

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831:616.12-008.331.1

Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: вопросы взаимосвязи и подходы к терапии

А. Л. Верткин¹, Г. Ю. Кнорринг¹, М. И. Оттинова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Иркутская медико-санитарная часть № 2», Иркутск, Россия

Контактная информация:

Кнорринг Герман Юрьевич,
ФГБОУ ВО «МГМСУ
им. А. И. Евдокимова»
Минздрава России,
ул. Делегатская, д. 20, стр. 1,
Москва, Россия, 127473.
E-mail: knorring@mail.ru

Статья поступила в редакцию
25.07.22 и принята к печати 15.08.22.

Резюме

Артериальную гипертензию (АГ) в настоящее время рассматривают как серьезный фактор риска развития как инсульта, так и когнитивных нарушений. Многогранность и схожесть патогенетических механизмов АГ и хронической ишемии мозга (ХИМ) заставляют учитывать их при выборе подходов к профилактике и лечению. Выраженность патологических изменений центральной нервной системы (ЦНС) зависит от степени АГ и сопутствующей неврологической патологии. При выборе конкретных препаратов следует учитывать действие лечения на механизмы развития как сосудистых нарушений, так и когнитивных дисфункций, с учетом коморбидности и полипрагмазии. Перспективным представляется применение средств с полимодальными плейотропными эффектами, как на уровне метаболических нарушений, так и на уровне сосудистого русла. Проведенный анализ применения этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол) позволяет рекомендовать его использование при АГ, сопровождающейся ХИМ и когнитивными нарушениями. Показана возможность комбинированной терапии этилметилгидроксипиридина малатом с антигипертензивными, антиишемическими препаратами, антикоагулянтами и статинами, подтверждены высокий уровень безопасности и низкий риск развития нежелательных явлений, что существенно расширяет возможности терапевтических воздействий при широком спектре сосудистых и коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, гипертоническая энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, цереброваскулярные заболевания, нейропротекция, этилметилгидроксипиридина малат

Для цитирования: Верткин А. Л., Кнорринг Г. Ю., Оттинова М. И. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: вопросы взаимосвязи и подходы к терапии. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):455–463. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-455-463

Hypertension and cognitive impairment: relationship and management approaches

A. L. Vertkin¹, G. Ju. Knorring¹, M. I. Ottinova²

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² Day hospital of the Irkutsk Medical Unit No. 2, Irkutsk, Russia

Corresponding author:

German Ju. Knorring,
Yevdokimov Moscow State University
of Medicine and Dentistry,
20/1 Delegatskaya street, Moscow,
127473 Russia.
E-mail: knorring@mail.ru

Received 25 July 2022;
accepted 15 August 2022.

Abstract

Hypertension (HTN) is currently regarded as the most prevalent risk factor, which can lead to both stroke and cognitive impairment. The versatility and similarity of HTN and chronic cerebral ischemia (CCI) pathogenetic mechanisms should be considered in prevention and treatment strategies. The severity of pathological changes in central nervous system (CNS) depends on the degree of HTN and concomitant neurological pathologies. The drug effects on both vascular and cognitive dysfunctions as well as comorbidities and polypharmacy should be considered. The use of agents with polymodal pleiotropic effects both at metabolic and circulation levels appears feasible and rewarding ethylmethylhydroxypyridine malate can be recommended in HTN co-existent with CCI and cognitive disorders. The combination therapy of ethylmethylhydroxypyridine malate with antihypertensive, anti-ischemic drugs, anticoagulants and statins has been proven to be safe, shows low risk of adverse events and can be implemented in a wide range of vascular and comorbid diseases.

Key words: hypertension, cognitive impairment, hypertensive encephalopathy, chronic cerebral ischemia, cerebrovascular diseases, neuroprotection, ethylmethylhydroxypyridine malate

For citation: Vertkin AL, Knorring GJu, Ottinova MI. Hypertension and cognitive impairment: relationship and management approaches. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):455–463. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-455-463

Актуальность

Выступающая ключевым патогенетическим звеном всего сердечно-сосудистого континуума, артериальная гипертензия (АГ) остается в центре внимания многих клиницистов, не только терапевтов и кардиологов, но и смежных специалистов: неврологов, нефрологов и других. АГ рассматривают как значимый фактор риска поражения сосудистого русла и многих органов-мишеней, а применительно к церебральной патологии — не только хронической ишемии мозга и инсульта, но и нарушения когнитивных функций в целом. Во многих исследованиях показана важная роль АГ в развитии и прогрессировании когнитивных расстройств вплоть до деменции [1, 2]. Со временем длительная АГ приводит к развитию гипертонической энцефалопатии (рубрика

167.4 по МКБ-10) — медленно прогрессирующему диффузно-очаговому поражению головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии), обусловленному хроническим нарушением кровообращения. Нередко АГ сочетается с атеросклерозом, что способствует дальнейшему ухудшению кровоснабжения головного мозга и ведет к прогрессированию гипертонической энцефалопатии и дальнейшему усугублению когнитивных расстройств [3].

