

Особенности фармакотерапии сосудистых когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста

© А.Н. БОГОЛЕПОВА^{1, 2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Резюме

Проблема фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста в настоящее время является крайне актуальной в связи со старением населения и ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из серьезнейших проблем пожилого человека является развитие когнитивного снижения, обусловленного цереброваскулярной патологией. Однако у пожилых больных часто отмечается большое количество коморбидных заболеваний, что приводит к трудностям диагностики и ведения этих пациентов, а зачастую — к развитию полипрагмазии, которая может привести к ухудшению функционального статуса, когнитивным нарушениям, побочным реакциям и лекарственным взаимодействиям. Кроме того, у пожилых пациентов могут наблюдаться изменения фармакокинетики и фармакодинамики, обусловленные анатомо-физиологическими инволютивными процессами. В то же время препаратов, эффективность и переносимость которых оценивались именно у пациентов пожилого и старческого возраста, относительно немного. В рандомизированном клиническом исследовании последовательной парентеральной и пероральной терапии Мексидолом у пациентов с синдромом умеренно когнитивного расстройства сосудистого генеза было подтверждено положительное влияние указанной терапии на различные домены (когнитивный, эмоциональный, вегетативный, двигательный) хронического цереброваскулярного заболевания, что позволяет рекомендовать его для применения у больных пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, пожилой больной, фармакотерапия, этилметилгидроксиперидина сукцинат, Мексидол.

Информация об авторе:

Боголепова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Автор, ответственный за переписку: Боголепова А.Н. — e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Как цитировать:

Боголепова А.Н. Особенности фармакотерапии сосудистых когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(9):15–20. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312309115>

Features of pharmacotherapy of vascular cognitive impairment in the elderly

© А.Н. БОГОЛЕПОВА^{1, 2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Abstract

The problem of pharmacotherapy of elderly and senile people is currently extremely relevant due to the aging of the population and the increase in the prevalence of cardiovascular diseases. One of the most serious problems of the elderly is the development of cognitive decline due to cerebrovascular pathology. However, elderly patients often have a large number of comorbid diseases, which leads to difficulties in diagnosing and managing these patients, and often to the development of polypharmacy, which can lead to deterioration in functional status, cognitive impairment, adverse reactions and drug interactions. In addition, in elderly patients, there may be changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics due to anatomical and physiological involutive processes. At the same time, the number of drugs whose clinical efficacy and tolerability were evaluated specifically in elderly and senile patients is relatively small. In a randomized clinical trial of sequential parenteral and oral therapy with Mexidol in patients with mild vascular cognitive impairment syndrome, a positive effect of this therapy on various domains (cognitive, emotional, autonomic, motor) of chronic cerebrovascular disease was confirmed compared with placebo, which allows us to recommend it for use in elderly and senile patients.

Keywords: vascular cognitive impairment, elderly patient, pharmacotherapy, ethylmethylhydroxyperidine succinate, Mexidol.

Information about the author:

Bogolepova A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Corresponding author: Bogolepova A.N. — e-mail: annabogolepova@yandex.ru

To cite this article:

Bogolepova AN. Features of pharmacotherapy of vascular cognitive impairment in the elderly. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(9):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312309115>

Проблема фармакотерапии больных пожилого и старческого возраста в настоящее время является крайне актуальной. Связано это с тем, что население планеты стареет. Согласно отчету ООН за 2019 г., численность населения старше 60 лет растет быстрее, чем другие возрастные группы [1]. Средняя ожидаемая продолжительность жизни резко возросла за последние несколько десятилетий и, по прогнозам, продолжит увеличиваться. В 2019 г. глобальная ожидаемая продолжительность жизни достигла 72,6 года, что более чем на 8 лет больше по сравнению с 1990 г. Прогнозируется, что к 2050 г. продолжительность жизни достигнет 77,1 г. По состоянию на 2019 г. во всем мире насчитывалось около 1 млрд человек старше 60 лет. Ожидается, что это число вырастет до 2,1 млрд к 2050 г. и до 3,1 млрд к 2100 г. [2]. ООН прогнозирует, что к 2050 г. каждый 6-й человек будет старше 65 лет, а число людей старше 80 утроится.

