

Артериальная гипертензия как глобальная неврологическая проблема и перспектива многофакторной церебропротекции: фокус на комбинированные препараты

М.В. Путилина, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, в мире за относительно короткий период – около 10 лет – увеличилось количество пациентов с артериальной гипертензией: с 650 млн до 1,3 млрд. В неврологической практике колебания артериального давления ассоциированы с острыми нарушениями мозгового кровообращения, хронической ишемией головного мозга, когнитивными нарушениями, деменцией. В то же время низкое давление также вызывает необратимые изменения в коре головного мозга, особенно у пожилых пациентов, и сопряжено с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенерации. Поэтому в зарубежной литературе колебания артериального давления рассматривают как глобальную неврологическую проблему. Многогранность патологических изменений при ряде факторов риска развития артериальной гипертензии требует раннего назначения церебропротекторов – препаратов, воздействующих на все звенья нейроваскулярной единицы. Одна из современных стратегий лечения – применение полипилюль, представляющих собой комбинацию двух или трех лекарственных веществ в одной таблетке. Стратегия полипилюль нашла отражение в новых схемах лечения неврологических заболеваний. Хорошо зарекомендовали себя комплексы нестероидных противовоспалительных препаратов с витаминами или миорелаксантами, нескольких антиоксидантов, двух нейропротекторов. Фиксированные комбинации – основа многофакторной церебропротекции без увеличения фармакологической нагрузки, способ повышения комплаенса. Фиксированная комбинация «Пикамилон + экстракт гинкго билоба» – пример оптимального синергизма как фармакодинамического (потенцирование и суммирование вазопротекторного и антиоксидантного эффекта Пикамилона, с одной стороны, усиление нейротрансмиттерного действия экстракта гинкго билоба – с другой), так и фармакокинетического (комплекс не требует корректировки доз, зависящих от возраста пациентов, так как состав подобран согласно длительным клиническим испытаниям в оптимальных дозировках) воздействия.

Ключевые слова: болезнь мелких сосудов, васкулопатия, глиопатия, нейродегенерация, когнитивные нарушения, гипотензивные препараты, полипилюли

Для цитирования: Путилина МВ. Артериальная гипертензия как глобальная неврологическая проблема и перспектива многофакторной церебропротекции: фокус на комбинированные препараты. *Медицинский совет*. 2024;18(12):15–20. <https://doi.org/10.21518/ms2024-278>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Arterial hypertension as a global neurological problem and the prospect of multifactorial cerebroprotection: Focus on combination drugs

Marina V. Putilina, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

According to a WHO report, the number of patients with arterial hypertension in the world has increased from 650 million to 1.3 billion over a relatively short period of about 10 years. In neurological practice, fluctuations in blood pressure are associated with acute cerebrovascular accidents, chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, and dementia. At the same time, low blood pressure also causes irreversible changes in the cerebral cortex, especially in elderly patients, and is associated with a risk of developing cardiovascular diseases and neurodegeneration, therefore, in foreign literature, fluctuations in blood pressure are considered a global neurological problem. The versatility of pathological changes in a number of risk factors for the development of hypertension requires early prescription of cerebroprotectors – drugs that affect all parts of the neurovascular unit. One of the modern treatment strategies is the use of polypills, which are a combination of 2 or 3 medicinal substances in one tablet. The polypill strategy is reflected in new treatment regimens for neurological diseases. Complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs with vitamins or muscle relaxants, several antioxidants, and two neuroprotectors have proven themselves to be effective. Fixed combinations are the basis for multifactorial cerebroprotection without increasing the pharmacological load,

a way to increase compliance. The fixed combination of Picamilon + Ginkgo Biloba extract is an example of optimal synergism as pharmacodynamic (potentiation and summation of the vasoprotective and antioxidant effects of Picamilon on the one hand, enhancing the neurotransmitter effect of Ginkgo Biloba extract on the other) and pharmacokinetic (the complex does not require dose adjustment depending on the age of the patients, since the composition was selected according to long-term clinical trials in optimal dosages) action.

