

Лечение больных с артериальной гипертензией высокого риска и постинсультными когнитивными нарушениями с позиции доказательной медицины (клинический случай)

Л.Л. Сидорова

Национальный военно-медицинский клинический центр «Главный военный клинический госпиталь»
МО Украины

Резюме. Представлено описание больного с артериальной гипертензией группы высокого риска развития сердечно-сосудистого события и постинсультными когнитивными нарушениями. Обосновано лечение пациента на основании действующих национальных унифицированных протоколов ведения больных с артериальной гипертензией и ишемическим инсультом. Проанализирована доказательная база препаратов с нейропротекторными эффектами: универсального регулятора физиологических и метаболических процессов, препарата с ангиопротекторными свойствами L-аргинина (Тивомакс-Дарница) и нейропротектора с мультимодальным действием цитиколина (Тивомакс-Дарница). Рассмотрены механизмы нейропротекторного действия обоих препаратов и их место в лечении больных с постинсультными когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, постинсультные когнитивные нарушения, нейропротекторы, цитиколин, L-аргинин.

Мозговой инсульт является наиболее тяжелым цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ). Ежегодно в Украине регистрируется до 120 тыс. мозговых инсультов, что значительно превосходит частоту инфаркта миокарда [14]. В 63,7% мозговой инсульт ассоциирован с АГ [3].

Сегодня ситуация с ЦВЗ требует пристального внимания не только неврологов, но и семейных врачей, терапевтов, кардиологов, которые с пациентами, перенесшими инсульт, могут встречаться чаще, чем с больными, перенесшими инфаркт миокарда. Когнитивные нарушения различной степени выраженности отмечают у 2/3 пациентов, перенесших ишемический инсульт, а у трети из них развивается деменция, что повышает актуальность проведения когнитивной реабилитации у этой категории пациентов, направленной на восстановление или компенсацию утраченных или сниженных когнитивных функций с целью улучшения адапта-

ции и восстановления способности к самообслуживанию [10].

Представляем типичный для клинической практики случай.

Результаты обследования больного с АГ высокого риска развития сердечно-сосудистого события и постинсультными когнитивными нарушениями

Больной Р., 66 лет, поступил в кардиологическое отделение Национального военно-медицинского клинического центра «Главный военный клинический госпиталь» с жалобами на головокружение, слабость в левой руке и ноге, а также снижение памяти и рассеянность. Родственники пациента отметили изменение характера пациента, появление раздражительности, плаксивости. Больной начал забывать некоторые недавно происходившие события, отказывался принимать таблетированные препараты.

Более 30 лет страдал АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС). Пять лет назад перенес

© Л.Л. Сидорова

инфаркт миокарда. Антигипертензивные препараты (чаще каптопресс) принимал в случаях, когда уровень систолического АД превышал 160 мм рт. ст. Год назад перенес ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии. После выписки из стационара под контролем родственников регулярно принимал назначенное лечение (ацетилсалициловую кислоту — АСК — 100 мг/сут, лизиноприл 10 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут и аторвастатин 20 мг/сут).

Последние 3-4 месяца уровень АД при регулярном измерении определяли на уровне 160-180/90-110 мм рт. ст., в связи с чем была увеличена доза ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) до 20 мг в сут, а затем к проводимой терапии добавлен гидрохлоротиазид (12,5 мг в сут). В связи с отсутствием реакции на проводимую антигипертензивную терапию больной был направлен на стационарное обследование и лечение.

При поступлении состояние больного расценено как среднетяжелое. Удовлетворительного питания (рост 176 см, масса тела 75 кг, индекс массы тела 24,2 кг/м²).

Температура тела 36,5 °С. Пульс 84 в мин, ритмичный, АД 180/110 мм рт. ст. на обеих руках, частота дыхательных движений 18 в мин.

Кожные покровы чистые. Патологическая пульсация и набухание шейных вен отсутствовали.

Правую границу относительной сердечной тупости определяли по правому краю грудины, верхнюю — во II межреберья, левую — на 2,5 см влево от левой срединно-ключичной линии.

Сердечная деятельность ритмичная, тоны приглушены, I тон на верхушке и в точке Боткина ослабленный, акцент II тона над аортой. Выслушивали систолический шум над аортой, проводящийся на сосуды шеи и усиливающийся при подъеме рук.

