозга, активация микроглии и, следовательно, нейрональная дисфункция, нейровоспаление и нейродегенеративный процесс [46, 47]. Диффузное снижение плотности белого вещества, или лейкоареоз, тоже связано с высоким САД и может приводить к нарушению КФ [48]. Считается, что поражение белого вещества развивается в результате сочетания демиелинизации, лакунарных инфарктов и потери аксонов и ассоциируется не только с ишемическим и геморрагическим инсультом, но и с риском развития деменции, особенно с дефицитом управляющих функций и скорости психомоторных процессов [49, 50]. АГ также коррелирует с увеличением количества β-амилоида, депонированного в головном мозге носителей аллеля ApoE4, поскольку пациенты с АГ и аллелем риска накапливали значительно больше β-амилоида, чем нормотензивные носители [51]. Применение антигипертензивных препаратов уменьшало отложение β-амилоида, что указывает на взаимодействие между геном ApoE и сосудистыми факторами риска. Тем не менее механизм, который связывает

АроЕ4 с АГ, до конца пока не изучен; считается, что негативное влияние повышенного АД на целостность гематоэнцефалического барьера может способствовать увеличению отложения β -амилоида при носительстве аллеля АроЕ4.

Лечение КН при АГ

Многочисленные исследования свидетельствуют, что антигипертензивной терапии принадлежит ведущая роль в профилактике развития КН [52] и сосудистой деменции [53] посредством контроля АД. Метаанализ продольных исследований показал, что антигипертензивная терапия снижает риск развития когнитивного снижения и сосудистой деменции, но не способствует регрессу уже развившейся когнитивной дисфункции [54]. Напротив, отсутствие антигипертензивной терапии у пациентов с АГ более чем в 4 раза увеличивает риск развития КН [12, 55]. Исследования PROGRESS [56] и Syst-Eur [53] продемонстрировали значительное снижение риска развития КН, связанных с инсультом. В настоящий момент антигипертензивная терапия в среднем возрасте рассматривается как наиболее эффективный метод профилактики КН в позднем возрасте у пациентов без инсульта в анамнезе [57]. Исследование Syst-Eur показало снижение частоты случаев деменции на 50% во время двухлетнего периода наблюдения у лиц старше 60 лет [53]. Как показал недавний метаанализ [58], сам факт антигипертензивной терапии оказывал благоприятное влияние на состояние КФ независимо от класса используемых антигипертензивных препаратов, снижая риск деменции на 9% в группе активного лечения. Тем не менее блокаторы рецепторов ангиотензина II превосходили плацебо в улучшении общего показателя КФ и были более эффективны, чем β -блокаторы, диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [58]. Исследования влияния различных антигипертензивных препаратов на КФ были в основном сосредоточены на эффекте блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и блокаторов кальциевых каналов. Эти исследования показали благоприятный эффект названных групп препаратов на КФ, который, по-видимому, более выражен, чем при приеме других антигипертензивных препаратов [59]. Мы изучали результаты применения антагониста рецепторов к ангиотензину II эпросартана (600 мг в сутки на протяжении 6 мес) у 30 пациентов с АГ (19 мужчин, 11 женщин) в возрасте от 53 до 80 лет (средний возраст — $66,5 \pm 7,3$ года), перенесших инсульт и имеющих умеренные КН ($n=26$) или легкую степень деменции ($n=4$). На фоне лечения у пациентов отмечалось статистически значимое снижение АД, у 26 из 30 больных достигнута нормализация АД. За весь период наблюдения только у одного больного развился повторный ишемический инсульт с полным регрессом возникших неврологических расстройств, у остальных больных сердечно-сосудистые заболевания не возникали. По результатам комплексного нейропсихологического обследования отмечено улучшение КФ как в целом по группе, так и у большинства больных (у 24 из 30), ни у одного пациента не наблюдалось прогрессирования степени тяжести КН [60].

В настоящий момент стратегия выбора лекарственной терапии КН определяется степенью их тяжести. При деменции различной этиологии рекомендован прием ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин), увеличивающих содержание ацетилхолина в головном мозге, а также мемантина (акатинол мемантин).