Старение человека — сложный процесс, характеризующийся зависящим от времени снижением функциональных возможностей, что приводит к снижению качества жизни. Старение является преобладающим фактором риска для большинства хронических заболеваний человека, в том числе сердечно-сосудистых болезней, рака и нейродегенеративных заболеваний [3]. Одной из серьезнейших проблем пожилого человека является развитие когнитивного снижения. Сосудистая деменция — второй наиболее распространенный подтип деменции после болезни Альцгеймера, на ее долю приходится примерно 15–20% случаев деменции в Северной Америке и Европе [4] и около 30% — в Азии [5]. В широкомасштабном национальном поперечном исследовании (46 011 взрослых в возрасте 60 лет и старше) в Китае наличие цереброваскулярной патологии было одним из самых значимых факторов риска развития деменции (отношение шансов (ОШ)=5,44), даже по сравнению с пожилым возрастом (ОШ=2,69) [6].

Особую группу риска развития когнитивного снижения составляют больные, перенесшие инсульт [7]. Данные по частоте постинсультной деменции разнятся от 7% в популяционных исследованиях после первого инсульта у больных, ранее не страдавших деменцией, до более 40% в госпитальных исследованиях после повторного инсульта с включением предынсультной деменции [8]. Безусловно, прослеживается зависимость от тяжести и характера инсульта. Частота деменции колеблется от 5% через 1 год после транзиторной ишемической атаки до 34% через 1 год после тяжелого инсульта [9]. По сравнению с показателями заболеваемости в общей популяции это означает, что цереброваскулярные события связаны с увеличением риска деменции в 3,5–47 раз [9]. Заболеваемость сосудистой деменцией резко увеличивается с возрастом, способствуя росту эпидемии деменции у стареющего населения во всем мире.

Риск развития деменции после инсульта, хотя и наиболее высокий в подострой фазе, распространяется и на последующий период [10]. Постинсультная деменция с ранним началом — результат сложного взаимодействия между особенностями инсультного поражения и устойчивостью головного мозга, такой как когнитивный и церебральный

резерв. Одной из наиболее вероятных причин развития постинсультной деменции с поздним началом является наличие сопутствующей патологии, например болезни мелких церебральных сосудов. Именно ее наличие во многом определяет снижение когнитивных функций после инсульта, и в большей степени — развитие поздней постинсультной деменцией [11]. Хотя характеристики инсульта объясняют существенную часть вариабельности риска развития деменции [11], некоторые пациенты могут сохранять когнитивный статус даже при обширных инсультах, что, вероятно, зависит от уровня образования и преморбидной когнитивной функции, существовавшей ранее атрофии медиальной части височной доли, наследственной предрасположенности и сопутствующих заболеваний [12].

По данным морфологических исследований головного мозга в пожилом возрасте обычно обнаруживается множество патологий: от сосудистых изменений, таких как макроскопические инфаркты, микрокровоизлияния, микроинфаркты и амилоидная ангиопатия, до паренхиматозных амилоидных и тау-отложений, TDP-43, склероза гиппокампа и α -синуклеинопатии [13]. Это подразумевает многофакторную причину снижения когнитивных функций практически у любого пациента в популяции пожилого и старческого возраста с когнитивными нарушениями. Таким образом, у отдельного пациента очень сложно точно определить причину возникших нарушений. При этом вклад сосудистых изменений также неуклонно увеличивается с возрастом. Многочисленные исследования демонстрируют рост представленности сосудистой патологии. В общей популяции без деменции увеличивается распространенность кортикальных инфарктов (с 11% в 7-м десятилетии жизни до 35% после 80 лет), лакунарных инфарктов (с 5 до 20%), микрокровоизлияний (с 15 до 40%). Аналогичная ситуация наблюдается с признаками нейродегенеративного поражения (амилоидопатией, таупатией). По данным Р. Voyle и соавт. [13], на момент смерти у 78% лиц пожилого возраста присутствуют 2 патологии или более. И хотя наиболее частой находкой является альцгеймеровская патология (65%), она редко встречается изолированно (9%). Даже среди клинических случаев болезни Альцгеймера при патолого-анатомическом исследовании около 30% связаны с сосудистыми изменениями, такими как инфаркт, атеросклероз и амилоидная ангиопатия [13]. В то же время было показано, что доля положительных тестов на выявление амилоида при клинической болезни Альцгеймера снижается с возрастом, что позволяет предположить большую роль других факторов, включая сосудистые заболевания [14].