Патологии при физикальном обследовании легких и органов брюшной полости не выявляли.

Периферические отеки отсутствовали.

В общем анализе крови: эритроциты — $3,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 132 г/л, тромбоциты — 200×10^9 /л, лейкоциты — $6,8 \times 10^9$ /л. СОЭ — 10 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: глюкоза — 4,1 ммоль/л, общий билирубин — 14 мкмоль/л, аспарагиновая трансаминаза — 20 Е/л, креатинин — 103 мкмоль/л, общий холестерол (ХС) — 5,2 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — 2,4 ммоль/л, триглице-

риды — 1,8 ммоль/л. Калий — 4,5 ммоль/л, натрий — 146 ммоль/л.

В общем анализе мочи: патологические изменения отсутствовали.

На электрокардиограмме: ритм синусовый правильный, частота сердечных сокращений 80 в мин. Признаки гипертрофии левого желудочка сердца. Патологический зубец Q в отведениях III, III_{вд} и AVF. Сегмент ST в этих отведениях изоэлектричный, зубец T положительный.

Результаты эхокардиографического исследования свидетельствовали о наличии у больного выраженной гипертрофии левого желудочка сердца (толщина межжелудочковой перегородки — 1,4 см, задней стенки левого желудочка — 1,3 см), уплотнения аорта, створки аортального и митрального клапанов, диастолической дисфункции левого желудочка I типа. Параметры систолической функции левого желудочка не изменены (фракция выброса 55%).

Больному был установлен диагноз: Артериальная гипертензия III стадия, II степень. Состояние после ишемического инсульта (2015 г.). Риск IV (очень высокий). ИБС: Диффузный и постинфарктный (2010 г.) кардиосклероз. ХСН IIА ст. с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

В связи с подозрением на наличие у больного когнитивных нарушений, ассоциированных с наличием АГ и перенесенным год назад ишемическим инсультом, на консультацию был приглашен невролог, который с учетом результатов теста с использованием краткой шкалы MMSE (Mini Mental Status Exam) (22 балла при пороговом для диагностики когнитивных нарушений результате тестирования — 24 балла) установил диагноз:

Последствия ишемического инсульта (атеротромботического?) в системе правой средней мозговой артерии. Левосторонний гемипарез, легкие когнитивные нарушения.

Лечение в связи с наличием АГ

Больной Р. имел резистентную к лечению АГ (терапия тремя препаратами, относящимися к разным классам, в адекватных дозах не обеспечила снижение уровня АД менее 140/90 мм рт. ст.). В данном случае это может быть связано как со значительным поражением органов-мишеней (выраженная гипертрофия ЛЖ сердца), так и с низкой приверженностью больного лечению. Отсутствие приверженности пациентов назначенной схеме лечения эксперты Европейского кардиологического об-

щества (ЕКО) и Европейского общества гипертензии (ЕОГ) называют основной причиной недостаточной эффективности антигипертензивной терапии [17].

Согласно рекомендации ЕКО/ЕОГ, лечение больных с резистентной АГ, особенно при наличии нескольких факторов риска развития сердечно-сосудистого события, требует назначения трехкомпонентной терапии, желательно — в виде фиксированной комбинации (ФК) [17].

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали, что адекватная антигипертензивная терапия способствует снижению риска развития когнитивных расстройств, деменции и риска развития инсульта на 40% [13, 15, 32, 42, 51], что позволяет рассматривать контроль АД на целевом уровне как основную составляющую не только предотвращения формирования поражения органов-мишеней и их прогрессирования, но и профилактики цереброваскулярной патологии.

ФК антигипертензивных средств сегодня является основой лечения пациентов с АГ. Включение в ФК препаратов различных групп в рациональных сочетаниях дает возможность достичь целевого уровня АД у большего количества пациентов при меньшей частоте случаев нежелательных явлений (за счет возможности использования меньших доз и взаимной нейтрализации контррегуляторных механизмов).