Keywords: small vessel disease, vasculopathy, gliopathy, neurodegeneration, cognitive impairment, antihypertensive drugs, polypharmacy

For citation: Putilina MV. Arterial hypertension as a global neurological problem and the prospect of multifactorial cerebroprotection: Focus on combination drugs. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-278>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, в мире за относительно короткий период – около 10 лет – увеличилось количество пациентов с артериальной гипертензией (АГ): с 650 млн до 1,3 млрд¹. После пандемии новой коронавирусной инфекции эта тенденция усугубилась: сейчас каждый 3-й житель Земли в возрасте старше 18 страдает АГ [1]. Парадоксально, но большая часть этих людей не знают о своем диагнозе, не получают профильного лечения и, как следствие, имеют выраженные необратимые поражения различных органов и систем [2]. В неврологической практике колебания артериального давления (АД) ассоциированы с острыми нарушениями мозгового кровообращения, хронической ишемией головного мозга, когнитивными нарушениями, деменцией. Болезнь мелких сосудов, развивающаяся при длительной АГ, сама может провоцировать или ухудшать течение болезни Альцгеймера при стертом клиническом дебюте в более раннем возрасте [3]. В то же время низкое АД также вызывает необратимые изменения в коре головного мозга, особенно у пожилых пациентов, и сопряжено с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенерации, поэтому в зарубежной литературе колебания АД рассматриваются как глобальная неврологическая проблема [4, 5].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА МОЗГ

Головной мозг – один из наиболее уязвимых для АГ органов-мишеней. Традиционно патогенетические механизмы АГ связывали с нарушениями ауторегуляции церебрального кровотока, изменениями тонуса церебральных артерий, развитием вазоспазма, гипоперфузией [4–7]. Переоценка взглядов на активацию иммунной системы при различных патологиях привела к тому, что появились данные о новых негативных эффектах АГ [5].

Раннее сосудистое повреждение (васкулопатии) запускается усиленной миграцией лейкоцитов, что изменяет проницаемость гематоэнцефалического барьера [8], вследствие чего происходит патологическая активация

микроглии с развитием глиопатий [9]. Одновременно этот патологический каскад приводит к прогрессированию эндотелиальных нарушений и митохондриальной дисфункции. Прогрессирующая эндотелиальная дисфункция наряду с окислительным стрессом и воспалением запускает ряд реакций, провоцирующих изменения всех составляющих нейроваскулярной единицы [4, 7]. Вазкулопатии чаще развиваются в артериях и венах мелкого калибра [6]. Болезнь мелких сосудов, ассоциированная с АГ, с позиций современной ангионеврологии включает еще и поражение капилляров. Механизмы повреждения варьируют от функциональных изменений вазомоторной регуляции, когда временно нарушается мозговой кровоток с быстрым восстановлением, до глубокого повреждения, вплоть до развития церебральной ишемии [4, 10]. Запускается порочный круг нарушения микроциркуляторного звена с развитием микротромбозов за счет вазомоторной дисфункции и нарушения гемореологических свойств циркулирующей крови [10–14]. Происходящие процессы, в том числе нарушение равновесия вазодилатации и вазоконстрикции, сопряжены с нарушениями гематоэнцефалического барьера за счет активации процессов адгезии. В последние годы рассматривается прогностическая значимость определения уровней растворимых молекул адгезии сосудистых клеток-1 (sVCAM-1) и молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), P- и E-селектинов для оценки прогрессирования когнитивных нарушений [13]. Доказана непрямая связь активации E-селектина с микрокровоточениями у пациентов с АГ [4, 13]. Изменяются уровни P-селектина, тканевого активатора плазминогена, фактора фон Виллебранда. Экспрессия последнего ассоциирована с усиленным тромбообразованием [15]. АГ приводит к изменениям иммунного ответа через систему естественных Т-киллеров и Toll-подобных рецепторов (TLR). Миграция лейкоцитов, инфильтрация Т-клеток в периваскулярное пространство, возбуждение TLR стимулируют развитие хронического воспаления с увеличением уровней провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли α , интерферона 1-го типа, хемокинов, С-реактивного белка и других медиаторов воспаления.