Субклинические поражения белого вещества головного мозга и микроинфаркты являются наиболее распространенными причинами сосудистых когнитивных расстройств. Распространенность поражения белого вещества достигает 50% у лиц в возрасте 45 лет и 95% — в возрасте 80 лет [15, 16]. Распространенность бессимптомных инфарктов головного мозга достигает 40% в зависимости от возраста и тяжести сосудистых факторов риска [17]. В исследованиях Rotterdam Study и Framingham Offspring Study бессимптомные ин-

фаркты удваивали риск развития деменции [17—19]. Проведенный анализ снижения когнитивных функций в пожилом возрасте и данных аутопсий умерших участников ($n=1164$) двух лонгитюдных клинико-патологических исследований Rush Memoory and Aging Project и Religious Orders Study показал высокую разнородность когнитивного старения, которое не может быть объяснено выявляемыми морфологическими изменениями [20]. Это еще раз подчеркивает сложность патогенеза развития когнитивных нарушений у пожилых.

Пожилые люди с большей вероятностью могут иметь сенсорный дефицит, физическую инвалидность, неполноценное питание, старческую астению и депрессию, которые необходимо учитывать при оценке когнитивных жалоб. Социальная изоляция и длительная госпитализация также связаны с нарушением когнитивных функций, возможно, как последствия, провоцирующие факторы, или и то, и другое [21]. Возрастная потеря слуха, или пресбикузия, почти универсальна среди пожилых людей, сама по себе является независимым фактором риска возникновения деменции [22]. Потеря слуха приводит к серьезным трудностям в общении и взаимодействии с другими людьми и может создавать впечатление наличия у человека когнитивного снижения. Например, в ситуации, в которой человек слышит только $1/2$ произнесенных слов, его «воспоминание» этих произнесенных слов составит в лучшем случае 50%. Любые проблемы с памятью усугубят эту кажущуюся «забывчивость», которая на самом деле связана с нарушением функции слуха. Точно так же, хотя некоторая степень возрастной потери остроты зрения (пресбиопия) почти универсальна для пожилых людей, есть свидетельства того, что пожилые люди страдают от большей степени потери зрения. Примерно $1/2$ лиц старше 80 лет сообщают о ежедневных проблемах с равновесием [23]. Эти сенсорные нарушения в сочетании с вышеупомянутым снижением остроты зрения в совокупности можно рассматривать как синдром «пресби-атаксия», следствием которого являются постуральная неустойчивость, замедление походки и повышенный риск падений [24, 25]. Распространенность старческой астении составляет 7% среди пожилого населения в целом, но возрастает как минимум до 25% у лиц старше 85 лет и до 65% — старше 90 лет [26, 27]. Она является также возможной причиной когнитивных нарушений [28, 29].

Отличительная особенность пожилого человека — наличие нескольких сопутствующих заболеваний. Коморбидность имеет место у преобладающего большинства пожилых пациентов. По данным зарубежных исследований, у 70—75% лиц пожилого и старческого возраста имеется до 4 нозологий [30]. Данные об увеличении распространенности неинфекционных заболеваний с возрастом показывают, что если в возрасте от 65 до 84 лет как минимум 2 хроническими заболеваниями страдают 64,9% взрослых, то среди лиц старше 85 лет этот показатель увеличивается до 80% [31]. По данным российских исследований, эти цифры еще выше — от 5 до 8 сопутствующих заболеваний [32]. Наличие такой высокой коморбидности приводит к трудностям диагностики и ведения этих пациентов, а зачастую — к развитию полипрагмазии.

В настоящее время не существует общепринятого определения полипрагмазии, хотя обычно под ней понимают использование ≥ 5 видов лекарств. По данным литературы, доля пожилых пациентов, принимающих 6 лекарств или более, составляет от 30 до 70% [33, 34]. В домах

престарелых в США 34,8% пациентов старше 85 лет принимают не менее 9 препаратов [35]. Канадское исследование показало, что 15,5% лиц в домах престарелых принимали как минимум 9 лекарств [36]. В Китае среди пациентов в возрасте 80—104 лет 70% принимали не менее 6 препаратов [37]. Среднее количество лекарственных средств, ежедневно принимаемых пациентами в возрасте от 60 лет и старше в России, варьирует от 5,5 до 6,7 среди физически активных лиц и от 5,3 до 8,2 среди неактивных [38].