Акатинол мемантин (1-амино-3,5-диметил-адамантан) — обратимый потенциалзависимый антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA) -рецепторов, наиболее широко используется в лечении деменции различного генеза [61, 62]. Возбуждающее действие глутамата осуществляется посредством воздействия на ионотропные и метаботропные рецепторы с последующим открытием кальциевых каналов и поступлением ионов кальция и натрия внутрь клетки, что лежит в основе деполяризации мембраны и формирования электрического импульса [63–66]. Избыточная активация глутаматом, которая наблюдается при КН сосудистой и нейродегенеративной природы, вызывает накопление кальция внутри клетки и активирует механизмы программированной клеточной смерти (апоптоза) [64–66]. Таким образом, блокада NMDA-рецепторов может рассматриваться в качестве патогенетической терапии не только при БА, но и при других типах деменции [63, 67]. Эффективность акатинола мемантина была изучена в большом количестве экспериментальных моделей повреждения головного мозга: при инфаркте, кровоизлиянии, травматическом повреждении, хронической ишемии головного мозга; отмечены изменения в виде уменьшения нейронального повреждения, улучшения поведения и познавательных функций животных, что позволяет предполагать у препарата нейропротективные свойства [63–65]. Эффективность акатинола мемантина в лечении деменции умеренной и выраженной степени тяжести и его влияние на когнитивные и функциональные показатели были продемонстрированы в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [68–71]. J.M. Orgogozo и соавт. [72] провели III фазу многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования для определения эффективности и переносимости акатинола мемантина у 403 пациентов с легкой и умеренной сосудистой деменцией. Это исследование проводилось в 50 центрах во Франции, Бельгии и Швейцарии. Пациенты были рандомизированы для получения акатинола мемантина (20 мг в сутки после титрования дозы в течение 28 нед) или плацебо. Через 28 нед средние показатели по когнитивной подшкале Шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog) были значительно лучше в группе акатинола мемантина по сравнению с плацебо. В группе приема акатинола мемантина отмечалось увеличение среднего балла на 0,4 единицы, в то время как в группе плацебо средний балл снизился на 1,6. По результатам оценки по рейтинговой шкале общего клинического впечатления об изменении (Clinician's Interview Based Impression of Change Plus, CIBIC-Plus), существенной разницы в функциональном состоянии, определяемом как стабильное или улучшение, между группами не наблюдалось (60% в группе акатинола мемантина по сравнению с 52% в группе плацебо). Исследование показало, что у пациентов с сосудистой деменцией легкой и средней степени тяжести акатинол мемантин в дозе 20 мг/сут улучшал КФ по разным когнитивным шкалам, но существенно не влиял на глобальное функционирование. Не было выявлено никаких существенных побочных эффектов, и лечение акатинолом мемантином хорошо переносилось по сравнению с плацебо [72].

G.K. Wilcock и соавт. [73] изучали безопасность и эффективность акатинола мемантина при легкой и умеренной сосудистой деменции в 28-недельном двойном слепом параллельном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в 54 центрах Великобритании. В общей сложности 579 пациентов были рандомизированы на груп-

пы приема акатинола мемантина 20 мг (после титрования дозы) либо плацебо в течение 6 мес. У пациентов, получавших акатинол мемантин, наблюдалось значительное улучшение одной из первичных конечных точек — ADAS-Cog; изменение показателя ADAS-cog по сравнению с исходным уровнем составило -1,75 балла [73].

Результаты открытого мультицентрового сравнительного исследования, проведенного в России с участием 240 пациентов, показали эффективность акатинола мемантина при недементных КН [74]. В исследование включали пациентов в возрасте 55 лет и старше, предъявлявших жалобы на снижение КФ, у которых при выполнении нейропсихологического исследования выявлялись умеренные КН или легкая деменция (общий балл по Краткой шкале оценки психического статуса составил 22–28). В группе приема акатинола мемантина (n=148) отмечалось уменьшение выраженности КН (дизрегуляторных, мнестических и зрительно-пространственных), а также регресс эмоциональных нарушений.

Выраженные КН нередко сопровождаются психотической симптоматикой и нарушениями поведения (агрессивность, ажитация, бредовые расстройства, инверсия сна с беспокойным поведением ночью, блужданием, сборами вещей и т. п.), которые приводят к назначению нейролептиков. С. Ballard и соавт. [75] показали, что поведенческие и психические расстройства возникают на определенной стадии заболевания у подавляющего числа (свыше 80%) пациентов с деменцией. Короткие курсы нейролептиков для купирования психотических расстройств получают от 5 до 19% пациентов с деменцией, проходящих стационарное лечение [76, 77]. Между тем прием классических нейролептиков негативно сказывается на состоянии КФ пациентов с деменцией, и они обладают целым рядом неблагоприятных побочных эффектов, включая прямое кардиотоксическое