Воспаление, нарушение микроциркуляции, эндотелиальная и митохондриальная дисфункция – развивающиеся одновременно патологические процессы, способные ухудшить/нарушить ауторегуляцию мозгового кровотока, усилить окислительный стресс. У пациентов с длительно повышенными цифрами АД развивается так

¹ First WHO report details devastating impact of hypertension and ways to stop it. Available at: <https://resolvetosavelives.org/timeline/first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it/>.

называемая артериальная ригидность сосудов, гипер-активность внеклеточного матрикса, изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Совокупность повреждений приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки, которая является дополнительным фактором гипертрофии и вазоконстрикции. Нарушение церебральной ауторегуляции в мелких сосудах головного мозга затрагивает не только иннервацию сосудистой стенки, но и ее миогенный компонент, регулирующий естественный ответ на колебания АД [5]. Одновременно уменьшается плотность церебральных сосудов, сопряженных с гипоперфузией в стратегически значимых областях головного мозга. Повышается центральное систолическое и пульсовое АД, приводящее к ремоделированию и стенозу сосудов с развитием хронической гипоксии [16, 17]. Длительная церебральная гипоперфузия приводит к диффузным изменениям белого вещества головного мозга с развитием лейкоареоза и нейротрансмиссивной недостаточности. Сосудистые когнитивные нарушения – суммарный результат последствий АГ. Не только стойкое повышение АД, но даже его незначительная кратковременная вариабельность сопряжена с появлением неврологических симптомов, в том числе когнитивных дисбалансов. Вариабельность может быть спровоцирована рядом факторов, независимых от наличия АГ (таблица). В реальной клинической практике, как правило, у одного пациента имеется несколько факторов риска, часто приводящих к формированию резистентной АГ с быстрым нарастанием клинической симптоматики [18]. Полиморфность патогенетических механизмов может объяснить вариабельность клиники и постепенное (часто незаметное для пациента) ухудшение когнитивных функций.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В неврологической практике чаще применяется термин «нейропротекция», который отражает возможности нейрона адаптироваться к изменяющимся условиям, в том числе гипоксии, ишемии [19, 20]. Однако многогранность патологических изменений при ряде факторов риска развития цереброваскулярного заболевания, в том числе АГ,

требует более широкого подхода. Поэтому более точным, по мнению ряда авторов, является термин «церебропротекция», включающий:

- нейропротекцию (сохранение и защиту нейронов);
- васкулопротекцию (сохранение и защиту гематоэнцефалического барьера с уменьшением сосудистой проницаемости);
- глиопротекцию (сохранение/защиту всех глиальных клеток, включая астроциты и олигодендроглии) [21, 22].

Новое определение дало возможность оценивать ряд базовых препаратов с этой позиции. Так, например, исследования по влиянию гипотензивных препаратов на когнитивные функции, в частности блокаторов кальциевых каналов, блокаторов ренин-ангиотензионовых рецепторов и адrenoблокаторов, доказали их позитивное влияние на коррекцию когнитивных функций у пациентов на ранних стадиях гипертонической болезни и сосудистой деменции [23]. До сегодняшнего времени недостаточно изучены механизмы их церебропротективного действия, особенно по оценке пользы/риска при длительном применении, тем более что каждый из препаратов имеет только дополнительный (не основной) терапевтический потенциал, которого недостаточно для коррекции умеренных и тяжелых когнитивных расстройств в условиях хронических процессов гипоксии и воспаления. Проблема стабилизации цифр АД тоже до конца не решена, так как использование монотерапии часто не позволяет достичь желаемого результата [20, 22].