Несмотря на то что препараты назначаются для лечения конкретных и сопутствующих заболеваний, полипрагмазия связана с пагубными последствиями для пациента и бременем для общества. Полипрагмазия ассоциирована с увеличением медицинских расходов на 30% [39]. У пожилых людей полипрагмазия связана со снижением функционального статуса, когнитивными нарушениями, падениями, недержанием мочи и нарушением нутритивного статуса [40]. Кроме того, прием нескольких препаратов увеличивает риск побочных реакций и лекарственных взаимодействий. Около 40% госпитализированных пожилых испытывают побочные реакции применения лекарственных препаратов [41]. Пожилые, принимающие 5—9 препаратов, имеют 50% вероятность лекарственного взаимодействия, а в случае приема ≥ 20 препаратов — 100% [42]. В совокупности с другими возрастными изменениями (когнитивные нарушения, повышение риска ортостатической гипотонии, повышение риска падений, потребность в приеме большого количества лекарственных средств вследствие полиморбидности и др.) у пожилых пациентов значительно выше риск возникновения нежелательных реакций, связанных с передозировкой, межлекарственными взаимодействиями, неправильным приемом лекарств [43]. Несоблюдение режима лечения является одним из важных негативных последствий полипрагмазии, частота которого составляет 43—100% у пожилых пациентов [44]. Несоблюдение режима лечения может иметь тяжелые последствия для жизни пациентов. Недостаточная эффективность терапии, приводящая к госпитализации, дополнительным медикаментозным назначениям, медицинским/хирургическим процедурам и увеличению затрат на здоровье (как для пациента, так и для общества), является важным следствием несоблюдения режима лечения.

Основными причинами полипрагмазии у пожилых являются одновременное ведение одного пациента врачами разных специальностей, многокомпонентные схемы фармакотерапии ввиду низкой эффективности режимов монотерапии, некорректные руководства по лечению различных заболеваний, а также ряд социально-экономических факторов (самолечение, «агрессивный» маркетинг лекарственных средств в средствах массовой информации). У коморбидного пациента пожилого или старческого возраста нежелательные побочные реакции могут быть ошибочно расценены врачом как новое заболевание, требующее дополнительной фармакологической коррекции. Создается так называемый фармакологический каскад [45]. Также остаются недооцененными изменения фармакокинетики и фармакодинамики, обусловленные анатомо-физиологическими инволютивными процессами [38].

Несмотря на пристальное внимание, которое уделяется проблемам ведения больных пожилого и старческого возраста, информация об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики в пожилом возрасте весьма ограничена. Данные исследования проводились в отношении очень

ограниченного количества препаратов. В проводимых клинических исследованиях часто присутствуют возрастные ограничения. Многие клинические исследования среди пожилых включают пациентов моложе тех, у кого имеется рассматриваемое заболевание. Исследование «Повышение участия пожилых людей в клинических испытаниях» (PREDICT), проанализировав имеющиеся данные по лечению сердечной недостаточности, выявило исключение пациентов по верхнему возрастному пределу в 25,5% случаев [46]. В связи с этим изучение клинической эффективности какого-либо препарата у лиц пожилого и старческого возраста представляет несомненный интерес.

Учитывая многофакторность развития и сложности терапии когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста, важная роль отводится немедикаментозным способам воздействия. Одним из серьезных направлений может быть комплекс мероприятий, направленных на создание когнитивного резерва. Именно уровнем когнитивного резерва сегодня объясняют несоответствие между количеством морфологических изменений, присутствующих в мозге, и степенью когнитивных или функциональных нарушений [47]. Когнитивный резерв — это активная модель, позволяющая динамическим когнитивным и лежащим в их основе функциональным процессам мозга справляться с возникающими повреждениями. Когнитивный резерв не является фиксированным или неизменным. Соответствующие воздействия, наблюдающиеся в течение жизни, включают общие когнитивные способности в раннем возрасте, образование, профессию, физические упражнения, досуг, социальную активность. Это отличает когнитивный резерв от церебрального резерва, который относится к структурным характеристикам мозга в данный момент времени (количество нейронов, синапсов и т.д.). Церебральный резерв подразумевает, что индивидуальные различия в структурных характеристиках мозга позволяют некоторым людям лучше справляться со старением и патологией мозга, отсрочивая появление когнитивных изменений [48]. Когнитивный дефицит будет возникать только после достижения определенного фиксированного порога, а у людей с более высоким церебральным резервом просто будет «больше, что можно потерять», прежде чем возникнут когнитивные нарушения. Поэтому церебральный резерв можно считать более пассивной формой резерва, поскольку он не вызывает активной адаптации когнитивных процессов к повреждению по сравнению с когнитивным резервом. Когнитивный резерв, с одной стороны, связан с более высоким уровнем когнитивных функций до начала их снижения, а также с задержкой начала снижения когнитивных функций, ассоциированным с заболеванием. Однако, поскольку считается, что лица с высоким уровнем когнитивного резерва способны компенсировать большее количество морфологических изменений, в дальнейшем у них может наблюдаться более высокая скорость снижения когнитивных функций [49].