На фармацевтическом рынке Украины представлены две трехкомпонентные ФК антигипертензивных лекарственных средств, базирующиеся на блокаторе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: комбинация валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид и комбинация периндоприл/амлодипин/индапамид [7]. Требованиям Управления по контролю за качеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA), которые должны быть выполнены для одобрения трехкомпонентных ФК антигипертензивных препаратов (проведение фармакологических и токсикологических исследований на крысах в течение 12 недель; исследование биоэквивалентности комбинации по отношению к ее составляющим; демонстрация того, что комбинация трех препаратов позволяет добиться более выраженного снижения АД, чем комбинация любых двух составляющих, >3 мм рт. ст. по сравнению с эффектами всех возможных двухкомпонентных комбинаций в максимальных

дозах), соответствует только комбинация валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид [5, 6]. Исследования, в которых проводили оценку клинической эффективности тройной комбинации периндоприл/амлодипин/индапамид, отсутствуют [50].

Доказательная база трехкомпонентной комбинации антигипертензивных препаратов валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид включает результаты трех РКИ Ex-FAST, Ex-STAND [28, 29] и проспективного 8-недельного двойного слепого РКИ, проведенного D.A. Calhoun et al., в котором оценивали эффективность и безопасность ежедневного однократного приема трехкомпонентной комбинации по сравнению с тремя вариантами двухкомпонентной терапии (амлодипин 5 мг/валсартан 160 мг, валсартан 160 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг или амлодипин 5 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг), что полностью соответствует требованиям FDA [21, 49]. В этом исследовании достоверно более низкий уровень АД в группе пациентов, получавших трехкомпонентную терапию, был зафиксирован уже после 2 недель терапии, а целевого уровня АД удалось достичь у 70,1% пациентов (в группах двойной терапии — у 44,8-54,12% пациентов).

У больного Р. возможна замена трехкомпонентной антигипертензивной терапии с применением иАПФ, АКА и диуретика в виде отдельных лекарственных средств на трехкомпонентную терапию с использованием ФК валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид. Такая коррекция лечения позволит повысить приверженность лечению пациента за счет приема одной лекарственной формы вместо трех. Кроме того, замена иАПФ на БРА оправдана, так как существуют доказательства того, что БРА имеют преимущества у больных с АГ в отношении риска развития инсульта [24, 38].

Лечение в связи с наличием постинсультных когнитивных нарушений

Учитывая наличие у больного постинсультных когнитивных нарушений, в данном случае необходимо применять мероприятия, направленные на профилактику развития повторного инсульта и прогрессирования когнитивных нарушений. Лечение больных с ишемическим инсультом, в том числе, с когнитивными постинсультными нарушениями, определено Приказом Министерства здравоохранения Украины от 03.08.2012 № 602 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги.

Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» (пересмотр 2015 г.) [10].

Медикаментозные методы профилактики развития повторного ишемического инсульта являются обязательными и включают [10]:

1. Назначение антитромбоцитарной терапии:

- в остром периоде ишемического инсульта — ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 160-325 мг на протяжении 2 недель (после исключения геморрагического инсульта), после чего продолжить прием препарата в дозе 75-100 мг в сутки;

- вместо АСК для длительной вторичной профилактики можно назначить другое антитромбоцитарное средство (клопидогрел или комбинацию АСК с дипиридамолом с модифицированным высвобождением).

2. Назначение антикоагулянтной терапии:

- пациентам с кардиоэмболическим ишемическим инсультом (особенно на фоне фибрилляции предсердий);
- стандартным лекарственным средством является варфарин, дозу которого подбирают индивидуально под контролем величины международного нормализованного отношения (целевой уровень — 2,0-3,0).

3. Назначение статинов:

- пациенты с острым инсультом, которые принимали статины до сосудистого события, должны продолжать прием препарата;
- назначение статинов показано пациентам с атеротромботическим инсультом для снижения риска развития повторного сосудистого события;
- пациенты с ишемическим инсультом, имеющие повышенный уровень ХС в сыворотке крови, должны получать статины (при наличии сопутствующей ИБС целевой уровень ХС ЛПНП — 2,7 ммоль/л, при наличии нескольких факторов риска развития сердечно-сосудистого события — 1,8 ммоль/л).

4. Назначение антигипертензивной терапии:

- в соответствии с медико-технологическим документом, определяющим оказание медицинской помощи больным с АГ.