По данным эпидемиологических исследований, неконтролируемая АГ служит статистически значимым, сильным и независимым фактором риска когнитивных расстройств, в том числе тяжело выраженных (деменции). Деменция встречается более чем у 5% людей пожилого возраста, значительно шире распространены умеренные когнитивные

расстройства, которые с течением времени более чем в половине случаев перерастают в деменцию [4]. Как показывает длительное наблюдение, повышение артериального давления (АД) представляет фактор риска развития деменции в пожилом и старческом возрасте.

Результаты 15-летнего наблюдения Honolulu Asia Aging study с участием более 3700 пациентов старше 70 лет из Юго-Восточного региона Азии подтверждают, что исходно высокое АД (180/100 мм рт. ст. и выше) статистически значимо коррелирует с частотой развития деменции. Доказана связь между уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств в дальнейшем. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития когнитивных расстройств на 7–16% [5]. Кроме того, негативное влияние АГ на когнитивные функции продемонстрировано в Роттердамском и Гетенбергском исследованиях [6], а также в известном Фрамингемском исследовании.

Так, в ходе Фрамингемского исследования, в котором в течение 12–15 лет под наблюдением находились 1695 пациентов с АГ старшего и пожилого возраста (55–88 лет), установлена статистически значимая отрицательная обратная связь стажа АГ, а также уровня САД и диастолического АД (ДАД) с показателями слуховой и зрительной памяти по результатам нейропсихологических тестов.

По данным обследования почти 600 пожилых пациентов с АГ, чем выше САД, тем ниже показатель когнитивных функций, оцениваемый по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) [7]. Наиболее высокий риск когнитивных расстройств отмечен у больных, перенесших инсульт. Семилетнее наблюдение за 10 тыс. женщин в возрасте 65 лет и старше доказало, что АГ представляет собой независимый фактор риска развития когнитивных нарушений [8].

Наиболее существенно влияние АГ в пожилом и старческом возрасте. В исследовании, проведенном в Швеции, в течение 20 лет наблюдали почти тысячу пациентов с АГ [9]. Как показали результаты, повышение ДАД в 50 лет служит фактором риска развития когнитивных нарушений позднее, в возрасте 70 лет и старше. Высокий уровень среднесуточного АД и отсутствие какого-либо его снижения ночью при суточном мониторинге ассоциированы с более низкими показателями когнитивных функций. В целом когнитивные нарушения были ярче выражены у пациентов, не получавших антигипертензивной терапии.

Эти данные подтверждают и результаты 4-летнего наблюдения более тысячи пациентов с АГ (АД

выше 160/95 мм рт. ст.) в возрасте 59–71 лет [10]. Выявлена статистически значимая связь между повышением АД и развитием когнитивных нарушений через 4 года при значительно более высоком (в 4,6 раза) риске возникновения когнитивных расстройств у больных, не получавших антигипертензивной терапии. При этом одной из наиболее явных сложностей терапии АГ у пожилых пациентов, особенно при когнитивных нарушениях, является низкая приверженность к лечению АГ.

Подходы к терапии

Отмечается высокая частота ассоциации АГ с нарушениями мозгового кровообращения, к сожалению, далеко не всегда диагностированными при жизни. Ситуацию осложняет и коморбидность, сопровождаемая полипрагмазией [11]. Этими обстоятельствами обусловлена необходимость скрупулезного диагностического поиска с учетом всех особенностей конкретного больного, а также подбора терапии, сочетающей воздействие на несколько патогенетических механизмов заболевания.

При рассмотрении группы препаратов, рекомендуемых для терапии АГ (Российское кардиологическое общество, 2020 [12]), становится очевидным, что при церебральной дисфункции у пожилых пациентов с АГ предпочтительны блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), преимущественно дигидропиридинового ряда (табл.).

Помимо достижения целевого АД, критерии эффективности терапии у пациентов пожилого возраста включают:

- самочувствие пациента (отсутствие чувства дискомфорта, нарушений сна, усиления головокружения, приступов стенокардии и одышки);
- отсутствие отрицательной динамики по данным суточного мониторинга АД;
- отсутствие снижения скорости клубочковой фильтрации;
- улучшение когнитивных показателей.