действие, серьезные нарушения ритма (удлинение интервала Q–T, тахикардия типа «пируэт»), АГ и ортостатическая гипотензия, а также увеличивают риск развития инсульта и транзиторной ишемической атаки [78, 79]. Их длительный прием увеличивает смертность пациентов с КН, что было подтверждено целым рядом рандомизированных клинических исследований и несколькими метаанализами [80–82]. Акатинол мемантин, помимо непосредственного влияния на КФ, уменьшает поведенческие нарушения, включая симптомы возбуждения и агрессивности [83], что позволяет в большинстве случаев избежать назначения нейролептиков.

Акатинол мемантин назначается в дозе 5 мг/сут однократно в течение 1-й недели, на 2-й неделе — по 10 мг/сут, на 3-й неделе — по 15 мг/сут и с 4-й недели — по 20 мг/сут. Прием, как правило, пожизненный. В большинстве случаев препарат хорошо переносится, наиболее часто встречающиеся побочные эффекты — головокружение, спутанность сознания, головная боль, запор, которые обычно преходящи и не требуют отмены препарата.

Заключение

КН являются наиболее частыми и ранними неврологическими нарушениями у пациентов с АГ, что важно для своевременной диагностики и профилактики развития более тяжелых форм неврологических осложнений при АГ. Коррекция АД с помощью антигипертензивной терапии с достижением оптимальных для конкретного пациента целевых значений является основным направлением в профилактике развития и прогрессирования КН у пациентов с АГ. Оптимальное лечение АГ позволяет достичь длительной стабилизации КФ. При выраженных КН (деменции) у пациентов с АГ наибольшей эффективностью обладает акатинол мемантин; обсуждается его использование и при недементных формах КН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
2. Muller DC, Murphy N, Johansson M, et al. Modifiable causes of premature death in middle-age in Western Europe: results from the EPIC cohort study. *BMC Med*. 2016 Jun 14;14:87. doi: 10.1186/s12916-016-0630-6
3. Kintscher U. The burden of hypertension. *EuroIntervention*. 2013 May;9 Suppl R:R12-5. doi: 10.4244/EIJV9SRA3
4. Akinyemi RO, Mukaetova-Ladinska EB, Attems J, et al. Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2013 Jul;10(6):642-53. doi: 10.2174/15672050113109990037
5. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: review. *JAMA*. 2019 Oct 22;322(16):1589-99. doi: 10.1001/jama.2019.4782
6. De Leeuw FE, van Gijn J. Vascular dementia. *Pract Neurol*. 2003;3:86-91.
7. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J Hypertens*. 1997;15:135-42.
8. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993 Sep 15;138(6):353-64. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116868
9. Elliott WJ. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Yearbook Cardiol*. 2010;2010:29-30.
10. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *JAMA*. 1995 Dec 20;274(23):1846-51.
11. Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive functions in healthy old people. *J Am Geriatr Soc*. 1993 Jul;41(7):753-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb07466.x
12. Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment; a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998 Mar;31(3):780-6. doi: 10.1161/01.hyp.31.3.780
13. Carmelli D, Swan GE, Reed T, et al. Midlife cardiovascular risk factors, ApoE, and cognitive decline in elderly male twins. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1580-5. doi: 10.1212/wnl.50.6.1580
14. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*. 2005 Dec;58(12):1308-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.03.016
15. Teles de Menezes S, Giatti L, Campos Brant L, et al. Hypertension, Prehypertension, and Hypertension Control. Association With Decline in Cognitive Performance in the ELISA-Brasil Cohort. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):672-81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16080. Epub 2020 Dec 14.
16. Sabayan B, Wijsman L, Foster-Dingley JC, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: A prospective cohort study. *Brit Med J*. 2013 Jul 29;347:f4600. doi: 10.1136/bmj.f4600
17. 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.
18. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1683-9. doi: 10.1212/wnl.56.12.1683