Таким образом, в соответствии с Унифицированным протоколом по ведению пациентов, перенесших ишемический инсульт, дополнительно к антигипертензивной терапии больной должен получать АСК (100 мг/сут) и статины. Учитывая то, что пациент имеет несколько фак-

торов риска развития сердечно-сосудистого события, целевой уровень ХС ЛПНП в данном случае не должен превышать 1,8 ммоль/л. Ранее больной получал аторвастатин в дозе 20 мг/сут, был достигнут уровень ХС ЛПНП 2,4 ммоль/л, что свидетельствует о недостаточной гиполипидемической терапии и вызывает необходимость повышения и титрации дозы аторвастатина под контролем уровня трансаминаз в сыворотке крови до достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

Возможности нейротропной терапии с позиции доказательной медицины

Постинсультные когнитивные нарушения являются смешанным вариантом когнитивных расстройств, обусловленным цереброваскулярной патологией и нейродегенерацией, развивающейся вследствие гибели нейронов, пролиферацией глии, атрофии головного мозга, присоединения нейродегенеративного процесса [16].

Энергетический дефицит в условиях острой или хронической церебральной ишемии, развивающийся вследствие дисбаланса между энергетическими потребностями головного мозга и церебрального кровотока, запускает каскад патологических механизмов, вызывающих нейрональное повреждение (глутаматную эксайтотоксичность, нейровоспаление, оксидантный стресс, апоптоз, дефицит нейротрофических факторов роста) [30, 34, 52].

Теоретически применение нейропротекторов при ЦВЗ обосновано, однако в существующих директивных документах указано, что убедительные данные об эффективности нейротропных препаратов при лечении когнитивных нарушений пока не получены. Тем не менее сегодня имеются отдельные сообщения о способности некоторых нейропротекторов улучшать когнитивную функцию у постинсультных пациентов (цитиколина и церебролизина) [25, 35, 44, 47].

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) состоит из двух биологически активных веществ — природных метаболитов цитидина и холина, играющих важную роль в клеточном метаболизме, является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина) — основного фосфолипида клеточных мембран, в том числе нейрональных, и донором холина в процессах синтеза ацетилхолина [20].

Снижение содержания фосфолипидов в мозге как за счет ослабления биосинтеза, так и усиления дегградации фосфатидилхолина

вследствие активации ведущего фермента катаболизма фосфолипидов — фосфолипазы A_2 , рассматривают как основной механизм поражения нейронов при различных формах цереброваскулярной патологии и один из ведущих нейрхимических механизмов старения мозга [2, 19, 45, 46]. Увеличение продукции мембранных фосфолипидов — основной патогенетический эффект цитиколина, позволяющий предотвращать поражение нейронов при различных ЦВЗ и старении организма.

Кроме увеличения продукции мембранных фосфолипидов, цитиколин оказывает значимые холин- и дофаминергические эффекты.

Холин является предшественником ацетилхолина в процессе его биосинтеза. При старении имеет место снижение процессов биосинтеза, высвобождения и рецепторного связывания ацетилхолина, с чем связывают возрастные нарушения памяти и когнитивных функций, развитие болезни Альцгеймера и других форм деменций. В экспериментах с использованием лабораторных животных выявлено стимулирующее влияние цитиколина на процессы памяти и обучения, коррелирующее с возрастом и сопровождающееся повышением включения цитиколина в корковые холинергические нейроны [22].

Дефицит дофамина является важным нейромедиаторным механизмом старения мозга [1, 2]. Цитиколин активизирует дофаминергические процессы в мозге путем стимуляции ключевого фермента биосинтеза дофамина — тирозингидроксилазы [45].

В экспериментальных исследованиях на различных моделях острой церебральной недостаточности (травматическое повреждение головного мозга, локальная и глобальная ишемия мозга, внутримозговое кровоизлияние) с использованием лабораторных животных доказана способность цитиколина уменьшать выраженность ишемического повреждения головного мозга [20]. Хорошо изучены нейропротекторные механизмы действия цитиколина [20, 27, 37, 43].

