

Начальные проявления поражения головного мозга при артериальной гипертензии: клинический случай и возможности цитиколина

Т. М. Остроумова, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского¹

О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского¹, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии²

О. В. Головина, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Early signs of hypertension-mediated brain damage: case report and possibilities of citicoline

T. M. Ostroumova, O. D. Ostroumova, O. V. Golovina

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education; Moscow, Russia

Резюме

Когнитивные нарушения (КН) являются основным клиническим проявлением поражения головного мозга при артериальной гипертензии (АГ) и встречаются на самых ранних этапах заболевания. Рассматриваются классификация КН и тактика ведения пациентов с АГ и КН. Представлено описание типичного клинического случая пациентки среднего возраста с легкими КН и АГ, а также их лечение. Рассматривается применение цитиколина для коррекции КН с позиции доказательной медицины.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, цитиколин.

Summary

Cognitive impairment (CI) are the main clinical symptom of hypertension-mediated brain damage and are present at the earliest stages of the disease. Classification of CI and clinical approach for patients with hypertension and CI are presented. A case report of a typical patient with hypertension and mild CI and their treatment is described. Evidence based management of CI with citicoline is discussed.

Key words: arterial hypertension, cognitive impairment, citicoline.

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшей медицинской, социальной и экономической проблемой. Хорошо известно, что АГ чаще встречается у пожилых пациентов, однако и в среднем возрасте ее распространенность высока и достигает 44% [1]. Проявлением поражения головного мозга при АГ считают изменения на магнитно-резонансной томографии (МРТ) – гиперинтенсивные изменения белого вещества, лакунарные инсульты и микрокровоизлияния, которые клинически проявляются когнитивными нарушениями (КН) [2]. Для пациентов с АГ характерны так называемые сосудистые КН (СКН), то есть нарушение управляющих (син. «исполнительные», от англ. executive functions) функций при сохранной памяти, что отличает их от пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера [3, 4]. Такие пациенты чаще всего предъявляют жалобы на снижение концентрации и устойчивости вни-

мания, трудности в планировании деятельности и переключаемости с одного вида деятельности на другой, возможны замедленность мышления и повышенная отвлекаемость [3, 4]. Выделяют субъективные, легкие, умеренные и тяжелые КН [3, 5]. Субъективные КН диагностируют при наличии у пациента жалоб и отсутствии объективных признаков когнитивного снижения. Под легкими КН понимают небольшое отклонение от возрастной нормы при расширенном нейропсихологическом исследовании. Для умеренных когнитивных нарушений характерны определенные признаки, по данным нейропсихологических методов исследования, но без выраженных нарушений повседневной активности [5, 6]. Выраженные КН (сосудистая деменция) характеризуются выраженными затруднениями в профессиональной и социально-бытовой сферах [3, 6].

Следует отметить, что КН у пациентов с АГ встречаются и в среднем возрасте. При этом они развиваются весьма рано, в том числе и у пациентов с впервые выявленной АГ [7]. По результатам одного из исследований (103 пациента среднего возраста с нелеченой АГ I–II степени, I–II стадии; 50 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту), пациенты с АГ, по сравнению с контрольной группой, уже на начальных стадиях заболевания хуже справлялись с тестами, оценивавшими переключаемость с одного вида деятельности на другой, а также имели статистически значимо меньший средний балл по Монреальской шкале оценки когнитивных функций [8].

Тактика ведения пациента с АГ и КН включает в первую очередь нормализацию уровня АД. Однако на настоящий момент недостаточно данных о преимуществе какого-либо класса антигипертензивных препара-

ратов. В недавно опубликованном метаанализе [9] не удалось выявить статистически значимых взаимосвязей между классами антигипертензивных препаратов и снижением риска развития деменции у пациентов в возрасте ≤ 65 лет. Имеются данные, что при тяжелых СКН могут быть потенциально использованы ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и блокатор глутаматных рецепторов (мемантин), однако данные препараты более эффективны при болезни Альцгеймера или ее сочетании с сосудистой деменцией [10]. В связи с этим у пациентов с СКН часто применяются препараты, способные оказывать положительное влияние на КФ. Их эффективность дискуссионна, поэтому особый интерес представляют препараты, эффективность и безопасность которых доказаны в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Одним из таких препаратов является цитиколин, который имеет наибольшую доказательную базу среди препаратов, которые принято называть нейропротекторами (14 рандомизированных клинических исследований, возраст пациентов – 55–70 лет, в 12 исследованиях принимали участие пациенты с легкими и умеренными СКН и [или] сосудистой деменцией) [11]. В приведенном клиническом случае рассматривается динамика состояния КФ на фоне применения цитиколина у типичного пациента среднего возраста с АГ и КН.