19. Reitz C, Tang MX, Manly J, et al. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007 Dec;64(12):1734-40. doi: 10.1001/archneur.64.12.1734
20. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014 Oct;71(10):1218-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646
21. Freitag MH, Peila R, Masaki K, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):33-7. doi: 10.1161/01.STR.0000196941.58869.2d. Epub 2005 Dec 8.
22. Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jan;61(1):67-73. doi: 10.1111/jgs.12067. Epub 2013 Jan 10.
23. Wei J, Yin X, Liu Q, Tan L. Association between hypertension and cognitive function: A cross-sectional study in people over 45 years old in China. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Nov;20(11):1575-83. doi: 10.1111/jch.13393. Epub 2018 Sep 26.
24. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the atherosclerosis risk in communities (aric) cohort. *JAMA Neurol*. 2017 Oct 1;74(10):1246-54. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1658
25. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066. Epub 2017 Nov 13.
26. Weidung B, Littbrand H, Nordström P, et al. The association between SBP and mortality risk differs with level of cognitive function in very old individuals. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):745-52. doi: 10.1097/HJH.0000000000000831
27. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 12;321(6):553-61. doi: 10.1001/jama.2018.21442
28. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;(4):19-23. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive disorders in patients with hypertension. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;(4):39-43 (In Russ.)].
29. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1992 Jun;42(6):1185-93. doi: 10.1212/wnl.42.6.1185
30. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol*. 2009 Nov;8(11):1006-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4. Epub 2009 Sep 24.
31. Principe M, Ferretti C, Casini AR, et al. Stroke, disability, and dementia: results of a population survey. *Stroke*. 1997 Mar;28(3):531-6. doi: 10.1161/01.str.28.3.531
32. Linden T, Skoog I, Fagerberg B, et al. Cognitive impairment and dementia 20 months after stroke. *Neuroepidemiology*. Jan-Apr 2004;23(1-2):45-52. doi: 10.1159/000073974
33. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of post-stroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke*. 2013 Jan;44(1):138-45. doi: 10.1161/STROKEHA.112.670844. Epub 2012 Nov 13.
34. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813-7.
35. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
36. Potter GM, Chappell FM, Morris Z, Wardlaw JM. Cerebral perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging: development of a qualitative rating scale and its observer reliability. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(3-4):224-31. doi: 10.1159/000375153. Epub 2015 Mar 19.
37. Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):165-71. doi: 10.1212/01.wnl.0000194266.55694.1e
38. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*. 1968 Dec 18;12(1):1-15. doi: 10.1007/BF00685305
39. Van Uden IW, Tuladhar AM, de Laat KF, et al. White matter integrity and depressive symptoms in cerebral small vessel disease: the RUN DMC study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 May;23(5):525-35. doi: 10.1016/j.jagp.2014.07.002. Epub 2014 Jul 19.
40. Iadecola C. Hypertension and dementia. *Hypertension*. 2014 Jul;64(1):3-5. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03040. Epub 2014 Apr 28.
41. Imaoka K, Kobayashi S, Fujihara S, et al. Leukoencephalopathy with cerebral amyloid angiopathy: a semiquantitative and morphometric study. *J Neurol*. 1999 Aug;246(8):661-6. doi: 10.1007/s004150050428
42. Meier IB, Gu Y, Guzman VA, et al. Lobar microbleeds are associated with a decline in executive functioning in older adults. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(5):377-83. doi: 10.1159/000368998. Epub 2014 Nov 25.
43. White L, Small BJ, Petrovitch H, et al. Recent clinical/pathologic research on the causes of dementia in late life: update from the Honolulu-Asia aging study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005 Dec;18(4):224-7. doi: 10.1177/0891988705281872
44. Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, et al. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. *Ann Neurol*. 2008 Aug;64(2):168-76. doi: 10.1002/ana.21413
45. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Microbleed Study Group: Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):165-74. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70013-4
46. Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging*. 2012 Aug;33(8):1800-6. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.04.008. Epub 2011 May 23.
47. Kaiser D, Weise G, Möller K, et al. Spontaneous white matter damage, cognitive decline and neuroinflammation in middle-aged hypertensive rats: an animal model of early-stage cerebral small vessel disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Dec 18;2:169. doi: 10.1186/s40478-014-0169-8
48. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*. 2013 Jun;61(6):1354-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430. Epub 2013 Mar 25.
49. Wiseman SJ, Doulal FN, Chappell FM, et al. Plasma biomarkers of inflammation, endothelial function and hemostasis in cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(3-4):157-64. doi: 10.1159/000438494. Epub 2015 Aug 8.
50. Schmidt H, Zeginig M, Wiltgen M, et al. CHARGE Consortium Neurology Working Group: Genetic variants of the NOTCH3 gene in the elderly and magnetic resonance imaging correlates of age-related cerebral small vessel disease. *Brain*. 2011 Nov;134(Pt 11):3384-97. doi: 10.1093/brain/awr252. Epub 2011 Oct 17.
51. Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, et al. Risk factors for β -amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects. *JAMA Neurol*. 2013 May;70(5):600-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1342
52. Farmer ME, Kittner SJ, Abbott RD, et al. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(5):475-80. doi: 10.1016/0895-4356(90)90136-d
53. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2046-52. doi: 10.1001/archinte.162.18.2046
54. Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract*. 2011 Dec;65(12):1295-305. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02810.x
55. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Group. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1948-52. doi: 10.1212/wnl.53.9.1948
56. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1069-75. doi: 10.1001/archinte.163.9.1069