Клиническую эффективность цитиколина подтверждают результаты многоцентровых плацебо-контролируемых РКИ, которые проводили на протяжении более 40 лет [12, 23, 31, 39, 40, 48]:

- при ишемическом инсульте;
- при острой церебральной недостаточности различного генеза;
- при черепно-мозговой травме;

- при геморрагическом инсульте;
- при болезни Альцгеймера;
- при постаноксической и постгипоксической энцефалопатиях различной этиологии;
- при когнитивных нарушениях различного генеза, в том числе связанных с возрастными изменениями мозга.

Важно, что применение цитиколина характеризуется благоприятными параметрами безопасности в связи с тем, что препарат является физиологическим активным веществом, компонентом естественных метаболических процессов в организме.

В условиях острой и хронической гипоксии тканей важным является обеспечение дилатации сосудистого русла в соответствии с потребностями органов и тканей в кровоснабжении. Основным сосудорасширяющим фактором является эндотелиальный релаксирующий фактор — NO, который вырабатывается эндотелиальными клетками сосудов в процессе окисления аминокислоты L-аргинина молекулярным кислородом под действием NO-синтазы (NOS). Кроме участия в регуляции сосудистого тонуса, NO способствует высвобождению вазоактивных медиаторов, а посредством ингибирования экспрессии молекул адгезии — подавлению адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке.

Снижение уровня биологически активного NO, продуцируемого сосудистым эндотелием, или снижение его биодоступности рассматривают как ключевой момент в формировании эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из важных факторов, принимающих участие в развитии и прогрессировании атеросклероза, в том числе хронической цереброваскулярной недостаточности. Снижение общего периферического сосудистого сопротивления вследствие оптимизации дилатации периферических сосудов важно и при лечении больных с АГ.

Донатором NO в организме является условно незаменимая аминокислота L-аргинин, которая оказывает ангиопротекторное действие, замедляет прогрессирование сосудистой патологии, а также способствует снижению риска первичных и повторных острых нарушений мозгового кровообращения.

L-аргинин обладает также нейропротекторными свойствами [4, 26, 36]:

- контролирует осцилляторную активность нейронов и выделение нейротрансмиттеров;
- модулирует межнейрональные коммуникации и внутриклеточную передачу сигнала;

- способствует улучшению настроения, повышению активности, инициативности и выносливости за счет стимуляции продукции соматотропного гормона гипофиза.

Согласно результатам метаанализа 13 РКИ, проведенного В. Yongyi et al., прием L-аргинина улучшает параметры эндотелиальной функции по данным компрессионного теста — способствует приросту дилатации плечевой артерии на 7% (ОР 1,98, 95% ДИ 0,47-3,48, $p=0,01$), особенно — при исходной дилатации плечевой артерии менее 7% (ОР 2,56, 95% ДИ 0,87-4,25, $p=0,003$) [33]. Необходимо отметить, что NO является универсальным регулятором физиологических и метаболических процессов как в отдельной клетке, так и в организме [8, 41].

Сегодня накоплен большой опыт применения L-аргинина не только при неврологических (атеросклеротическом изменении сосудов головного мозга с признаками гипоксии, остром нарушении мозгового кровообращения и его последствиях (когнитивной патологии, парезах и параличах)), но и сердечно-сосудистых заболеваниях (атеросклерозе коронарных и периферических сосудов, различных вариантах ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, диабетической ангиопатии).

Лечение больного с АГ группы очень высокого риска и постинсультными когнитивными нарушениями

При выборе терапии больному Р. в стационаре принимали во внимание приоритет препаратов отечественных производителей, что более экономически выгодно. Больному было назначено:

- в качестве антигипертензивной терапии — ФК валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид как единственную зарегистрированную в Украине тройную ФК, имеющую доказательную базу и одобренную FDA. Возможно назначение БРА, АКА и диуретика в виде отдельных лекарственных форм, но такой подход способствует снижению комплаенса и повышает стоимость лечения. **В 2016 г. в Украине зарегистрирована единственная отечественная ФК, содержащая валсартан (160 мг), амлодипин (5 мг) и гидрохлоротиазид (12,5 мг) в одной таблетке, Тиара трио производства ЧАК «Фармацевтическая фирма "Дарница"»;**
- с целью профилактики повторного ишемического инсульта и прогрессирования когнитивных нарушений:

- статин (аторвастатин, дозу которого следует постепенно увеличивать до снижения уровня ХС ЛПНП до целевого для данного пациента — менее 1,8 ммоль/л);
- АСК в суточной дозе 100 мг.