Одна из современных стратегий лечения АГ – применение полипилюль, представляющих собой комбинацию двух или трех лекарственных веществ в одной таблетке [24]. В 2022 г. опубликованы данные исследования SECURE – «Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей», которое подтвердило преимущество и безопасность использования этой стратегии [25]. В неврологической практике традиционно используется комплексная схема совместного или последовательного назначения нейромедиаторных препаратов и антиоксидантов. Она зачастую проводится без учета лекарственного взаимодействия, при этом увеличивается риск полипрагмазии, снижается приверженность к терапии из-за длительного приема и не всегда удобного

- **Таблица.** Факторы, провоцирующие вариабельность артериального давления (адаптировано по [5])
- **Table.** Factors that provoke blood pressure variability (adapted from [5])

Фактор	Патогенетические механизмы повреждения
Сосудистый	Жесткость артерий, податливость резистентной артерии, ремоделирование сосудов, нарушение баланса вазоконстрикции и вазодилатации
Нейрогенный	Нарушения симпатической, парасимпатической и барорефлекторной системы
Гуморальный	Дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелина
Стресс, эмоции, физическая тренировка, циркадный ритм, климат, окружающая среда	Прогрессирующая эндотелиальная, митохондриальная дисфункция, хроническая гипоксия, оксидативный стресс
Пожилые возраст	Атеросклероз, гипоксия, изменения сосудистой стенки (липогиалиноз, артериосклероз), нарушения кардиальной сферы, возрастные нейродегенеративные процессы, коморбидные состояния
Последствия новой коронавирусной инфекции	Коагулопатии, хроническая гипоксия, снижение иммунного ответа, хроническое воспаление, длительная гипоксия

режима дозирования. Срок комплексной церебропротекции должен быть не менее 3 мес. [26]. Поэтому стратегия полипиплюль нашла отражение в новых схемах лечения неврологических заболеваний. Хорошо зарекомендовали себя комплексы нестероидных противовоспалительных препаратов с витаминами или миорелаксантами, нескольких антиоксидантов, двух нейтропротекторов [27–30]. Фиксированные комбинации – основа многофакторной церебропротекции без увеличения фармакологической нагрузки, способ повышения комплаенса. Согласно определению, комбинация фиксированных доз (FDC) в одной таблетке – лекарственное средство, состоящее из двух или более активных ингредиентов [31]. У пациентов с АГ даже на ранних стадиях целесообразно использовать комбинацию субстанций с вазотропным, нейромедиаторным, антиоксидантным эффектом, добиваясь коррекции эндотелиальной и митохондриальной дисфункции [32].

Одним из комбинированных препаратов, подтвердивших свою эффективность в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с АГ, является Пикамилон Гинкго [33]. Это комбинированный препарат, содержащий экстракт листьев гинкго двулопастного (ЭГБ) 40,0 мг и никотиноил гамма-аминомасляную кислоту 20,0 мг. Каждый компонент препарата имеет большую доказательную базу, входит в ряд клинических рекомендаций [33–36]. ЭГБ имеет в своем составе несколько химических соединений, отвечающих за разные терапевтические эффекты. Флавоноиды, терпеноиды и лигнаны и другие компоненты (микроэлементы, алкилфенолы, полисахариды) дают возможность реализации плейотропного действия [34]. Экстракт обладает рядом свойств, присущих истинным антиоксидантам, вазопротекторам, нейтропротекторам, обладает умеренным антиагрегантным эффектом, что позволяет рекомендовать его пациентам с болезнью малых сосудов, профилактируя микротромбозы. ЭГБ способен уменьшать симптомы астении, депрессии, нормализовать нарушения сна, когнитивные расстройства, уменьшать выраженность шума в ушах. Относительно недавно были описаны его гипотензивные и ренопротективные свойства, которые реализуются за счет ингибирования оксида азота в почках и снижения уровня интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и других медиаторов воспаления [35]. ЭГБ как эндотелиопротектор увеличивает эндотелиальные внутриклеточные уровни Ca и эндотелий-зависимую вазодилатацию. Вероятно, гипотензивный эффект может быть объяснен увеличением экспрессии eNOS и продукции оксида азота. Появились данные о возможном дополнительном гипогликемическом эффекте ЭГБ [36]. Клинические исследования подтвердили нейтропротективный эффект у пациентов с деменцией и умеренными когнитивными нарушениями. Таким образом, благодаря синергизму компонентов ЭГБ представляет собой уникальную модель регуляции сосудистого русла (ангиопротектор) и работы нейроваскулярной единицы в целом (церебропротектор). В отличие от многих вазоактивных препаратов, ЭГБ обладает венотоническим действием, что позволяет назначать его пациентам с нарушениями венозного оттока.