Среди основных рекомендаций по предотвращению снижения когнитивных функций и содействию здоровому когнитивному старению важнейшими считаются регулярная физическая активность и коррекция сердечно-сосудистых факторов риска. Среди других мер, способствующих сохранению когнитивных функций, рассматриваются здоровое питание, отказ от курения, борьба с метаболическим синдромом, регулярная социальная активность, ограничение употребления алкоголя, управление стрессом, до-

статочный сон, отказ от антихолинергических препаратов, устранение сенсорного дефицита и защита мозга от физических и токсических повреждений [2].

Применение медикаментозной терапии, имеющей нейротропное действие, также очень важно для больных с сосудистыми когнитивными нарушениями. Поскольку развитие оксидантного стресса является одним из ведущих механизмов повреждения головного мозга при цереброваскулярной патологии, применение антиоксидантов патогенетически обосновано [50]. Антиоксидантом с убедительно доказанной эффективностью является Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Мексидол сочетает в себе несколько механизмов, обладая, наряду с антиоксидантным эффектом, антигипоксическим и нейромедиаторным действием. За счет подавления глутаматной эксайтотоксичности у препарата отмечается нейротропный эффект. Прямое воздействие на дыхательную цепь и возможность ее функционирования в условиях гипоксии/ишемии способствует активации энергообмена в нейроне, что также обеспечивает защитное действие от повреждающих факторов. При наличии у пациента цереброваскулярной патологии важными являются сосудистые и антиагрегантные эффекты Мексидола. Его сосудистая активность включает снижение выраженности эндотелиальной дисфункции и нормализацию реологических свойств крови за счет увеличения соотношения простациклин/тромбоксан А₂, торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [51].

Эффективность Мексидола в лечении сосудистых когнитивных расстройств была продемонстрирована в многочисленных исследованиях. Несомненными достоинствами препарата являются его эффективность и безопасность у лиц пожилого и старческого возраста. Это было показано в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании МЕМО, целью которого была оценка эффективности последовательной терапии препаратами Мексидол в растворе и Мексидол ФОРТЕ 250 в таблетках у пациентов разных возрастных групп с хронической ишемией мозга [52]. В исследование были включены 318 пациентов в возрасте от 40 до 90 лет. Оценка выраженности сосудистых когнитивных нарушений выявила статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо по шкале MoCA: динамика в основной группе составила $4,22 \pm 2,59$ балла, в группе плацебо — $2,17 \pm 2,20$ балла. При этом достоверное улучшение отмечалось достаточно быстро, начиная с 14-го дня терапии. Наряду с когнитивными функциями, достоверная положительная динамика отмечалась со стороны астении, тревоги, вегетативных и двигательных симптомов. Особый интерес представляет то, что в исследование были включены пациенты пожилого и старческого возраста. Динамика когнитивных нарушений по шкале MoCA в подгруппе пациентов в возрасте 76—90 лет составила 7 баллов (медиана), что не только было сопоставимо, а даже превосходило разницу, полученную в других возрастных группах (40—60 лет — медиана 4 балла, 61—75 лет — медиана 4 балла) [53]. У пациентов в возрасте 76—90 лет было отмечено преимущество Мексидола над плацебо (либо тенденция к преимуществу) для теста замены цифровых символов, шкал тревоги Бека и двигательной активности Тинетти, что свидетельствовало о мультимодальном действии препарата. Также в исследовании был продемонстрирован сравнимый с плацебо профиль безопасности.