Сегодня существует доказательная база эффективности у больных с когнитивными нарушениями некоторых нейропротекторов, которые пока не вошли в действующие стандарты по лечению таких пациентов, однако их широко применяют в клинической практике, так как их дополнительное назначение может способствовать оптимизации состояния этой категории пациентов, что подтверждено результатами РКИ. Это касается в первую очередь нейропротектора с мультимодальным действием цитиколина и универсального регулятора физиологических и метаболических процессов, препарата с ангиопротекторными свойствами L-аргинина, которые оказывают нейропротекторный эффект за счет разных механизмов.

Больному был назначен отечественный цитиколин Цитимакс (Дарница) по 1000 мг препарата 2 раза в сут внутривенно капельно. Продолжительность такого курса должна составлять до 6-12 нед. В связи с этим после выписки из стационара можно продолжить введение препарата по 500 мг 2 раза в сут внутримышечно или перейти на пероральную форму препарата.

Учитывая наличие выраженного атеросклеротического поражения сосудов, верифицированную ИБС и ЦВЗ, больному на время пребывания в стационаре был назначен ангиопротекторный препарат Тивомакс (Дарница).

В литературе существует информация о том, что комплексная ангио- и нейропротекторная терапия с использованием аргинина гидрохлорида и цитиколина эффективна и безопасна даже у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа, имеющих клинические проявления сосудистой и метаболической дисфункции центральной нервной системы. Применение такой схемы способствовало достоверному уменьшению когнитивной дисфункции, астенических проявлений и вегетативных нарушений, частоты и выраженности цефалгического синдрома на фоне нормализации показателей церебральной гемодинамики и энергетического метаболизма головного мозга [9].

Проводимая терапия больному Р. способствовала значительному снижению АД (до 130-

140/90-100 мм рт. ст.) и улучшению общего состояния пациента. Больной был выписан для продолжения начатой терапии под наблюдение участкового врача и невролога.

Особенностью данного случая является наличие у больного сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии с формированием постинсультного когнитивного нарушения. Лечение такого пациента необходимо проводить с учетом рекомендаций унифицированных протоколов по ведению пациентов с АГ и ишемическим инсультом и должно включать адекватную антигипертензивную терапию, прием антитромбоцитарного препарата и статина. В качестве дополнительной терапии можно рассматривать назначение препаратов с нейротропными эффектами, которые хотя пока и не вошли в рекомендации по ведению больных с последствиями ишемического инсульта, но уже имеют подтверждения клинической эффективности результатами РКИ.