Пикамилон – комбинация ниацина (витамин B_3) и гамма-аминомасляной кислоты [37]. Одна из важных характеристик препарата – способность легко проникать через гематоэнцефалический барьер. С позиций современной клинической фармакологии молекулы – производные гамма-аминомасляной кислоты обладают сбалансированным возбуждающим и тормозящим действием с дополнительным энергоусиливающим эффектом. Пикамилон стимулирует метаболизм нейроваскулярной единицы, тем самым улучшая когнитивные функции мозга – память, концентрацию внимания, способность к обучению, речь. Он легко совместим с базовой терапией АГ, так как практически не имеет отрицательных межлекарственных взаимодействий. Витамин B_3 – важный компонент энергетической цепи, он регулирует экспрессию генов развития клеточного цикла, обеспечивая восстановление поврежденной структуры ДНК, ускоряя дифференцировку нейрональных клеток предшественников [38, 39]. Суммируя вышеизложенное, можно утверждать, что препарат Пикамилон имеет многокомпонентный механизм действия: антиоксидантный, антигипоксический, транквилизирующий, мнестикокорректирующий.

Фиксированная комбинация препарата Пикамилон Гинкго – пример оптимального синергизма как фармакодинамического (потенцирование и суммирование вазопротекторного и антиоксидантного эффекта Пикамилон, с одной стороны, усиление нейротрансмиттерного действия ЭГБ – с другой), так и фармакокинетического (комплекс не требует корректировки доз, зависящих от возраста пациентов, так как состав подобран согласно длительным клиническим испытаниям в оптимальных дозировках Пикамилон и ЭГБ) действия. Фармакологический синергизм позволяет говорить о более расширенном церебропротективном эффекте с воздействием на разные мишени и рецепторы. Пикамилон Гинкго выступает своеобразным фармакомодулятором большинства процессов в центральной нервной системе, особенно при АГ, более эффективно способствует восстановлению нейрональных связей, процессов нейропластичности. Клинически это получило подтверждение по результатам многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного исследования по оценке клинической эффективности препарата Пикамилон Гинкго и препарата гинкго билоба [33]. Наибольший эффект был зарегистрирован у пациентов с АГ и когнитивными нарушениями, получавших Пикамилон Гинкго: показатели шкалы MMSE (Mini-Mental State Examination) улучшились на 4 балла от исходного уровня, в то же время в группе монотерапии гинкго билоба показатели были ниже (разница по шкале MMSE между группами составила 1 балл, $p = 0,007$). Церебропротективный эффект фиксированной комбинации отчетливо прослеживался у пациентов в стадии преддеменции: после терапии когнитивный дефицит регрессировал. Показатели вернулись в состояние нормального функционирования, причем выраженность эффекта терапии препаратом Пикамилон Гинкго была наибольшей у пациентов с сопутствующей АГ, которая сама по себе является фактором риска развития тревожных расстройств и нарушений сна,

поэтому зачастую требуется дополнительное применение анксиолитиков, антидепрессантов, гипнотиков, особенно у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией [40–42]. Большое количество назначаемых препаратов с разными мишенями действия зачастую повышают риск развития полипрагмазии. Отмеченное антиаггеническое и противотревожное действие препарата Пикамилон Гинкго – еще один аргумент в пользу применения фиксированных комбинаций [33]. Пример назначения комбинированного препарата Пикамилон Гинкго у пациентов с АГ доказывает целесообразность церебропротекции на всех стадиях заболевания:

- на начальной – для профилактики когнитивных нарушений, коррекции астении и тревоги;
- на стадии додементных расстройств – с целью их нивелирования;
- в таргетной терапии – при длительном течении с развитием тяжелых когнитивных расстройств.