Клинический случай

Пациентка М., 56 лет, по профессии экономист. Жалуется на повышенную утомляемость при умственной нагрузке, стало сложнее сконцентрироваться на работе и переключаться с одного вида деятельности на другой. Данные жалобы беспокоят с марта: в связи с эпидемией коронавирусной инфекции пациентка была вынуждена перейти на дистанционный режим работы, ей пришлось осваивать новые компьютерные навыки.

Пациентка в течение последних 5 лет отмечает эпизодическое повышение АД до 160/100 мм рт. ст. Два года назад в поликлинике по месту

жительства пациентке был впервые поставлен диагноз АГ II стадии, II степени. Пациентке была назначена фиксированная комбинация периндоприла 2 мг в сутки и индапамида 0,5 мг в сутки. Пациентка принимала препарат регулярно, на фоне приема АД составляло 125/75 мм рт. ст. по результатам самоизмерения.

Анамнез жизни: росла и развивалась соответственно возрасту, хронические заболевания, помимо АГ, отрицает. В наследственном анамнезе: отец и мать пациентки также страдали АГ, отец умер в 73 года вследствие геморрагического инсульта, мать – в 78 лет от инфаркта миокарда. Вредные привычки: не курит, алкоголь употребляет 1–2 раза в месяц по 150–300 мл слабоалкогольных напитков.

При осмотре: пациентка нормального питания, рост 165 см, вес 65 кг, индекс массы тела – 23 (нормальный вес), окружность талии 75 см. АД: 123/72 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 уд./мин.

В неврологическом статусе: пациентка в сознании, ориентирована в месте и времени, критика сохранена. Черепно-мозговая иннервация – без патологии. Выявляются рефлексы орального автоматизма: хоботковый, ладонно-подбородочный с двух сторон. Парезов нет, сухожильные рефлексы живые, S = D. Патологические рефлексы отсутствуют. Мышечный тонус не изменен. Походка без особенностей. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива, проба Ромберга отрицательная. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. Тазовые функции контролирует.

Нейропсихологическое исследование: по Монреальской шкале оценки когнитивных функций – 28 баллов (норма). Нарушений праксиса, речи, памяти не выявлено. Единственное отклонение от возрастной нормы выявляется в части В теста построения маршрута (пациентке нужно было как можно быстрее провести линию от буквы к цифре, меняя буквы в алфавитном порядке, а цифры – в возрастающем, например: 1–А–2–Б–3–В и т.д.) – 103 с (норма до 90 с).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS): часть I (оценка уров-

ня тревоги) – 2 балла (норма), часть II (оценка уровня депрессии) – 0 баллов (норма).

Лабораторные методы исследования: общий анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови – без патологии.

Электрокардиография: синусовый ритм, отклонение ЭОС влево.

Эхокардиографическое исследование: незначительная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка

Дуплексное ультразвуковое исследование общих сонных артерий: комплекс интима-медиа общих сонных артерий не утолщен, неокклюзирующие атеросклеротические бляшки в системе обеих сонных артерий на экстракраниальном уровне (25 %).

МРТ головного мозга: единичные гиперинтенсивные изменения белого вещества, лейкоареоз по типу «шапочек». Фазекас 1.

В связи с жалобами пациентки, наличием в неврологическом статусе рефлексов орального автоматизма, отсутствием каких-либо выраженных нарушений при исследовании когнитивного статуса (отклонение от возрастной нормы выявлено лишь в одном из используемых тестов), отсутствием эмоциональных нарушений, наличием признаков поражения органов-мишеней АГ (гипертрофия миокарда левого желудочка, изменения на МРТ головного мозга), пациентке был поставлен диагноз: синдром легких когнитивных нарушений на фоне АГ II стадии, II степени.

Была назначена терапия: Нооцил (цитиколин) 10 мл раз в день в течение 3 месяцев, рекомендовано продолжить прием антигипертензивной терапии.

На повторном приеме через 2,5 месяца: пациентка активных жалоб не предъявляет, отмечает, что на фоне терапии стала меньше уставать во время работы, улучшилось общее состояние, стало легче справляться с рабочими заданиями. Терапию переносила хорошо, побочных эффектов и эпизодов гипо- и гипертензии по результатам самоизмерения АД не отмечалось.