Список использованной литературы

1. Болезнь Паркинсона / Г.Н. Крыжановский, И.Н. Карбань, С.В. Магаева и др. — М.: Медицина, 2002. — С. 336.
2. Бурчинський С.Г. Старіння мозку та вікова патологія: від фармакології — до фармакотерапії / С.Г. Бурчинський // Вісн. Фармакол. Фарм. — 2002. — № 1. — С. 12-17.
3. Демографія і стан здоров'я народу України: [аналітично-статистичний посібник]; за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. — Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», МВЦ «Медінформ», 2010. — 144 с.
4. Зенков Н.К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшикова, В.П. Реутов // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 30-34.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: роль трехкомпонентных комбинаций / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Е.А. Троицкая // Кардиология. — 2011. — № 6.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: роль трехкомпонентных комбинаций / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Е.А. Троицкая // РМЖ. — 2011. — № 4. — С. 27-33.
7. Компендиум [Электронный ресурс]. — 2015. — Режим доступа: <http://compendium.com.ua/atc>
8. Меньшикова Е.Б., Зеньков Н.К., Реутов В.П. Оксид азот и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных физиологических состояниях / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зеньков, В.П. Реутов // Биохимия. — 2000. — Т. 170. — С. 455-458.
9. Мителев Д.А. Новые возможности в терапии цереброваскулярных нарушений у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Д.А. Мителев // Український журнал дитячої ендокринології. — 2015. — № 3-4. — С. 36-41.
10. Наказ Міністерства охорони здоров'я 03.08.2012 № 602 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» (Перегляд 2015 р.).
11. Наказ МОЗ України від 24 травня 2012 року № 384 «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія».
12. Опыт успешного лечения диффузного аксонального повреждения у детей / В.И. Черный, Г.А. Городник, Е.В. Лазарева и др.; за ред. акад. Ю.П. Зозули. — К.: Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, 2003. — С. 208-209.
13. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия / Е.В. Ощепкова // Внутренняя медицина. — 2007. — № 1. — С. 48-53.
14. Профілактика уражень мозку при артеріальній гіпертензії / Ю.М. Сиренко, Л.Л. Вавілова, В.М. Гранич та ін.; Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування. — К.: Маріон, 2011. — 408 с.
15. Стуров Н.В. Органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов) / Н.В. Стуров // Справочник поликлинического врача. — 2009. — № 8. — С. 31-34.
16. Товажнянская Е.Л. Постинсультные когнитивные нарушения. Актуальность проблемы и современные пути ее решения / Е.Л. Товажнянская // Therapia. — 2015. — № 9. — С. 24-27.
17. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal (2013) 34, 2159-2219.
18. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke / W.M. Clark, B.J. Williams, K.A. Selzer et al. // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 2592-2597.
19. Adibhatla R.M. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-Choline) in stroke and other CNS disorders / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher // Neurochemical Research. — 2005. — Vol. 30. — P. 15-23.
20. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher, R.J. Dempsey // J. Neurochem. — 2002 — Vol. 80. — P. 12-23.
21. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Triple Combination Therapy in Moderate/Severe Hypertension: Secondary Analyses Evaluating Efficacy and Safety / D.A. Calhoun, Y. Lacourciere, T.Y. Chiang, R.D. Glazer // Adv. Ther. — 2009. — Vol. 26. — P. 1012-1023.
22. Bruhwyler J. Facilitatory effects of chronically administered citicoline on learning and memory processes in the dog / J. Bruhwyler, J.F. Liegeois, J. Geczy // Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat. — 1998 — Vol. 22. — P. 115-128.
23. Citicoline improves verbal memory in aging / P.A. Spiers, D. Myers, G.S. Hoohanadel et al. // Arch. Neurol. — 1996. — Vol. 53. — P. 441-448.
24. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis / G. Reboldi, F. Angeli, C. Cavallini et al. // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26. — P. 1282-1289.
25. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic Applications of Citicoline for Stroke and Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Review of the Literature / R. Conant // Altern. Med. Rev. — 2004. — Vol. 9 (1). — P. 17-31.
26. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine / H. Drexler, A.M. Zeiher, K. Meinzer, H. Just // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 1546-1550.