Пикамилон Гинкго обладает сосудорасширяющим, ноотропным, транквилизирующим, психостимулирующим, вентоническим, антиагрегантным, антигипоксическим, антиоксидантным, нейрометаболическим, антиаггеническим, противотревожным эффектом, улучшает кровообращение

в сосудах сетчатки и зрительного нерва (частое поражение при АГ). Однако необходимо помнить, что выраженный эффект отмечен при получении полного курса терапии по 1 капсуле 3 раза в день не менее 3 мес. Следовательно, при использовании фиксированных комбинаций уже на первом этапе обращения пациента с АГ врач может обеспечить оптимальную церебропротекцию, причем сочетая элементы патогенетического и симптоматического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом роста заболеваемости терапия АГ является одной из ведущих проблем современной медицины. Однако использование только препаратов гипотензивного действия не решает проблему профилактики и коррекции неврологических осложнений, особенно когнитивных. Поэтому раннее назначение церебропротекторов, обладающих многофакторным механизмом действия, – перспективная стратегия для улучшения качества жизни пациентов, профилактики и терапии у них АГ [33].

Поступила / Received 05.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 24.06.2024

Принята в печать / Accepted 01.07.2024



Список литературы / References

1. Kario K, Okura A, Hoshida S, Mogi M. The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. *Hypertens Res.* 2024;47(5):1099–1102. <https://doi.org/10.1038/s41440-024-01622-w>.
2. Lazaridis A, Gavrilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Essential Hypertension. A Forthcoming Immune-Driven Theory in Full Effect. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3451. <https://doi.org/10.3390/ijms22073451>.
3. Путилина МВ. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(11):65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
4. Putilina MV. Current concepts about small vessel disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(11):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
5. Meissner A. Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(3-4):255–262. <https://doi.org/10.1159/000446082>.
6. Di Chiara T, Del Cuore A, Daidone M, Scaglione S, Norrito RL, Puleo MG et al. Pathogenetic Mechanisms of Hypertension-Brain-Induced Complications: Focus on Molecular Mediators. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2445. <https://doi.org/10.3390/ijms23052445>.
7. Missonnier A, L'Allinec V, Constant Dit Beauflis P, Atrousseau F, Nouri A, Karakachoff M et al. Effects of induced arterial hypertension for vasospasm on unruptured and unsecured cerebral aneurysms (growth and rupture). A retrospective case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2024;33(8):107775. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107775>.
8. Путилина МВ. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(10):122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
9. Putilina MV. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(10):122–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
10. Gouloupoulou S, McCarthy CG, Webb RC. Toll-like Receptors in the Vascular System: Sensing the Dangers Within. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):142–167. <https://doi.org/10.1124/pr.114.010090>.
11. Zhou Y, Little PJ, Downey L, Afroz R, Wu Y, Ta HT et al. The Role of Toll-like Receptors in Atherothrombotic Cardiovascular Disease. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2020;3(3):457–471. <https://doi.org/10.1021/acpspts.9b00100>.
12. Kelly DM, Rothwell PM. Blood pressure and the brain: the neurology of hypertension. *Pract Neurol.* 2020;20(2):100–108. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002269>.
13. Choe YM, Baek H, Choi HJ, Byun MS, Yi D, Sohn BK et al. Association Between Enlarged Perivascular Spaces and Cognition in a Memory Clinic Population. *Neurology.* 2022;99(13):e1414–e1421. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000200910>.
14. Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, Vasan RS, Benjamin EJ, Kase CS et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study. *Neurology.* 2015;84(8):825–832. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001279>.
15. Москалец ОВ. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018;(2):21–25. <https://doi.org/10.17238/Pml1609-1175.2018.2.21-25>.
16. Moskalets OV. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *Pacific Medical Journal.* 2018;(2):21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/Pml1609-1175.2018.2.21-25>.
17. Arce Renteria M, Gillett SR, McClure LA, Wadley VG, Glasser SP, Howard VJ et al. C-reactive protein and risk of cognitive decline: The REGARDS study. *PLoS ONE.* 2020;15(12):e0244612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244612>.
18. Liu Y, Dong YH, Lyu PY, Chen WH, Li R. Hypertension-Induced Cerebral Small Vessel Disease Leading to Cognitive Impairment. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(5):615–619. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.226069>.
19. Путилина МВ. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(9):124–128. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-ims-s-korsakova/2014/9/031997-72982014923>.
20. Putilina MV. A role of arterial hypertension in the development of chronic disturbance of cerebral blood circulation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(9):124–128. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-ims-s-korsakova/2014/9/031997-72982014923>.
21. Soun JE, Song JW, Romero JM, Schaefer PW. Central Nervous System Vasculopathies. *Radiol Clin North Am.* 2019;57(6):1117–1131. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.07.005>.
22. Путилина МВ, Вечорко ВИ, Гришин ДВ, Сидельникова ЛВ. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(12):109–117. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>.
23. Putilina MV, Vechorko VI, Grishin DV, Sidelnikova LV. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(12):109–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>.
24. Goenka L, Uppugunduri Satyanarayana CR, Sureh SK, George M. Neuroprotective agents in Acute Ischemic Stroke – A Reality Check. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:2539–2547. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.041>.
25. Golanov EV, Regnier-Golanov AS, Britz GW. Multifactorial neuroprotection: Does the brain have an answer? *Cond Med.* 2019;(2):75–89. Available at: <http://www.conditionmed.org/Data/View/4573>.