В силу общности некоторых механизмов патогенеза обоснованным у пациентов с сочетанием АГ и хронической ишемии мозга (ХИМ) представляется применение полимодальных препаратов с плеiotропными эффектами, обеспечивающих коррекцию выявляемых нарушений [13, 14]. Спектр механизмов развития и прогрессирования цереброваскулярной патологии на фоне повышенного АД охватывает следующие изменения:

- нарушение тонуса сосудов;
- морфологическое изменение сосудистой стенки;
- недостаточность коллатерального кровообращения;

**ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Лекарственные препараты	Клинические ситуации применения
Тиазидные диуретики	Хроническая сердечная недостаточность, изолированная систолическая артериальная гипертензия, артериальная гипертензия у пожилых
Петлевые диуретики	Хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность
β -адреноблокаторы	Стенокардия, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, хроническая сердечная недостаточность (с малых доз), беременность, тахиаритмии, глаукома, мигрень, тремор, артериальная гипертензия при беременности
Дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов	Изолированная систолическая артериальная гипертензия, артериальная гипертензия у пожилых, стенокардия, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз сонных артерий
Недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов	Стенокардия, атеросклероз сонных артерий, суправентрикулярная тахикардия
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, состояние после инфаркта миокарда, нефропатии, протеинурия, мерцательная аритмия
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Диабетическая нефропатия при сахарном диабете 1-го и 2-го типов, диабетическая микроальбуминурия, протеинурия, гипертрофия левого желудочка, состояние после инфаркта миокарда, мерцательная аритмия, кашель при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента
α -адреноблокаторы	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы
Агонисты имидазолиновых рецепторов	Метаболический синдром, сахарный диабет

- ухудшение реологических свойств крови;
- нарушение церебральной микроциркуляции и ауторегуляции мозгового кровообращения и нейrogenной регуляции системной и церебральной гемодинамики;

- как следствие — гипоксия головного мозга, окислительный стресс и метаболические сдвиги, усугубляющие нарушения связей между корой и подкорковыми образованиями и приводящие к прогрессированию хронической ишемии мозговой ткани [13].

При гипоксии основным патогенетическим звеном повреждения, помимо ацидоза, является активация процессов перекисного окисления липидов. Одним из вариантов снижения уровня метаболического ацидоза и оптимизации энергопродукции и торможении свободнорадикальных процессов в тканях признано применение промежуточных веществ цикла Кребса.

В последние десятилетия развивались препараты, содержащие производные янтарной кислоты, сукцинаты, однако они не всегда отвечали современ-

ным требованиям и ожиданиям клиницистов и пациентов. Энергетический субстрат цикла Кребса — этилметилгидроксипиридина малат — исследованиях показал более высокую скорость проникновения через ГЭБ и биодоступность по сравнению с сукцинатами [13, 15]. Малат интересен своей уникальной способностью: он метаболизируется при гипоксии с образованием аденозинтрифосфата (АТФ) в 2,5 раза большем количестве, чем сукцинат [13]. Чем выше гипоксия, тем эффективнее проявляется действие малата: в зависимости от степени ишемии и потребности клетки в энергии малат может окисляться с высвобождением АТФ, а также восстанавливаться до сукцината и запасаться в клеточных «депо». Сукцинат способен только окисляться и не столь эффективен при выраженной гипоксии. Очень важно, что для транспорта малата в митохондрию действует специальный малат-аспартатный челнок, таким образом, клетка не затрачивает энергию АТФ для переноса малата. Доказана способность малата повышать коэффициент дыхательного контроля митохондрий, восстанавливая цитохром b5 [13, 16].

Учитывая уникальные свойства малата, российскими учеными был разработан новый отечественный лекарственный препарат, антиоксидант второго поколения, этилметилгидроксипиридина малат — Этоксидол (Валента Фарм). Также в состав препарата включены глицин, N-ацетил-L-глутаминовая кислота (ацеглумат), 2-диметиламиноэтанол (деанол), каждый из которых вносит свой вклад в реализацию фармакологических эффектов. Глицин улучшает метаболические процессы в тканях мозга, нормализует сон, улучшает когнитивные функции; деанол (ацеглумат) является нейрометаболическим стимулятором, имеет структурное сходство с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и глутаминовой кислотой, обладает ноотропным, церебропротективным и антиастеническим действием. Доказанный фармакологический синергизм компонентов препарата обеспечивает интенсификацию процессов клеточного метаболизма и обмена веществ, окислительно-восстановительных процессов, регенерацию клеток, нормализацию липидного обмена [13, 17, 18].