27. D'Orlando K.J. Citicolone (CDP-choline): mechanisms of action and effects In ischemic brain injury / K.J. D'Orlando, B.W. Sandage // *J. Neurol. Res.* — 1995. — Vol. 17. — P. 281-284.
28. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine /valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-TAND study / J.M. Flack, D.A. Calhoun, L. Satlin et al.] // *J. Hum. Hypertens.* — 2009. — Vol. 23. — P. 479-489.
29. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study / Y. Allemann, B. Fraile, M. Lambert et al. // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* — 2008. — Vol. 10. — P. 185-194.
30. Federico A. Современные перспективы в ведении постинсультных когнитивных нарушений / A. Federico, A. Guekht, M. Brainin // *Therapia.* — 2014. — № 8-9 (91). — С. 49-53.
31. Fioravanti M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly / M. Fioravanti, M. Yanagi. — *The Cochrane Data-base of Systematic Reviews*, 2009. — Issue 3.
32. Forette F. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study / F. Forette // *Arch. Intern Med.* — 2002. — Vol. 162 (18). — P. 2046-2052.
33. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials / Yongy Bai, Lan Sun, Tao Yang et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89. — P. 77-84.
34. Injury and repair in the neurovascular unit / C. Xing, K. Hayakawa, J. Lok et al. // *Neurol. Res.* — 2012. — Vol. 34. — P. 325-330.
35. Jose Alvarez-Sabin Román Citicolone in Vascular Cognitive Impairment and Vascular Dementia After Stroke / Álvarez-Sabín Jose, C. Gustavo // *Stroke.* — 2011 — Vol. 42. — P. S40-S43.
36. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemichumans / M.A. Crager, S.J. Gallagher, X.J. Girerd et al. // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90. — P. 1242-1253.
37. Mir C. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons / C. Mir, J. Clotet, R. Aledo // *J. Mol. Neurosci.* — 2003. — Vol. 20. — P. 53-60.
38. MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) / J. Schrader, S. Luders, A. Kulschewski et al. // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — P. 1218-1226.
39. Oral citicolone in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trial / A. Davalos, J. Castillo, J. Alvarez-Sabin et al. // *Stroke.* — 2002. — Vol. 33. — P. 2850-2857.
40. Palleschi M. Invecchiamento cerebrale patologico. Osservazioni personali con l'impiego della citicolina / M. Palleschi, G. Capobianco // *Clin. Ter.* — 1988. — Vol. 125. — P. 121-128.
41. Prediction poststroke dementia / J.H. Lin, R.T. Lin, C.T. Tai et al. // *Neurology.* — 2003. — Vol. 61. — P. 343-348.
42. Randomised trial of a perindoprilbased blood-pressurelowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. PROGRESS Collaborative Group // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 1033-1041.
43. Rao A.M. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transien forebrain ischemia? / A.M. Rao, J.F. Hatcher, R.J Dempsey. // *Brain Res.* — 2001. — Vol. 893. — P. 268-272.
44. Saver J.L. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis / J.L. Saver, J. Wilterdink // *Stroke.* — 2002. — Vol. 33. — P. 353.
45. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use / J.J. Secades // *Methods & Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 24, suppl. B. — P. 1-53.
46. Secades J.J. Citicolone in the treatment of traumatic brain injury / J.J. Secades // *Drugs Today.* — 2004. — Vol. 40, suppl. B. — P. 1-18.
47. The MCA Stroke Trial: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Cerebrolysin in patients with ischemic stroke Neuroprotection in ischemic stroke: 26-th International Stroke Conference, AHA, 2001 / G. Ladurner et al. // *Stroke.* — 2001. — Vol. 32. — P. 323-347.
48. Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke / A. Rogalewski, A. Schneider, E.R. Ringelstein et al. // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37. — P. 1129-1136.
49. Triple Antihypertensive Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide: A Randomized Clinical Trial / D.A. Calhoun, Y. Lacourciere, T.Y. Chiang, R.D. Glazer // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54. — P. 32-39.
50. Triplixam [Электронный ресурс] / Summary of product characteristics, labelling and package leaflet // Les Laboratoires Servier. — Режим доступа: <http://www.servier.com/sites/default/files/Triplixam%20RCP%20-%2018-2-2013.pdf>
51. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis [Электронный ресурс] / Li Nien-Chen et al. — http://www.bmj.com/cgi/content/full/340/jan12_1/b5465?view=long&pmid=2006825
52. Ward N.L. The neurovascular unit and its growth factors: coordinated response in the vascular and nervous systems / N.L. Ward, J.C. Lamanna // *Neurol. Res.* — 2004. — Vol. 26. — P. 870-883.

Надійшла до редакції 11.08.2016 р.

TREATMENT OF PATIENTS WITH HIGH RISK HYPERTENSION AND POSTSTROKE COGNITIVE IMPAIRMENT FROM THE PERSPECTIVE OF EVIDENCE MEDICINE

L.L. Sydorova

Abstract

Case description of the patient with high risk hypertension and poststroke cognitive impairment was presented. Rationalization was provided for treatment of the patient based on the current national universal protocols for treatment of patients with hypertension and ischemic stroke. Evidence base was reviewed for medicines with neuroprotective effects including universal physiological and metabolic regulator with angioprotective properties L-arginine and multimodal neuroprotector citicolone. Mechanisms of neuroprotective action for both medicines as well as their role in the treatment of patients with poststroke cognitive impairment were described.

Keywords: hypertension, poststroke cognitive impairment, neuroprotectors, citicolone, L-arginine.