21. Lyden PD. Cerebroprotection for Acute Ischemic Stroke: Looking Ahead. *Stroke*. 2021;52(9):3033–3044. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.032241>.
22. Tanaka M, Vécsei L. Editorial of Special Issue 'Dissecting Neurological and Neuropsychiatric Diseases: Neurodegeneration and Neuroprotection'. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6991. <https://doi.org/10.3390/ijms23136991>.
23. Carnovale C, Perrotta C, Baldelli S, Cattaneo D, Montrasio C, Barbieri SS et al. Antihypertensive drugs and brain function: mechanisms underlying therapeutically beneficial and harmful neuropsychiatric effects. *Cardiovasc Res*. 2023;119(3):647–667. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac110>.
24. Narita K, Hoshida S, Kario K. Polypill Therapy for Cardiovascular Disease Prevention and Combination Medication Therapy for Hypertension Management. *J Clin Med*. 2023;12(23):7226. <https://doi.org/10.3390/jcm12237226>.
25. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*. 2022;387(11):967–977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>.
26. Путилина МВ. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. *ПМЖ*. 2009;(4):261–266. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Osobennosti_kombinirovannoy_neyroprotektoynoy_terapii_ostryh_narusheniy_mozgovogo_krovoobrascheniya/.
Putilina MV. Features of combined neuroprotective therapy for acute cerebrovascular accidents. *RMJ*. 2009;(4):261–266. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Osobennosti_kombinirovannoy_neyroprotektoynoy_terapii_ostryh_narusheniy_mozgovogo_krovoobrascheniya/.
27. Błaszczak B, Miziak B, Czuczwar P, Wierzchowska-Cioch E, Pluta R, Czuczwar SJ. A viewpoint on rational and irrational fixed-drug combinations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(8):761–771. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1500895>.
28. Choi YH, Zhang C, Liu Z, Tu MJ, Yu AX, Yu AM. A Novel Integrated Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model to Evaluate Combination Therapy and Determine *In Vivo* Synergism. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021;377(3):305–315. <https://doi.org/10.1124/jpet.121.000584>.
29. Kabir MT, Uddin MS, Mamun AA, Jeandet P, Aleya L, Mansouri RA et al. Combination Drug Therapy for the Management of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3272. <https://doi.org/10.3390/ijms21093272>.
30. Mathieson S, Kasch R, Maher CG, Pinto RZ, McLachlan AJ, Koes BW, Lin CWC. Combination drug therapy for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(6):CD011982. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011982.pub2>.
31. Godman B, McCabe H, Leong TD. Fixed dose drug combinations – are they pharmaco-economically sound? Findings and implications especially for lower- and middle-income countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(1):1–26. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1734456>.
32. Федин АИ, Старых ЕП, Путилина МВ, Старых ЕВ, Миронова ОП, Бадалян КР. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции. *Лечащий врач*. 2015;(5):15–18. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436219>.
Fedin AI, Starykh EP, Putilina MV, Starykh EV, Mironova OP, Badalyan KR. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and the possibilities of its pharmacological correction. *Lechaschi Vrach*. 2015;(5):15–18. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436219>.