Опыт применения и доказанные эффекты

Результаты проведенных клинических исследований подтверждают полимодальный комплексный механизм действия этилметилгидроксипиридина малата. Так, в работах Л. Н. Сернова и соавторов (2014) показано восстановление продукции энергии в ишемизированных клетках при ацидозе и накоплении недоокисленных продуктов при использовании этилметилгидроксипиридина малата [18]. Было доказано, что этилметилгидроксипиридина малат оказывает противоишемическое действие: улучшает кровоток в зоне ишемии, ограничивает зону ишемического повреждения, препятствует накоплению продуктов перекисного окисления липидов в нервной ткани и повышает активность ферментов антиоксидантной защиты [17, 18]. В. В. Архипов и соавторы (2013) в сравнительном исследовании пациентов с ишемическим инсультом показали, что Этоксидол (200–300 мг в/в капельно в первые 2–4 дня и 100 мг в/м 3 раза/сут 10–14 дней с переходом на таблетки 100 мг 3 раза/сут, в тяжелых случаях до 800 мг/сут) значительно ускорял регресс как двигательных, так и когнитивных нарушений [19]. Позже эти данные получили подтверждение в работе А. В. Боголеповой и соавторов (2021) при оценке эффективности Этоксидола при ХИМ (цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ), рубрика I67 по МКБ-10). Выявлено статистически значимое снижение выраженности клинических проявлений ХИМ, что отмечалось уже к 30-му дню терапии с последующим сохранением положительной тенденции до конца курса лечения препаратом (60-й день). На фоне терапии

статистически значимо уменьшилась выраженность астении, когнитивных нарушений, головокружения, нарушений равновесия, шума в ушах. По шкале CGI наблюдалось статистически значимое уменьшение тяжести состояния и наличие клинического улучшения; а также повышение качества жизни пациентов по шкале EQ-VAS. Большинство пациентов и врачей оценили терапию как эффективную и безопасную и были удовлетворены ею. Серьезных нежелательных явлений на терапии Этоксидолом не было отмечено ни у одного из больных, у 2 (3,4%) пациентов было зафиксировано по одному НЯ (трудности при засыпании и легкая тошнота), которые в короткий промежуток времени регрессировали [20].

В исследовании, проведенном В. Г. Кукесом и соавторами (2018), изучалось воздействие этилметилгидроксипиридина малата (включение в схему стандартной терапии) на динамику толерантности к физической нагрузке и клинических проявлений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–III функционального класса (ФК) и АГ. Уже на 7-й день после внутривенного введения Этоксидола в дозе 100 мг/сут наблюдалось статистически значимое повышение толерантности к физической нагрузке ($p = 0,007$), что сопровождалось уменьшением ФК ХСН у большего числа пациентов (33,3%) (при стандартной схеме терапии — 17,8%) по данным 6-минутного теста с ходьбой ($p = 0,04$) [21]. В другом исследовании у пациентов с ХСН I–III ФК и АГ изучалось воздействие этилметилгидроксипиридина малата на концентрацию метаболитов окислительного стресса, а также на динамику парциального давления кислорода в артериальной крови в условиях окислительного стресса. На 7-й день терапии Этоксидолом (внутривенно 100 мг/сут) наблюдалось статистически значимое ($p = 0,0002$) повышение уровня парциального давления кислорода в артериальной крови соответственно на 15,7%, 17,4% и 22,8% (в т. ч. за счет изменения активности 2,3-дифосфолипидов), а также снизилась общая концентрация органических перекисей (с 1220 ± 250 до 1050 ± 210 мкмоль/л), уменьшился уровень лактата (с $2,23 \pm 0,64$ до $1,91 \pm 0,76$ ммоль/л), увеличился объем диуреза (с $490,0 \pm 188,40$ до $1020,0 \pm 178,80$ мл) [22]. Результаты исследований позволяют заключить, что этилметилгидроксипиридина малат может значительно улучшать результаты лечения и обеспечивать профилактику сердечно-сосудистых заболеваний за счет повышения активности ферментов антиоксидантной системы клеток и уменьшения выраженности окислительного стресса [21–23].

В качестве примера успешного применения этилметилгидроксипиридина малата приводим клинический случай.

Пациентка 65 лет, по профессии экономист, начальник проектного бюро.

На первом визите предъявляла жалобы на: головные боли в теменной области, «тяжесть в голове», ухудшение памяти и способности к обучению, нарушения в эмоциональной сфере (раздражительность, тревога, плаксивость), утомляемость, истощаемость, нарушение сна (поверхностный сон, плохо засыпает).