Таким образом, в рандомизированном клиническом исследовании эффективности и безопасности последовательной терапии Мексидолом (по 500 мг (10 мл) в/в капельно или медленно струйно 1 раз в сутки в течение 14 дней, с последующим применением Мексидола ФОРТЕ 250 в дозировке 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней) у пациентов с синдромом умеренного когнитивного расстройства сосудистого генеза было подтверждено положительное влияние указанной терапии на различные домены (когнитивный, эмоциональный, вегетативный, двигательный) хронического цереброваскулярного заболевания по сравнению с плацебо. Именно результаты исследования МЕМО послужили основанием для включения Мексидола в новый проект

клинических рекомендаций «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста».

В заключение следует сказать, что проблема фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста в настоящее время является крайне актуальной. Необходимо проведение тщательной оценки эффективности и безопасности терапии. Одним из препаратов, который может быть рекомендован для применения у больных пожилого и старческого возраста с сосудистыми когнитивными нарушениями, является Мексидол.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division () World Population Prospects 2019: Highlights, United Nations, New York. 2019. Link is available 20.04.23. https://population.un.org/wpp/publications/files/wpp2019_highlights.pdf
- Krivaneck TJ, Gale SA, McFeeley BM, et al. Promoting Successful Cognitive Aging: A Ten-Year Update. *J Alzheimers Dis.* 2021;81(3):871-920. <https://doi.org/10.3233/JAD-201462>
- Cai Y, Song W, Li J, et al. The landscape of aging. *Sci China Life Sci.* 2022;65(12):2354-2454. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2161-3>
- Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int.* 2014;2014:908915. <https://doi.org/10.1155/2014/908915>
- Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;381:2016-2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60221-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60221-4)
- Jia L, Du Y, Chu L, et al; COAST Group. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health.* 2020;5(12):661-671. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30185-7)
- Kuźma E, Lourida I, Moore SF, et al. Stroke and dementia risk: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1416-1426. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3061>
- Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8:1006-1018. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70236-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70236-4)
- Pendlebury ST, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based oxford vascular study. *Lancet Neurol.* 2019;18:248-258. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30442-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30442-3)
- Portegies ML, Wolters FJ, Hofman A, et al. Prestroke vascular pathology and the risk of recurrent stroke and poststroke dementia. *Stroke.* 2016;47:2119-2122. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014094>
- Mok VC, Lam BY, Wong A, et al. Early-onset and delayed-onset poststroke dementia — revisiting the mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:148-159. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.16>
- Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of Vascular Dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(8):1542-1549. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.311908>
- Boyle PA, Yu L, Wilson RS, et al. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol.* 2018;83:74-83. <https://doi.org/10.1002/ana.25123>
- Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al; Amyloid PET Study Group. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA.* 2015;313:1939-1949. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4669>
- Wen W, Sachdev PS, Li JJ, et al. White matter hyperintensities in the forties: their prevalence and topography in an epidemiological sample aged 44–48. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(4):1155-1167. <https://doi.org/10.1002/hbm.20586>
- de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(1):9-14. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.1.9>
- Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6(7):611-619. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70170-9)
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003;348(13):1215-1222. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022066>
- DeBette S, Beiser A, DeCarli C, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke.* 2010;41(4):600-606. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.570044>
- Boyle PA, Wang T, Yu L, et al. To what degree is late life cognitive decline driven by age-related neuropathologies? *Brain.* 2021;144(7):2166-2175. <https://doi.org/10.1093/brain/awab092>
- Borders C, Sajjadi SA. Diagnosis and Management of Cognitive Concerns in the Oldest-Old. *Curr Treat Options Neurol.* 2021;23(3):10. <https://doi.org/10.1007/s11940-021-00665-5>
- Michalowsky B, Hoffmann W, Kostev K. Association between hearing and vision impairment and risk of dementia: results of a case-control study based on secondary data. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:363. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00363>
- Tuunainen E, Poe D, Jäntti P, et al. Presbyequilibrium in the oldest old, a combination of vestibular, oculomotor and postural deficits. *Aging Clin Exp Res.* 2011;23:364-371. <https://doi.org/10.1007/bf03337761>
- Jeng Y, Young Y. Evolution of vestibular disorders in older adults: from young-old to middle-old to oldest-old. *Geriatr Gerontol Int.* 2020;20:42-46. <https://doi.org/10.1111/ggi.13813>
- Lipsitz LA, Manor B, Habtemariam D, et al. The pace and prognosis of peripheral sensory loss in advanced age: association with gait speed and falls. *BMC Geriatr.* 2018;18:274. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0970-5>
- Hao Q, Dong B, Yang M, et al. Frailty and cognitive impairment in predicting mortality among oldest-old people. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:295. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00295>
- Lee DR, Kwas CH, Gibbs L, Corrada MM. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in individuals aged 90 and older: the 90+ study. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:2257-2262. <https://doi.org/10.1111/jgs.14317>
- Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, et al. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:248-255. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02671.x>