33. Захаров ВВ, Бородулина ИВ, Вахнина НВ. Лечение больных с хронической ишемией головного мозга: опыт применения комбинированного нейропротективного препарата Пикамилон Гинкго. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):95–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195>.
Zaharov VV, Borodulina IV, Vakhnina NV. Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: experience of using the combined neuroprotective drug Picamilon Ginkgo. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(9):95–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195>.
34. Noor-E-Tabassum, Das R, Lami MS, Chakraborty AJ, Mitra S, Tallei TE et al. *Ginkgo biloba*: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;8288818. <https://doi.org/10.1155/2022/8288818>.
35. Abdel-Zaher AO, Farghaly HSM, El-Refaiy AEM, Abd-Eldayem AM. Protective effect of the standardized extract of ginkgo biloba (EGB761) against hypertension with hypercholesterolemia-induced renal injury in rats: Insights in the underlying mechanisms. *Biomed Pharmacother*. 2017;95:944–955. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.078>.
36. Aziz TA, Hussain SA, Mahwi TO, Ahmed ZA, Rahman HS, Rasheed A. The efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract as an adjuvant in type 2 diabetes mellitus patients ineffectively managed with metformin: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:735–742. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S157113>.
37. Митрохин КВ, Баранишин АА. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов – аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(6):22–30. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806122>.
Mitrokhin KV, Baranishin AA. Classification and brief description of drug analogues, derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances influencing GABA-ergic connections. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;(6):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806122>.
38. Смирнова АА, Живолупов СА. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейропротекторных средств. *Медицинский совет*. 2023;(6):85–93. <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.
Smirnova AA, Zhivolupov SA. Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(6):85–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.
39. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):974. <https://doi.org/10.3390/ijms20040974>.
40. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА, Путилина МВ, Чучалин АГ. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):11–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>.
Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):11–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>.
41. Путилина МВ. Особенности терапии астенических расстройств. *Consilium Medicum. Неврология (Прил.)*. 2010;(1):30–35. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2010/nevro2010_pri/nevro2010_1_pri/osobennosti-terapii-astenicheskikh-rasstroystv/.
Putilina MV. Peculiarities of the treatment of asthenic disorders. *Consilium Medicum. Neurology (Suppl.)*. 2010;(1):30–35. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2010/nevro2010_pri/nevro2010_1_pri/osobennosti-terapii-astenicheskikh-rasstroystv/.
42. Malik M, Tlustoš P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs. *Nutrients*. 2022;14(16):3367. <https://doi.org/10.3390/nu14163367>.

Информация об авторе:

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profput@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Putilina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu.B. Belousov, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profput@mail.ru