Анамнез: раннее развитие без особенностей. Вдова, имеет 2 взрослых дочерей. Вредные привычки отрицает. 15 лет назад после стрессовой ситуации наблюдалось повышение АД до 165/90 мм рт. ст. Менопауза с 2002 года, после этого постепенное повышение массы тела (на 20 кг). В 55 лет (10 лет назад) появились жалобы на тяжесть в голове, снижение памяти, работоспособности, а также раздражительность. Обратилась к терапевту, затем к неврологу. АД стало повышаться ежедневно (до 150/90 мм рт. ст.), поставлен диагноз АГ, назначен препарат эналаприл 10 мг 2 раза в день. Часто наблюдалось нестабильное АД. По рекомендации невролога в течение месяца принимала винпоцетин 5 мг по 1 таблетке 3 р/день, 3 недели, без значительного эффекта, сама прекратила прием препарата: со слов пациентки, голова оставалась тяжелой. За последние 2 года жалобы усилились, в 2021 году по рекомендации кардиолога пациентка возобновила антигипертензивную терапию. Последние 1-2 месяца жалобы стали мешать работе и в повседневной жизни. Пациентка связывает ухудшение состояния с увеличением нагрузки на работе. Раньше с учебой и проектами справлялась гораздо быстрее, успешнее. Из-за ухудшения работоспособности, эмоциональной лабильности, ухудшения памяти пациентка с трудом подготовила проект, презентацию, прошла курсы по профессиональной переподготовке. В настоящее время принимает валсартан 80 мг/сут, АД стабилизировано на уровне 120–125/80 мм рт. ст.

Другие хронические заболевания отрицает. В 2000 году проведена операция холецистэктомии (ЖКБ). Травмы отрицает.

Осмотр: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Повышенного питания: рост 168 см, масса тела 98 кг, окружность талии 100 см, индекс массы тела (ИМТ) — 34,7 кг/м². По органам и системам без особенностей.

В неврологическом статусе: черепно-мозговые нервы без особенностей. Движения в полном объеме. Чувствительных нарушений нет. Сухожильные рефлексы D = S, живые. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет. В позе Ромберга

стоит уверенно. Походка без особенностей. Тазовых нарушений нет.

При нейропсихологическом исследовании: в пространстве, месте и времени ориентирована. Обращенную речь понимает, собственная речь грамотная, четкая. Познавательная деятельность замедленная, быстро устает. В пробе на вербальные и зрительные ассоциации называет 10 слов и 11 животных. Когнитивные нарушения легкой степени по неспецифическому типу (MMSE — 27 баллов).

Дополнительные методы исследования: клинический анализ крови (КАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови, коагулограмма, микроэлементы: без особенностей. На ЭКГ обращает на себя внимание диффузное снижение процессов реполяризации миокарда. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: умеренная гидроцефалия, лейкоареоз, признаки микроангиопатии. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА): комплекс интима-медиа 1,1 мм. Атеросклеротические изменения БЦА. Позвоночные артерии имеют непрямолинейный ход — вертеброгенное влияние. Оклюзионных нарушений нет. Липидограмма: общий холестерин — 4,93 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 3,13 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 1,21 ммоль/л, индекс атерогенности — 3, триглицериды — 1,29 ммоль/л.

Диагноз: хроническая ишемия головного мозга 1-й ст. Артериальная гипертензия II ст., риск 3 (пол, возраст, ИМТ). Церебральный атеросклероз. Легкие когнитивные нарушения. Астено-невротический синдром. Бессонница.

Рекомендации: несмотря на стабильное АД, неврологическая симптоматика у пациентки сохраняется, поэтому с учетом имеющейся у пациентки хронической ишемии головного мозга необходимо проводить патогенетическую терапию, направленную на основные механизмы поражения сосудов и вещества головного мозга. Этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) раствор — 200 мг/сут (4,0 мл, в/в, капельно) — 14 дней, затем этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) таблетки — 300 мг/сут (1 таблетка 3 раза в день) в течение 3 мес. Продолжить прием препаратов: валсартан 80 мг/сут и розувастатин 10 мг/сут. Соблюдение гигиены сна. Повторный осмотр через 3,5 месяца.

Повторная консультация

На фоне приема Этоксидола пациентка отмечает улучшение состояния. Значительно уменьшился астенический синдром, увеличились концентрация и внимание, нет головных болей, сон стал более

глубоким, по утрам «свежая» голова, эмоционально более устойчива.

При осмотре: АД 118/80 мм рт. ст. Неврологический статус без динамики.

При повторном нейропсихологическом исследовании: тест MMSE — 30 баллов. В пробе на вербальные и зрительные ассоциации называет 12 слов и 15 животных, часы рисует правильно.

Диагноз: хроническая ишемия головного мозга 1-й ст. Артериальная гипертензия II ст., риск 3 (пол, возраст, ИМТ). Церебральный атеросклероз. Астено-невротический синдром.

Рекомендации: повторные курсы этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) таблетки 300 мг/сут (1 таблетка 3 раза в день) в течение 3 месяцев, курсы 2 раза в год, валсартан 80 мг/сут, розувастатин 10 мг/сут. Соблюдение гигиены сна. Динамическое наблюдение.