При осмотре: АД – 125/75 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 82 уд./мин.

Нейропсихологическое исследование: Монреальская шкала оценки когнитивных функций – 29 баллов (норма). Нарушений праксиса, речи, памяти не выявлено. Часть В теста построения маршрута выполняет в соответствии с возрастной нормой.

В приведенном клиническом случае описано улучшение КФ у пациентки среднего возраста с АГ и легкими КН на фоне терапии Нооцилом (цитиколином). Учитывая тот факт, что КН у данной пациентки не были связаны с тревожными и (или) депрессивными нарушениями, а также не являлись следствием нормализации уровня АД на фоне антигипертензивной терапии, наиболее вероятным представляется положительное влияние цитиколина.

Цитиколин или цитидин-5'-дифосфата холин (ЦДФ-холин) является важнейшим внутриклеточным предшественником, необходимым для синтеза фосфатидилхолина – фосфолипид, входящего в структуру клеточной мембраны [11]. У пациентов с АГ часто развивается гипоперфузия определенных зон головного мозга [7], что вызывает хроническую ишемию и разрушение фосфатидилхолина до свободных жирных кислот и свободных радикалов, которые оказывают токсическое действие. ЦДФ-холин ингибирует апоптоз, ассоциированный с церебральной ишемией и нейродегенерацией, и, таким образом, способен оказывать нейропротективный эффект. Так, цитиколин приводил к улучшению способности к обучению в модели церебральной гипоперфузии [12]. Кроме того, цитиколин улучшает метаболизм и других нейротрансмиттеров, необходимых для нормального функционирования КФ [13].

В Кокрейновском систематическом обзоре [11] (14 рандомизированных клинических исследований, возраст пациентов – 55–70 лет, в 12 исследованиях – пациенты с легкими и умеренными СКН и [или] сосудистой деменцией) цитиколин показал положительное влияние на память (95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,10–0,68) и поведенческие нарушения (95% ДИ: –1,20 ... –0,20). Также была продемонстрирована тенденция к улучшению внимания (95% ДИ: –0,23 ... 0,06), однако не стати-

стически значимая, что может быть связано с большим разнообразием используемых методов оценки КФ и отсутствием шкал для оценки управляющих функций в протоколах исследований, включенных в данный систематический обзор. Улучшение управляющих функций, внимания и зрительно-пространственных навыков на фоне терапии цитиколином было продемонстрировано в исследовании J. Alvarez-Sabin и соавт. [14] (163 участника после первого ишемического инсульта, средний возраст $67,5 \pm 10,7$ года, 60,1% имели АГ).

В приведенном клиническом случае улучшение КФ произошло уже через 2,5 месяца после назначения цитиколина. Это может быть связано с тем, что наша пациентка относится к пациентам среднего возраста, имеет небольшую длительность АГ, легкие КН, и не имеет сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на состояние КФ, например сахарный диабет, фибрилляция предсердий. Однако у пациентов старшего возраста может быть необходима более длительная терапия цитиколином. Так, в итальянском исследовании IDEALE [15] (349 участников, возраст ≥ 65 лет, период наблюдения 9 месяцев, более 70% страдали АГ) статистически значимые различия по среднему баллу краткой шкалы оценки психического статуса между группами лечения и контрольной были выявлены на 3-м ($p < 0,0001$) и 9-м месяцах ($p < 0,0001$) терапии. У пациентов с АГ, перенесших инсульт, может потребоваться более долгий прием препарата. Так, в опубликованных в дальнейшем результатах исследования J. Alvarez-Sabin и соавт. [16] терапия цитиколином статистически значимо ($p = 0,005$) улучшала когнитивный статус, по сравнению с исходным уровнем, через 2 года после первого ишемического инсульта.

Особенно важными в терапии КН у пациента с АГ являются безопасность применяемого препарата и отсутствие его влияния на уровень АД. По данным кокрейновского обзора [11], побочные эффекты на фоне терапии цитиколином встречались реже, чем в группе плацебо, что позволяет говорить о безопасности и хорошей

переносимости препарата. В исследовании IDEALE [15] не было зарегистрировано ни одной серьезной нежелательной побочной реакции.