29. Jacobs JM, Cohen A, Ein-Mor E, et al. Frailty, cognitive impairment and mortality among the oldest old. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:678-682. <https://doi.org/10.1007/s12603-011-0096-3>
30. Held FP, Blyth F, Gnjidic D, et al. Association Rules Analysis of Comorbidity and Multimorbidity: The Concord Health and Aging in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(5):625-631. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv181>
31. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
32. Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. и др. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):94-100. Ushkalova EA, Tkacheva ON, Runikhina NK, et al. Features of pharmacotherapy in elderly patients. Introduction to the problem. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016;12(1):94-100. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100>
33. Lai X, Zhu H, Huo X, Li Z. Polypharmacy in the oldest old (≥ 80 years of age) patients in China: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2018;18:64. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0754-y>
34. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Polypharmacy in a Belgian cohort of community-dwelling oldest old (80+) *Acta Clin Belg*. 2016;71:158-166. <https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1148298>
35. Dwyer LL, Han B, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. Polypharmacy in nursing home residents in the United States: results of the 2004 National Nursing Home Survey. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8:63-72. <https://doi.org/10.1016/j.amjpharm.2010.01.001>
36. Bronskill SE, Gill SS, Paterson JM, et al. Exploring variation in rates of polypharmacy across long term care homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(3):309.e15-21. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.07.001>
37. Wang R, Chen L, Fan L, et al. Incidence and effects of polypharmacy on clinical outcome among patients aged 80+: a five-year follow-up study. *PLoS One*. 2015;10:e0142123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142123>
38. Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Сафроненко В.А. и др. Особенности фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):6-15. Safronenko AV, Gantsgorn EV, Safronenko VA, et al. Peculiarities of pharmacotherapy of patients of elderly and senile age. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):6-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-4-6-15>
39. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8:146-160. <https://doi.org/10.1016/j.amjpharm.2010.03.005>
40. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:57-65. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>
41. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:901-910. <https://doi.org/10.1002/pds.1984>
42. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med*. 2001;38:666-671. <https://doi.org/10.1067/mem.2001.119456>
43. *Методическое руководство «Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста»* МЗ РФ 2018 ID: MP103. *Methodological guide «Pharmacotherapy in the elderly and senile age» of the Ministry of Health of the Russian Federation 2018 ID: MP103.* (In Russ.).
44. Lee VW, Pang KK, Hui KC, et al. Medication adherence: is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13:978-985. <https://doi.org/10.1111/ggi.12042>
45. *Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста*. Методические рекомендации. Под ред. Ткачева О.Н. М.: Прометей, 2019. *General principles of pharmacotherapy in elderly and senile patients*. Guidelines. Ed. Tkacheva O.N. M.: Prometheus; 2019. (In Russ.).
46. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med*. 2011;171(6):550-556. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.31>
47. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartres-Faz D, et al. Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. 2020;16(9):1305-1311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>
48. Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P. Resistance vs resilience to Alzheimer disease: clarifying terminology for preclinical studies. *Neurology*. 2018;90(15):695-703. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005303>
49. Pettigrew C, Soldan A. Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(1):1-10. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0917-z>
50. Боголепова А.Н. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):133-139. Bogolepova AN. The role of oxidative stress in the development of vascular cognitive disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8):133-139. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021020081133>
51. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):39-45. Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>
52. Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117> Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
53. Захаров В.В., Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А., Федин А.И. Эффективность Мексидола у пациентов разных возрастных групп с хронической ишемией головного мозга и когнитивными нарушениями (результаты субанализа международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11 вып 2):73-80. Zakharov VV, Tkacheva ON, Mkhitarian EA, Fedin AI. Efficacy of Mexidol in patients with chronic brain ischemia and cognitive impairment of different age groups (results of sub-analysis of the international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sequential therapy in patients with chronic brain ischemia MEMO). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(11 вып 2):73-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211273>

Поступила 01.06.2023

Received 01.06.2023

Принята к печати 18.07.2023

Accepted 18.07.2023