Комментарии к клиническому случаю: пациентка, 65 лет, с хронической ишемией головного мозга, на фоне АГ, атеросклероза сосудов головного мозга. Неврологический статус без очаговой симптоматики. Для уточнения диагноза хронической ишемии головного мозга применяется МРТ головного мозга, по данным которой у пациентки выявлены лейкоареоз, микроангиопатии. Пациентка в настоящее время получает адекватную антигипертензивную терапию и статины. Необходимо проводить патогенетическую терапию ХИМ (улучшать мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшать агрегацию тромбоцитов, стабилизировать мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов).

В нашем случае в качестве патогенетической терапии был выбран антиоксидант нового поколения этилметилгидроксипиридина малат, что обусловлено его антиоксидантным (ингибирует свободно-радикальные процессы), антигипоксантным, антиишемическим (улучшает кровоток в зоне ишемии, ограничивает зону ишемического повреждения), прокогнитивным, мембранопротекторным действиями. Кроме этого, этилметилгидроксипиридина малат повышает устойчивость организма к стрессу, увеличивает энергетические ресурсы и уменьшает астенический синдром.

На фоне приема этилметилгидроксипиридина малата в нашем случае наблюдался значительный регресс неврологического дефицита, астенического синдрома и эмоционально-волевых нарушений. С учетом эффективности лечения пациентке рекомендованы повторные курсы данного препарата.

Опыт применения этилметилгидроксипиридина малата в терапии коронавирусной инфекции и постковидного синдрома

В связи с эпидемией COVID-19 были проведены клинические исследования, которые показали, что течение хронических сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ, ИБС, ХСН, а также неврологических ХИМ/ЦВЗ и других усугубляется, в некоторых случаях значительно, а также серьезно влияет на прогноз выздоровления. Механизмы поражения различных органов и систем при COVID-19 и постковидном синдроме (Long-COVID) связаны с развитием воспаления и его усугублением в виде «цитокинового шторма», повышением образования активных форм кислорода и метаболитов, нарушением и депривацией антиоксидантных механизмов с развитием оксидантного стресса, а также с гипоксией и нарушением механизмов свертывания и реологии крови [24–26].

В ряде работ продемонстрирована роль этилметилгидроксипиридина малата в патогенетических механизмах и редукции оксидантного стресса, ишемии, гипоксии, нарушений механизмов свертывания и реологии крови, а также воспаления («цитокинового шторма») при лечении COVID-19 и постковидного синдрома [26–29].

Заключение

Схожесть патогенетических механизмов АГ, ХВЗ и ХИМ заставляет учитывать их при выборе подходов к профилактике и лечению данных состояний. Выбор конкретных препаратов должен учитывать воздействие на механизмы развития как сосудистых, так и когнитивных нарушений, с учетом коморбидных состояний и полипрагмазии. Показана перспективность применения средств с полимодальными плейотропными антиоксидантными эффектами, позволяющими корректировать как метаболические сдвиги на уровне тканей, так и на уровне сосудистого русла. Анализ опыта применения этилметилгидроксипиридина малата позволяет рекомендовать его использование при АГ, сопровождающейся ХИМ и когнитивными нарушениями. Во многих исследованиях показана возможность комбинированной терапии этилметилгидроксипиридина малатом с антигипертензивными, антиишемическими препаратами, антикоагулянтами и статинами, подтвержден высокий уровень безопасности и низкий риск развития нежелательных явлений, что существенно расширяет возможности терапевтических воздействий при широком спектре сосудистых и коморбидных заболеваний. Раскрыты возможности и механизмы применения этилметилгидроксипиридина малата как при текущей коронавирусной инфекции COVID-19,

так и при постковидном синдроме с возможностью восстановления нарушений сердечно-сосудистой и центральной нервной системы.