Заключение

Приведенный клинический случай является яркой иллюстрацией положительного влияния Нооцила (цитиколина) на когнитивные функции. Особенностью данного случая является относительно молодой возраст пациентки, небольшая длительность АГ, тем не менее у нее уже имелись КН. Также обращает на себя внимание, что на фоне назначенной антигипертензивной терапии были достигнуты целевые уровни АД, однако нарушения КФ сохранялись, что продиктовало необходимость назначения специального лекарственного средства для их коррекции. Нами был выбран цитиколин в связи с наличием обширной доказательной базы, иллюстрирующей его высокую эффективность и отличную переносимость.

Данный клинический пример иллюстрирует необходимость комплексного подхода к лечению КН у пациентов с АГ – применение базовой терапии, направленной на коррекцию факторов риска, прежде всего антигипертензивной терапии, в сочетании с нейропротекторной терапией с учетом данных доказательной медицины.

Список литературы

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. [Boytsov S. A., Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Deev A. D., Artamonova G. V., Gatagonova T. M. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (4): 4–14. (In Russ.)). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018; 00: 1–98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменция. Руководство для врачей. М.: Мед-Прессинформ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mkhitarayan EA. Dementia. A guide for doctors. Moscow: MedPress-Inform; 2011. 272 p. (In Russ.).]



Нооцил®

Нейроны мозга под надежной защитой!

Цитиколин

Раствор для приема внутрь
100 мг/мл, 10 мл

**Преимущества
индивидуальной упаковки:**

Удобство приема –
1 флакон на 1 применение

Точность дозирования

Возможность всегда
иметь препарат при себе



4. Парфенов В. А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11 (Прил. 3): 61–67. [Parfenov VA Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019; 11 (3S): 61–67. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67>
5. Коберская Н. Н., Остроумова Т. М. Доумеренное когнитивное снижение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (2): 92–97 [Koberskaya N. N., Ostroumova T. M. Near-moderate cognitive decline. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (2): 92–97. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-92-97>
6. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke*. 2011; 42 (9): 2672–2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
7. Остроумова Т. М., Остроумова О. Д., Парфенов В. А. Ранние признаки поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11 (3S): 32–37. [Ostroumova T. M., Ostroumova O. D., Parfenov V. A. Early signs of damage to the brain as a target organ in hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11 (3S): 32–37. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-32-37>
8. Парфенов В. А., Остроумова Т. М., Остроумова О. Д., Павлеева Е. Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2018; 90 (9): 15–26 [Parfenov V. A., Ostroumova T. M., Ostroumova O. D., Pavleyeva E. E. Features of the clinical picture in patients of middle age with essential hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018; 90 (9): 15–26 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/terarkh201809015-26>
9. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, Tully PJ, Wang W, Phillips C et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020; 19 (1): 61–70. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30393-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30393-X)
10. Kaviarajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007; 6 (9): 782–792. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70195-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70195-3)
11. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2): CD000269. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000269.pub2>
12. Lee HJ, Kang JS, Kim YI. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Clin Neurol*. 2009; 5 (1): 33–38. <https://doi.org/10.3988/jcn.2009.5.1.33>
13. Secades JJ. Citicoline in the treatment of cognitive impairment. *J Neurol Exp Neurosci*. 2019; 5 (1): 14–26. <https://doi.org/10.17756/jnen.2019-047>
14. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, Santamarina E, Maisterra O, Ribo M et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35 (2): 146–154. <https://doi.org/10.1159/000346602>
15. Cofroneo AM, Castagna A, Putignano S, Lacava R, Fantò F, Monteleone F et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 131–137. <https://doi.org/10.2147/CIA.S38420>
16. Alvarez-Sabin J, Santamarina E, Maisterra O, Jacas C, Molina C, Quintana M. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (3): 390. <https://doi.org/10.3390/ijms17030390>

Для цитирования: Остроумова Т. М., Остроумова О. Д., Головина О. В. Начальные проявления поражения головного мозга при артериальной гипертензии: клинический случай и возможности цитиколина. Медицинский алфавит. 2020; (19): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-24-28>.

For citation: Ostroumova T. M., Ostroumova O. D., Golovina O. V. Early signs of hypertension-mediated brain damage: case report and possibilities of citicoline. *Medical alphabet*. 2020; (19): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-24-28>.



4-е Штульмановские чтения

Неврология в клинических примерах.

Эта обманчивая неврология

30 ноября 2020, Москва



Председатель: О. С. Левин — профессор, д.м.н., заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Документация по мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефону +7 (499) 728-06-38

EEC Medical
Educational Event Coordinator