57. Coca A, Monteagudo E, Domenech M, et al. Can the treatment of hypertension in the middle-aged prevent dementia in the elderly? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Jun;23(2):97-104. doi: 10.1007/s40292-016-0144-5. Epub 2016 Apr 13.
58. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53
59. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1025-1044. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313260
60. 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 recurrent stroke and cognitive impairment. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2007;(1):46-51 (In Russ.)].
61. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii: rukovodstvo dlya vrachey* [Dementia: a guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p. (In Russ.)].
62. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 319 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeymera* [Pharmacotherapy for Alzheimer's disease]. Moscow: Pulse; 2003. 319 p. (In Russ.)].
63. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, et al. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995 Aug 1;92(16):7162-6. doi: 10.1073/pnas.92.16.7162
64. Chan SL, Lu C, Mattson MP. Modification of cysteine proteases and AMPA receptor subunits by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal: Impact on neuronal apoptosis and necrosis. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1S):S17.
65. Mark LP, Prost RW, Ulmer JL, et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. Nov-Dec 2001;22(10):1813-24.
66. Kornhuber J, Wiltfang J. The role glutamate in dementia. *J Neural Transm Suppl*. 1998;53:277-87. doi: 10.1007/978-3-7091-6467-9-24
67. Farooq MU, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs*. 2017 Sep;31(9):759-76. doi: 10.1007/s40263-017-0459-3
68. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa013128
69. Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer's disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 May;14(5):428-37. doi: 10.1097/01.JGP.0000203151.17311.38
70. Frankiewicz T, Pilc A, Parsons CG. Differential effects of NMDA-receptor antagonists on long-term potentiation and hypoxic/hypoglycaemic excitotoxicity in hippocampal slices. *Neuropharmacology*. 2000 Feb 14;39(4):631-42. doi: 10.1016/s0028-3908(99)00168-9
71. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub5
72. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1834-9. doi: 10.1161/01.str.0000020094.08790.49
73. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A; MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297-305. doi: 10.1097/00004850-200211000-00005
74. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность акинтола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Российский неврологический журнал*. 2019;(3):37-44. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44
- [Yahno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitarian EA. The effectiveness of memantine administration in patients with non-dementia cognitive impairment. The results of a multicentre clinical follow-up study. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2019;(3):37-44. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44 (In Russ.)].
75. Ballard C, Bannister C, Graham C, et al. Associations of psychotic symptoms in dementia sufferers. *Brit J Psychiatry*. 1995 Oct;167(4):537-40. doi: 10.1192/bjp.167.4.537
76. Bouman WP, Pinner G. Use of atypical antipsychotic drugs in old age psychiatry. *Adv Psychiatr Treat*. 2002;8:49-58.
77. Briesacher BA, Limcangco MR, Simoni-Wastila L, et al. The Quality of Antipsychotic Drug Prescribing in Nursing Homes. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 13;165(11):1280-5. doi: 10.1001/archinte.165.11.1280
78. Buckley N, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf*. 2000 Sep;23(3):215-28. doi: 10.2165/00002018-200023030-00004
79. Burke AD, Tariot PN. Atypical antipsychotics in the elderly: a review of therapeutic trends and clinical outcomes. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Oct;10(15):2407-14. doi: 10.1517/14656560903200659
80. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1525-38. doi: 10.1056/NEJMoa061240
81. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 5;146(11):775-86. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00006
82. Gerhard T, Huybrechts K, Olsson M. Comparative mortality risks of antipsychotic medications in community-dwelling older adults. *Br J Psychiatry*. 2014 Jul;205(1):44-51. doi: 10.1192/bjp.bp.112.122499. Epub 2013 Aug 8.
83. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):341-8. doi: 10.4088/jcp.v69n0302

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.06.2021/16.07.2021/30.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by «Merz». The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>