Финансирование / Financing

Статья спонсируется компанией АО «Валента Фарм». / The article is sponsored by Valenta Pharm JSC.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Cervilla JA, Prince M, Joels S, Lovestone S, Mann A. Long-term predictors of cognitive outcome in a cohort of older people with hypertension. *Br J Psychiatry*. 2000;177:66–71. doi:10.1192/bjp.177.1.66
- 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;58(12):1308–15. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.03.016
- Верткин А. Л., Абдуллаева А. У., Кнорринг Г. Ю. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения. Амбулаторный прием. 2017; Т.3;2(8):57–61 [Vertkin AL, Abdullaeva AU, Knorring GYu. Arterial hypertension and cognitive impairment. Outpatient reception. 2017;Т.3;2(8):57–61. In Russian].
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352(9137):1347–51. doi:10.1016/s0140-6736(98)03086-4
- Laurer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *J Am Med Assoc*. 1995;274(23):1846–51.
- Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, Aevansson O, Witteman JC, Lernfelt B et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12(1):33–9. doi:10.1159/000051233
- Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive function in healthy old people. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(7):753–6. doi:10.1111/j.1532-5415.1993.tb07466.x
- Elkins JS, Yaffe K, Cauley JA, Fink HA, Hillier TA, Johnston SC. Pre-existing hypertension and the impact of stroke on cognitive function. *Ann Neurol*. 2005;58(1):68–74. doi:10.1002/ana.20522
- Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31(3):780–6. doi:10.1161/01.hyp.31.3.780
- Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging*. Neurology. 1999;53(9):1948–52. doi:10.1212/wnl.53.9.1948
- Верткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность в клинической практике. Часть 2. Архив внутренней медицины. 2011; 2:20–24. doi:10.20514/2226-6704-2011-0-2-20-24 [Vertkin AL, Romyantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidities in clinical experience. Part 2. *Archive of Internal Medicine*. 2011;2:20–24. doi:10.20514/2226-6704-2011-0-2-20-24. In Russian].
- Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines* 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
- Дадашева М. Н., Тараненко Н. Ю., Агафонов Б. В., Чудаков С. Ю. Патогенетическая терапия новым отечественным антиоксидантом этоксиолом при цереброваскулярной болезни. *Вестник семейной медицины*. 2015;1-2:12–16. [Dadasheva MN, Taranenko NYu, Agafonov BV, Chudakov SYu. Pathogenetic therapy with a new domestic antioxidant ethoxidol in cerebrovascular disease. *Bulletin of Family Medicine*. 2015;1-2:12–16. In Russian].
- Верткин А. Л., Наумов А. В., Шамуилова М. М., Вовк Е. И., Скорикова Ю. С. Нейропротективная терапия в остром периоде инсульта: шаг вперед. *PMЖ*. 2007;15(4):220–224. [Vertkin AL, Naumov AV, Shamuilova MM, Vovk YeI, Skorikova YuS. Neuroprotective therapy at the acute stage of stroke: a step forward. *Russian Medical Journal*. 2007;15(4):220–224. In Russian].
- Dahlin A, Royall J, Hohmann JG, Wang J. Expression profiling of the solute carrier gene family in the mouse brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;329(2):558–70. doi:10.1124/jpet.108.149831
- Сернов Л. Н., Смирнов Л. Д., Шапошникова Г. И., Гуранова Н. Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гипополипидемической активности Мексикора. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004;1:24–28. [Sernov LN, Smirnov LD, Shaposhnikova GI, Guranova NN. Clinical and experimental study of the anti-ischemic and hypolipidemic activity of Mexicor. *Clinical trials of medicines in Russia* 2004;1:24–28. In Russian].
- Романенко А. В., Соловьева Э. Ю. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции. *Нервные болезни*. 2021;1:18–26. doi:10.24412/2226-0757-2021-12303 [Romanenko AV, Solovieva EYu. Mechanisms of hypoxic-ischemic brain injury in stroke and their ways of correction *Nervnye Bolezni = Neurological Diseases*. 2021;(1):18–26. doi:10.24412/2226-0757-2021-12303. In Russian].
- Итоги исследования отечественного препарата, антиоксиданта II поколения — Этоксидола. Под ред. Арчакова А. И., Кукеса В. Г., Дмитриева Д. А. М.: МАКФиФ. 2014; 90 с. [Results of the study of the domestic drug, the second generation antioxidant — Ethoxydol. Ed. by Archakov AI, Kukes VG, Dmitriev DA. М.: МАКФиФ. 2014: 90 p. In Russian].
- Архипов В. В., Кузьменко А. С. Оценка эффективности применения препарата этоксидол при проведении персонализированной физической реабилитации у пациентов в раннем восстановительном периоде после ОНМК. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2013; 3: 23–30. [Arkhipov VV, Kuzmenko AS. Evaluation of the effectiveness of the use of the drug etoksidol during personalized physical rehabilitation in patients in the early recovery period after stroke. *Medicines and Rational Pharmacotherapy*. 2013;3:23–30. In Russian].
- Боголепова А. Н., Коваленко Е. А., Махнович Е. В., Осиновская Н. А. Оценка эффективности применения препарата Этоксидол у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2021;121(9):32–38. doi:10.17116/jnevro202112109132 [Bogolepova AN, Kovalenko EA, Makhnovich EV, Osinovskaya NA. The assessment of the efficacy of Ethoxidol treatment in patients with chronic cerebral ischemia. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2021;121(9):32–38. doi:10.17116/jnevro202112109132. In Russian].

21. Кукес В. Г., Ших Е. В., Жестовская А. С., Прокофьев А. Б., Дроздов В. Н., Смирнов В. А. и др. Оптимизация персонализированной терапии пациентов с ХСН. *Врач*. 2018;29(2):69–71. doi:10.29296/25877305-2018-02-17 [Kukes V, Shikh E, Zhestovskaya A, Prokofyev A, Drozdov V, Smirnov V, Pavlova L. Optimization of personalized therapy in patients with chronic heart failure. *Vrach = Physician*. 2018; 29(2):69–71. doi:10.29296/25877305-2018-02-17. In Russian].
22. Кукес В. Г., Парфенова О. К., Романов Б. К., Прокофьев А. Б., Парфенова Е. В., Сидоров Н. Г. и др. Механизм действия этоксида на показатели окислительного стресса при сердечной недостаточности и гипертонии. *Современные технологии в медицине* 2020;12(2):67–73. doi:10.17691/stm2020.12.2.08 [Kukes VG, Parfenova OK, Romanov BK, Prokofiev AB, Parfenova EV, Sidorov NG et al. The mechanism of action of ethoxidol on oxidative stress indices in heart failure and hypotension. *Sovremennye Tehnologii v Medicine = Modern Technologies in Medicine*. 2020;12(2):67–73. doi:10.17691/stm2020.12.2.08. In Russian].
23. Блинов Д. С., Балашов В. П., Ванькова Л. В. Скашилова С. Я., Белова Л. А., Блинова Е. В. и др. Противоаритмическая активность нового отечественного антигипоксанта Этоксидола. *Вестник аритмологии*. 2008;53:41–43. [Blinov DS, Balashov VP, Van'kova LV, Skachilova SYa, Belova LA, Blinova EV et al. Antiarrhythmic activity of a new antihypoxant ethoxidol. *Bulletin of Arrhythmology*. 2008;53:41–43. In Russian].
24. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767–783. doi:10.1016/S1474-4422(20)30221-0
25. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? *Chronic Dis Transl Med*. 2021;7(1):14–26. doi:10.1016/j.cdtm.2020.11.002
26. Кукес В. Г., Парфенова О. К., Сидоров Н. Г., Олефир Ю. В., Прокофьев А. Б., Газданова А. А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. *Российский медицинский журнал*. 2020; 26(4):244–247. doi:10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247 [Kukes VG, Parfenova OK, Sidorov NG, Olefir YV, Prokofiev AB, Gazdanova AA. Oxidative stress and inflammation in Covid-19 pathogenesis. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2020;26(4):244–247. doi:10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247. In Russian].
27. Кукес И. В., Салмаси Ж. М., Терновой К. С., Казимирский А. Н., Ободзинская Т. Е., Лим В. Г. и др. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций. *Медицинский совет*. 2021;(12):72–88. doi:10.21518/2079-701X-2021-12-72-88 [Kukes IV, Salmasi JM, Ternovoy KS, Kazimirskii AN, Obodzinskaya TE, Lim VG et al. Prerequisites for the creation of an atlas of postcovid inflammation as a way of personalized pharmacotherapy, as well as predicting and preventing organ and systemic dysfunctions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):72–88. doi:10.21518/2079-701X-2021-12-72-88. In Russian].
28. Малявин А. Г. Последствия коронавирусной инфекции COVID-19: распространенность и подходы к терапии симптомов Long-COVID. *Терапия*. 2021;10(52):148–152. doi:10.18565/therapy.2021.10.148-159 [Malyavin AG. Consequences of COVID-19 coronavirus infection: prevalence and approaches to the treatment of Long-COVID symptoms. *Terapiya*. 2021;10:23–28. doi:10.18565/therapy.2021.10.148-159. In Russian].
29. Воробьева О. В. Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;20(5):13–19. doi:10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19 [Vorob'eva OV. Combined therapy of COVID-19 infection consequences. *Doctor*. Ru. 2021;20(5):13–19. doi:10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19. In Russian].

Информация об авторах

Верткин Аркадий Львович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-8975-8608, e-mail: kafedrakf@mail.ru;

Кнорринг Герман Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-4391-2889, e-mail: knorring@mail.ru;

Оттинова Маргарита Ильинична — врач-невролог, заведующая дневным стационаром ОГАУЗ «Иркутская МСЧ № 2».

Author information

Arkadiy L. Vertkin, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine; A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; ORCID: 0000-0001-8975-8608, e-mail: kafedrakf@mail.ru;

German Ju. Knorring, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Emergency Medicine of the A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; ORCID: 0000-0003-4391-2889, e-mail: knorring@mail.ru;

Margarita I. Ottinova, MD, Neurologist, Head of the Out-patient Hospital of the Irkutsk Medical Unit No. 2.